

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5366349号
(P5366349)

(45) 発行日 平成25年12月11日 (2013. 12. 11)

(24) 登録日 平成25年9月20日 (2013. 9. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 H

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 H

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 15 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-584276 (P2001-584276)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月3日 (2001. 5. 3)
 (65) 公表番号 特表2003-533524 (P2003-533524A)
 (43) 公表日 平成15年11月11日 (2003. 11. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/014391
 (87) 国際公開番号 W02001/087882
 (87) 国際公開日 平成13年11月22日 (2001. 11. 22)
 審査請求日 平成20年3月28日 (2008. 3. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/204, 646
 (32) 優先日 平成12年5月17日 (2000. 5. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598093026
 オーソー・マクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 69-0602ラリタン・ユーエスルート
 ナンバー202
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 スイ, ジファ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 92フレミントン・ラングブルックサー
 クル11
 (72) 発明者 マシーラグ, マーク・ジェイ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 76ブランチバーク・セネカトレイル8
 最終頁に続く

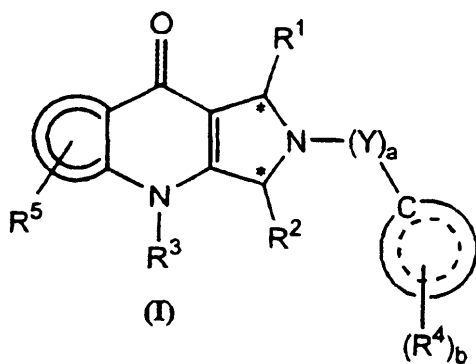
(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ阻害剤として有効な置換ピロロピリジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

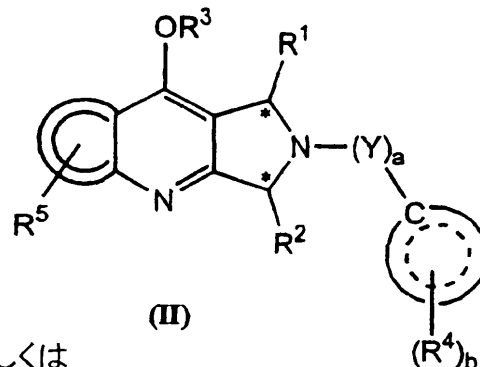
【請求項 1】

式 (I) もしくは (II)

【化 1】



もしくは



式中、

R¹は水素であり、R²は2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル基、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル基、2, 3-ジヒド

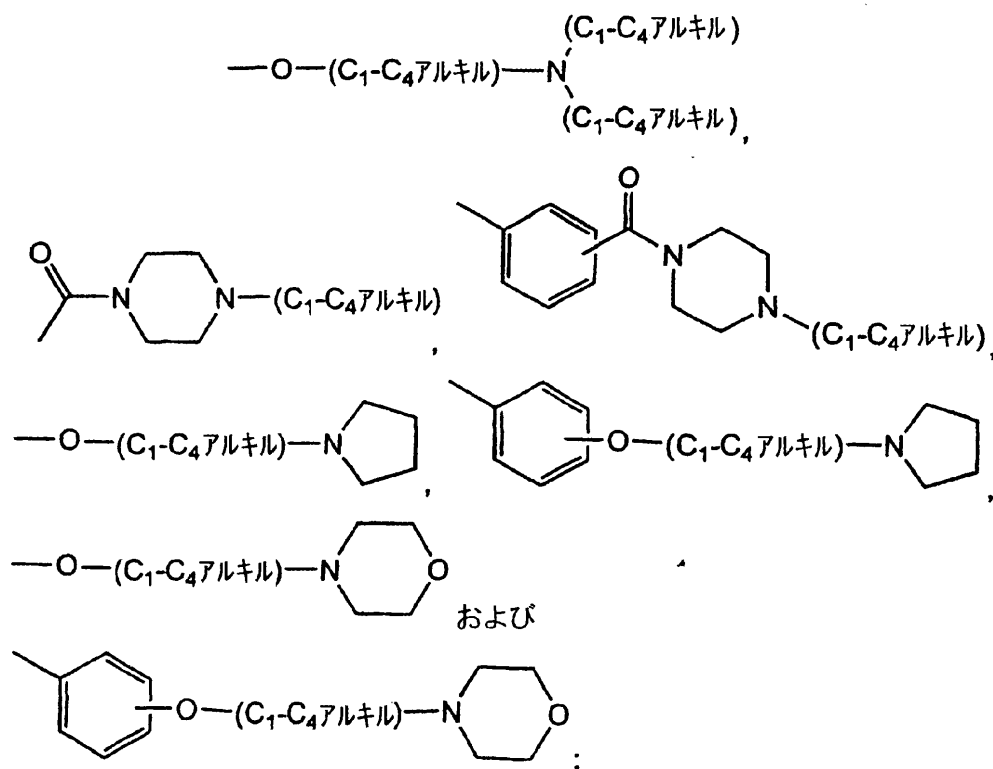
ロインデン-5-イル基、3-チエニル基又は5-ベンゾフリル基であり、

R^3 は水素またはメチル基であり、

b は0～4の整数であり、

R^4 はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルコシカルボニル、トリフルオロメチル、フェニル（ここでフェニル基は場合によっては R^D から独立に選択された1～3置換基で置換されることができる）、フェニルスルホニル、ナフチル、 C_1-C_6 アラルキル、 $-O-$ アラルキル（ここでアラルキル基は場合によっては R^D から独立に選択された1～3置換基で置換されることができる）、ヘテロアリール（ここでヘテロアリールは場合によっては R^D から独立に選択された1～3置換基で置換されることができる）、ヘテロシクロアルキル、 NH_2 、 NHR^A 、 $N(R^A)_2$ 、

【化2】



から成る群から独立に選択され、

ここで、各 R^D はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルチオ、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 NH_2 、 NHR^A 、 $N(R^A)_2$ 、 $C(O)N(R^A)_2$ 、 $SO_2N(R^A)_2$ 、アセチルアミノ、ニトロ、シアノ、ホルミル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、カルボキシ C_1-C_6 アルキルおよびアラルキルから独立に選択され、

R^5 は水素であり、

a は0～1の整数であり、

Y は $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル)カルボニル、 $-(C_2-C_6$ アルケニル)カルボニル、 $-(C_2-C_6$ アルキニル)カルボニル、 $-$ カルボニル $(C_1-C_6$ アルキル)、 $-$ カルボニル $(C_2-C_6$ アルケニル)、 $-C(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル)スルホニル、 $-$ スルホニル $(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_3-C_7$ シクロアルキル)および $-(C_3-C_7$ シクロアルキル) $-C(O)-$ から成る群から選択され、

【化 3】



はフェニルであり、

【化 4】



10

はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

ここで各 R^A は C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_1-C_6 アラルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでアリール、アラルキルもしくはヘテロアリールは場合によっては 1 ~ 3 R^B で置換されることができ、

ここで、各 R^B はハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、カルボキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、アミノ、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ C_1-C_6 アルキルカルボニルアミノおよびヒドロキシ C_1-C_6 アルキルアミノから成る群から独立に選択される、

20

の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

式中、

R^1 が水素であり、

R^2 が 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル基、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル基、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル基、3-チエニル基又は 5-ベンゾフリル基であり、

30

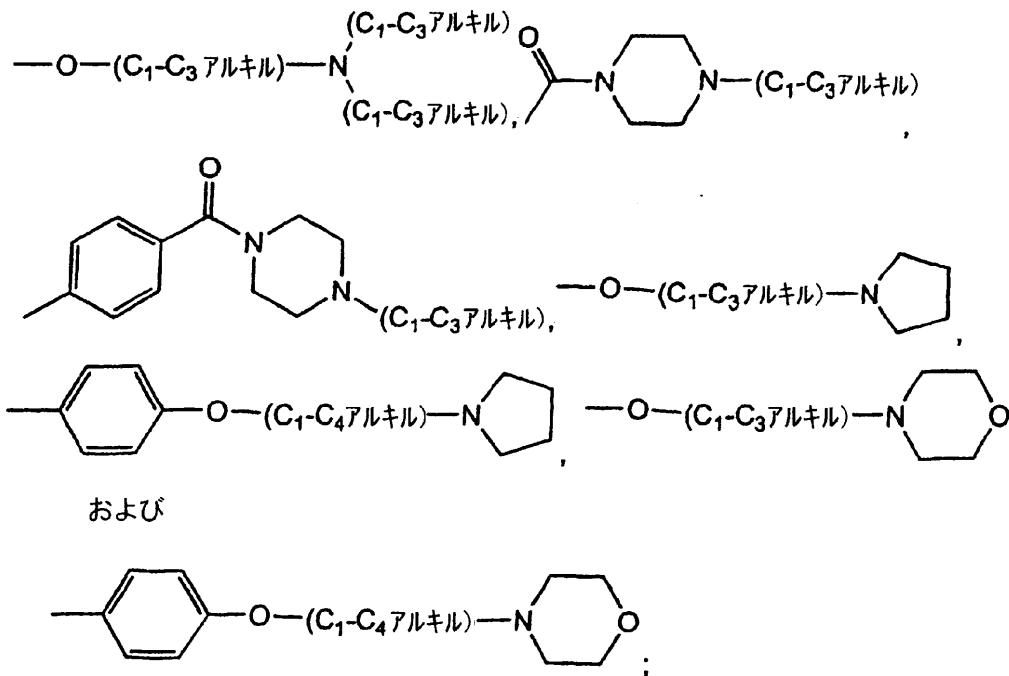
R^3 が水素またはメチル基であり、

b が 0 ~ 4 の整数であり、

R^4 がハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル、フェニル（ここでフェニル基は場合によってはヒドロキシ、カルボキシ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルチオ、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $C(O)N(R^A)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、(C_1-C_4 アルキル) アミノ、ジ (C_1-C_4 アルキル) アミノ、ニトロ、シアノもしくはホルミルから選択された 1 ~ 2 置換基で置換されることができ）、-O-アラルキル、ヘテロアリール（ここでヘテロアリールは場合によってはヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 $C(O)N(R^A)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、 C_1-C_3 アルキルカルボニルもしくは C_1-C_4 アラルキルからに選択された 1 ~ 2 置換基で置換されることができ）、ヘテロシクロアルキル、

40

【化 7】



10

から成る群から選択され、

20

a が 0 ~ 1 の整数であり、

Y が $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(O)-(C_2-C_4$ アルケニル)、 $-C(O)-(C_3-C_7$ シクロアルキル) および $-C(O)NH-(C_1-C_3$ アルキル) から成る群から選択され、

【化 8】



30

がフェニルであり、

【化 9】



がフェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

ここで各 R^A は C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_1-C_6 アラルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでアリール、アラルキルもしくはヘテロアリールは場合によっては 1 ~ 3 R^B で置換されることができ、

40

ここで、各 R^B はハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、カルボキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、アミノ、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ C_1-C_6 アルキルカルボニルアミノおよびヒドロキシ C_1-C_6 アルキルアミノから成る群から独立に選択される、

請求項 1 の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

式中、

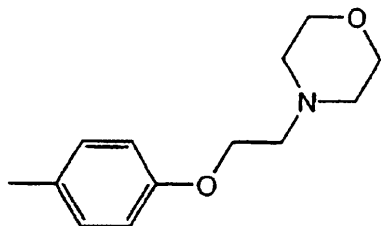
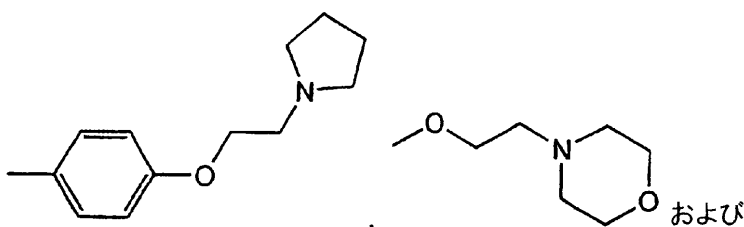
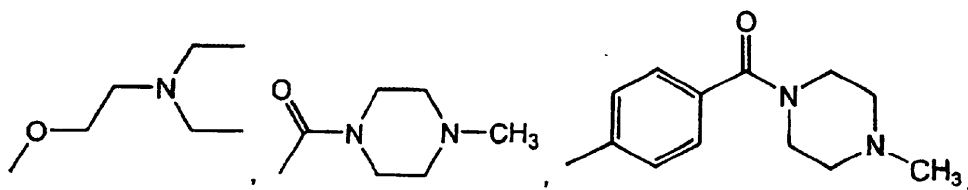
50

R^2 が5-ベンゾフリルおよび3-チエニルから成る群から選択され、

R^3 がHおよびメチルから成る群から選択され、

R^4 がブromo、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、メチル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-ホルミルフェニル、4-メチルチオフェニル、ベンジルオキシ、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、N-オキシ-2-ピリジニル、3-チエニル、2-フリル、1-イミダゾリル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1,2-ジメチルイミダゾリル)、5-(1-メチルイミダゾリル)、5-(1-ベンジルイミダゾリル)、3,4-メチレンジオキシフェニル、

【化10】



から成る群から選択され、

Yが $-CH_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ 、 $-C(O)NH-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ シクロプロピルおよび $-C(O)-CH_2$ から成る群から選択され、

【化11】



がフェニル、2-フリル、2-ベンゾ(b)フリル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-イミダゾリル、2-チアゾリルおよび2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニルから成る群から選択される、請求項2の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

式中、

10

20

30

40

50

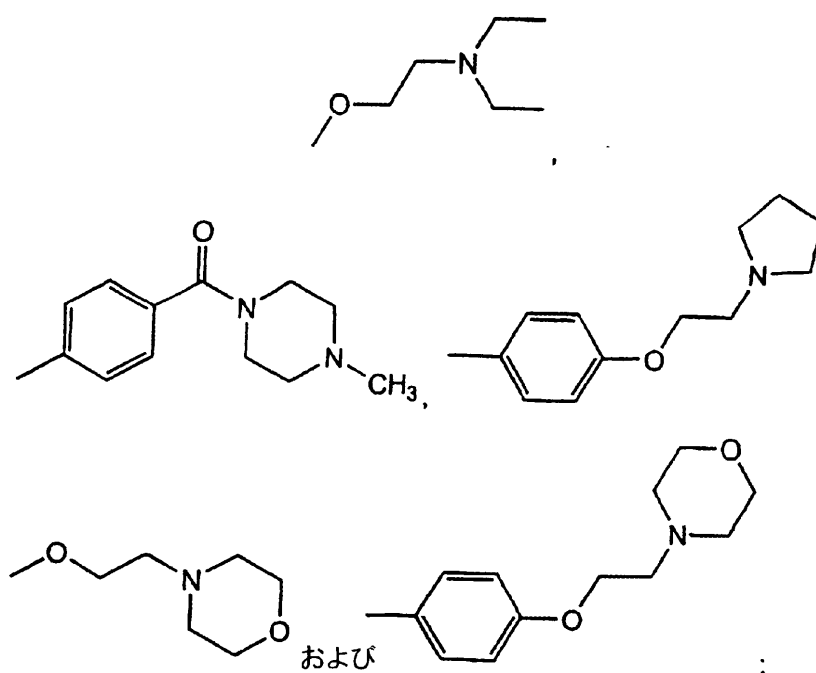
R^2 が3-チエニルおよび5-ベンゾフリルから成る群から選択され、

R^3 がHであり、

bが0～1の整数であり、

R^4 が5-ブロモ、2-ヒドロキシ、6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-ホルミルフェニル、ベンジルオキシ、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-チエニル、N-オキソ-2-ピリジニル、1-イミダゾリル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1, 2-ジメチルイミダゾリル)、3, 4-メチレンジオキシフェニル、

【化12】



から成る群から選択され、

Yが-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-C(O)-CH₂CH₂-、-C(O)-CH=CH-および-C(O)-シクロプロピルから成る群から選択され、

【化13】



がフェニル、2-フリル、2-ベンゾ(b)フリル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニルおよび2-チアゾリルから成る群から選択される、請求項3の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

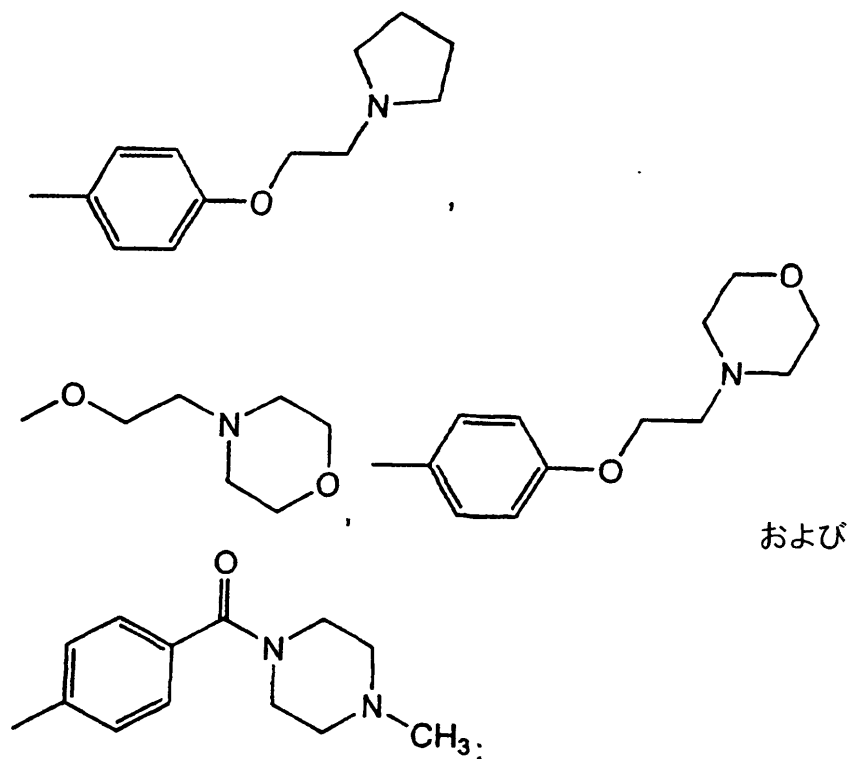
【請求項5】

式中、

R^2 が3-チエニルおよび5-ベンゾフリルから成る群から選択され、 R^4 が5-ブロモ、2-ヒドロキシ、6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-カルボキシ

フェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-ホルミルフェニル、ベンジルオキシ、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、N-オキソ-2-ピリジニル、3-チエニル、2-フリル、1-イミダゾリル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1, 2-ジメチルイミダゾリル)、3, 4-メチレンジオキシフェニル、

【化14】



および

から成る群から選択され、

Yが-C(O)-、-C(O)O-CH₂-および-C(O)-CH=CH-から成る群から選択される、

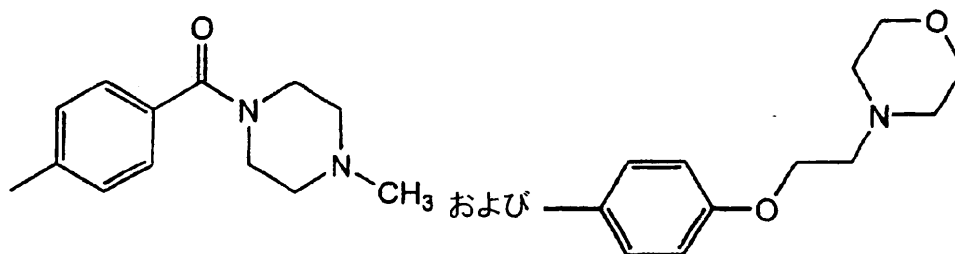
請求項4の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

式中、

R⁴が6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、N-オキソ-2-ピリジニル、3-チエニル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1, 2-ジメチルイミダゾリル)、

【化15】

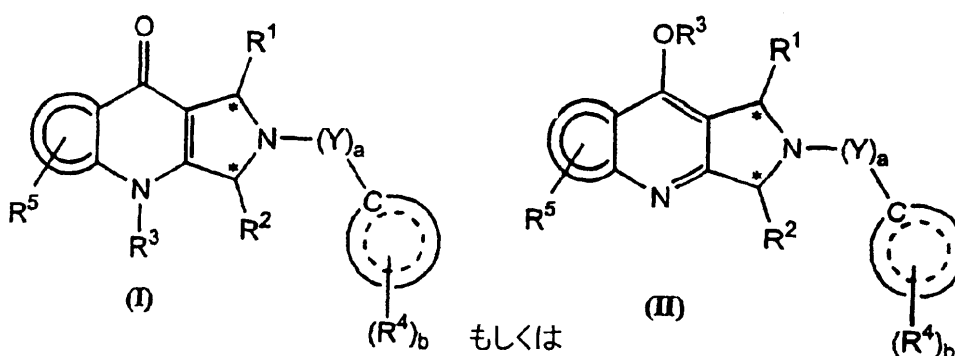


から成る群から選択される、
請求項 5 の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

式 (I) もしくは (II)

【化 18】



式中、

R¹は水素であり、

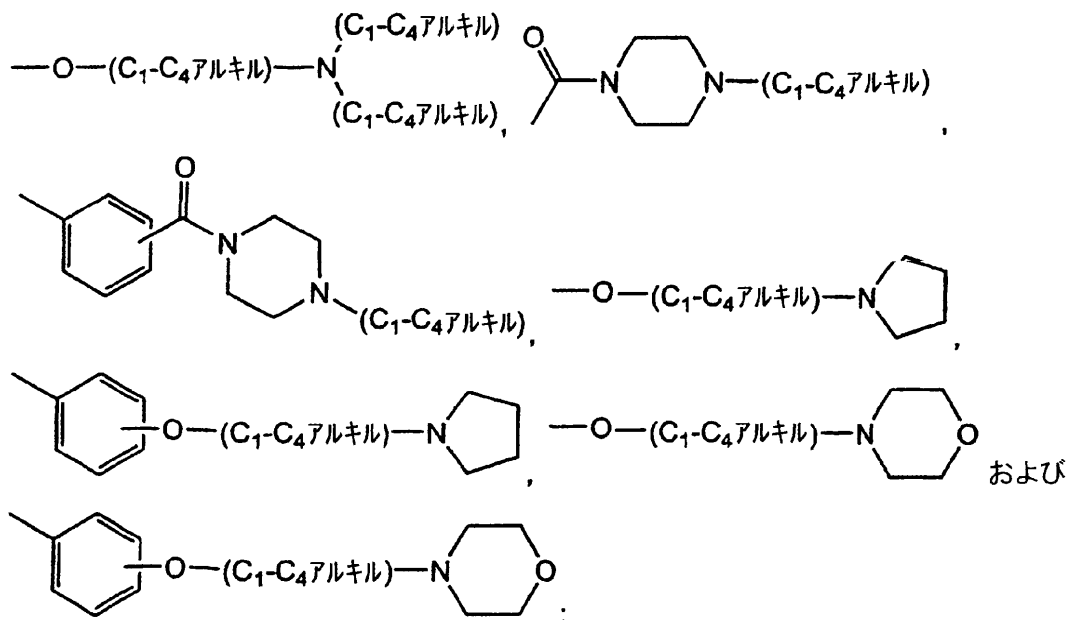
R²は 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル基、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル基、2, 3-ジヒドロインドエン-5-イル基、3-チエニル基又は 5-ベンゾフリル基であり、

R³は水素またはメチル基であり、

b は 0 ~ 4 の整数であり、

R⁴はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、フェニル（ここでフェニル基は場合によっては R^Dから独立に選択された 1 ~ 3 置換基で置換されることができる）、フェニルスルホニル、ナフチル、C₁-C₆アラキル、-O-アラキル（ここでアラキル基は場合によっては R^Dから独立に選択された 1 ~ 3 置換基で置換されることができる）、ヘテロアリール（ここでヘテロアリールは場合によっては R^Dから独立に選択された 1 ~ 3 置換基で置換されることができる）、NH₂、NHR^A、N(R^A)₂、

【化 19】



10

から成る群から独立に選択され、

ここで、各 R^D はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 NH_2 、 NHR^A 、 $N(R^A)_2$ 、 $C(O)N(R^A)_2$ 、 $SO_2N(R^A)_2$ 、アセチルアミノ、ニトロ、シアノ、ホルミル、 C_1-C_6 アルキルスルホンおよびカルボキシ C_1-C_6 アルキルから独立に選択され、

20

R^5 は水素であり

a は 0 ~ 1 の整数であり、

Y は $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル)カルボニル、 $-(C_2-C_6$ アルケニル)カルボニル、 $-(C_2-C_6$ アルキニル)カルボニル、 $-カルボニル(C_1-C_6$ アルキル)、 $-カルボニル(C_2-C_6$ アルケニル)、 $-C(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル)スルホン、 $-スルホン(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_3-C_7$ シクロアルキル)および $-(C_3-C_7$ シクロアルキル) $-C(O)-$ から成る群から選択され、

30

【化 2 0】



はフェニルであり、

40

【化 2 1】



はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

ここで各 R^A は C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_1-C_6 アラルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでアリール、アラルキルもしくはヘテロアリール

50

は場合によっては1～3 R^Bで置換されることができ、

ここで、各R^Bはハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルキルカルボニル、カルボキシC₁－C₆アルキル、C₁－C₆アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、アミノ、ジ(C₁－C₆アルキル)アミノ、アセチルアミノ、カルボキシC₁－C₆アルキルカルボニルアミノおよびヒドロキシC₁－C₆アルキルアミノから成る群から独立に選択される、

の化合物および製薬学的に許容できるその塩。

【請求項8】

製薬学的に許容できる担体および請求項1の化合物を含んで成る製薬学的組成物。

【請求項9】

請求項1の化合物および製薬学的に許容できる担体を混合することにより製造された製薬学的組成物。

【請求項10】

請求項1の化合物および製薬学的に許容できる担体を混合することを含んで成る、製薬学的組成物の製法。

【請求項11】

請求項1の化合物を含んで成る、それを必要とする被検者の性機能不全を処置するための医薬組成物。

【請求項12】

請求項8の組成物を含んで成る、それを要する被検者の性機能不全を処置するための医薬組成物。

【請求項13】

性機能不全が男性の性機能不全、男性の勃起機能不全、勃起不能、女性の性機能不全、女性の性的興奮機能不全並びに膣および陰核の組織の血流および酸化窒素生成に関連の女性の性機能不全である、請求項11の組成物。

【請求項14】

請求項1の化合物を含んで成る、それを要する男性被検者の陰茎組織のcGMP濃度を増加するための医薬組成物。

【請求項15】

請求項1の化合物を含んで成る、それを要する被検者における男性の勃起機能不全(ED)、勃起不能、女性の性的興奮機能不全、膣および陰核の組織中の血流および酸化窒素生成に関連する女性の性的機能不全、早産、月経困難症、心血管障害、アテローム性動脈硬化症、動脈塞栓障害、血栓症、冠状血管再狭窄、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心障害、高血圧症、肺動脈性高血圧症、喘息、間欠性跛行並びに糖尿病併発症から成る群から選択される症状を処置ための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[関連出願に対するクロスレフェレンス]

本出願は引用によりここにその内容が取り込まれている2000年5月17日出願の米国特許暫定出願第60/204,646号からの優先権を請求する。

[発明の分野]

本発明は新規のピロロピリジノン誘導体、化合物の合成に使用される中間体および化合物を含む製薬学的組成物および性的機能不全の処置のためのそれらの使用に関する。本発明の化合物は性的機能不全、より具体的には男性の勃起機能不全の処置に有効なホスホジエステラーゼ阻害剤である。

【0002】

[発明の背景]

勃起機能不全(ED)は満足な性交のための十分に硬度の勃起の達成もしくは維持不能と定義される。最近、米国のみで少なくとも2千万人の男性に匹敵する、男性人口の約7～8%がある程度のEDを罹患すると算定されている。EDは加齢とともに増加する可能

10

20

30

40

50

性があるので、この症状の発生は人口の平均年齢が増加するに従って、将来増加するであろうと予測される。

【0003】

男性の勃起機能不全は精神的そして／もしくは機能的因子の結果である可能性がある。EDは多数の因子からなるが、男性人口中のある副グループが障害の症候を示す傾向が強い。とりわけ糖尿病、高血圧、心疾患および多発性硬化症の患者は特に高いEDの傾向を有する。更に、降圧剤、抗鬱剤、鎮静剤および抗不安剤のようなある種類の薬剤を摂取する患者はEDを罹患する傾向が強い。

【0004】

EDの処置は様々な薬理学的薬剤、真空装置および陰茎補装具を含む。薬理学的薬剤には、パパベリン、フェントールアミンおよびアルプロスタジルが最近実用されている。これらの薬剤は直接的尿道海綿体洞内もしくは尿道内注入後にのみ有効であり、注入部位のプリアピズム、繊維症、陰茎痛および血腫のような副作用を伴う。真空装置はEDの非侵襲的代替処置である。これらの装置は陰茎軸の周囲に印圧を形成して、受動的な動脈拡張により海綿体中への血流増加をもたらす。この治療形態は有機的原因のEDにおいてしばしば有効であるが、自然性の欠如および機械的装置の使用に伴う時間並びに射精の困難および不快感の不満を含む。特に糖尿病の男性には、様々な準硬度のもしくは膨潤性陰茎人工補装具を使用して幾らかの成功をもたらしている。これらの装置は一般に、他の処置の選択が失敗し、感染および虚血の危険増加を伴う場合に考慮される。

【0005】

最近、ホスホジエステラーゼV (PDE V) 阻害剤、シルデナフィル (Viagra^(R)) がEDの処置のための経口で有効な製薬学的にFDAにより承認された。シルデナフィル、5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンおよび多数の関連類似体および抗狭心症剤としてのそれらの使用が米国特許第5,250,534号および第5,346,901号明細書に記載されている。シルデナフィルおよび関連類似体の男性勃起機能不全処置のための使用は1994年12月22日公示の国際公開第94/28902号パンフレットに記載されている。臨床研究において、当該薬剤は精神的もしくは有機的原因のEDを罹患する男性の約70%の性的機能を改善した。しかし、当該薬剤は根治的前立腺切除術を受けた患者にはあまり劇的な効果を示さず、偽薬の15%に対してシルデナフィル投与患者の43%に勃起改善を示した。更に、シルデナフィルの使用は様々な組織に対する非選択的影響からもたらされる頭痛、ほてりおよび障害色覚を含む幾つかの望ましくない副作用を伴う。これらの欠点にもかかわらず、当該薬剤は、陰茎中への直接的注入による薬剤の導入、外部装置の使用もしくは外科的手法を伴う他の処置より好ましいものとして患者に認められている。

【0006】

米国特許第5,859,009号および欧州特許第0740668号明細書においてDaugan等はサイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェート特にホスホジエステラーゼの阻害剤としての一連の4環式誘導体の合成、および心臓血管障害の処置におけるそれらの使用につき記載している。国際公開第97/03675号パンフレットにおいてDaugan等は勃起不能症の処置に対する4環式誘導体の使用を教示している。

【0007】

Tetrahedron Letters 38(17), (1997), pp2997-3000中でGarinaux, J.-F.等は1,2,3,4-テトラヒドロβ-カルボリンの酸化による3環式キノロン誘導体の合成を開示している。

【0008】

ドイツ特許第2803541号および米国特許第4,235,907号明細書においてPfenniger, E.は置換9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オンおよびアレルギー性喘息の処置におけるそれらの使用を開示している。

【0009】

性的に刺激された陰茎勃起は中枢神経系、末梢神経系および平滑筋に關与する生理学的過程の複雑な相互作用からもたらされる。特に、非-アドレナリン発生、非-コリン発生神経および内皮層からの酸化窒素の放出がグアニリルシクラーゼを活性化し、海綿体内の細胞内c G M Pレベルを増加する。細胞内c G M Pの増加は細胞内カルシウムレベルを減少させ、小柱平滑筋の弛緩をもたらす、それが順次、海綿体容量の膨張および膜下細静脈の圧迫をもたらす、陰茎勃起に導く。

【0010】

P D E Vはヒト血小板および血管平滑筋中に発見され、心臓血管組織中のc G M Pの細胞内濃度の調節におけるこの酵素の役割を暗示している。実際、P D E V阻害剤は酸化窒素誘導の細胞内c G M Pの増加を強化することにより内皮-依存性血管弛緩をもたらすことが示された。更に、P D E V阻害剤は鬱血性心不全および肺動脈性高血圧症の動物モデルの肺動脈圧を選択的に低下させる。従って、E Dにおけるそれらの用途に加えて、P D E V阻害剤は心不全、肺動脈性高血圧症および狭心症のような症状において治療的に有効であろう。

10

【0011】

c G M Pの放出増加もしくは分解減少のいずれかにより陰茎組織中のc G M P濃度を増加する薬剤がE Dの有効な処置剤であることが期待される。c G M Pの細胞内レベルはその形成および分解に關与する酵素、すなわちグアニレートシクラーゼおよびサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ(P D E)により調節される。今日、少なくとも9種類の哺乳動物のP D Eが記載されており、そのうち5種が生理学的条件下で活性c G M Pを不活性G M Pに加水分解されることができ(P D E I、II、V、VIおよびIX)。P D E Vはヒト陰茎海綿体洞中の主要イソ形態である。従って、P D E Vの阻害剤は陰茎海綿体洞中のc G M P濃度を増加し、陰茎勃起の期間および頻度を増加することが期待されるであろう。

20

【0012】

更に、選択的P D E阻害剤は男性勃起機能不全(E D)、女性の性的興奮機能不全、膣および陰核組織中の血流および酸化窒素生成に關連の女性性的機能不全、早産、月経困難症、心血管障害、アテローム性動脈硬化症、動脈栓塞障害、血栓症、冠状血管再狭窄症、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心障害、高血圧症、肺動脈性高血圧症、喘息、間欠性跛行および糖尿病併発症、を含む様々な障害および症状の処置に有効であることが知られている。

30

【0013】

従って、ホスホジエステラーゼ、特にP D E Vの阻害により陰茎組織中のc G M P濃度を増加する化合物を同定することが本発明の目的である。性的機能不全、特に雄動物の勃起機能不全および／もしくは勃起不能並びに雌動物の性的機能不全の処置に有効な化合物を同定することが本発明のもう1つの目的である。本発明の更にもう1つの目的は、本発明の化合物を使用して、性的機能不全、特に勃起機能不全を処置する方法を同定することである。

【0014】

男性の勃起機能不全、女性の性的機能不全、心血管障害、アテローム性動脈硬化症、動脈性栓塞障害、血栓症、冠状血管再狭窄、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心不全、高血圧症、肺動脈性高血圧症、喘息、間欠性跛行および糖尿病併発症のようなP D E V媒介障害の症状の処置に有効な化合物を同定することが本発明のもう1つの目的である。

40

【0015】

今度は、酵素アッセイにおいてホスホジエステラーゼV型を阻害する能力を有する一連のピロロピリジノン誘導体を説明する。

【0016】

[発明の要約]

本発明はホスホジエステラーゼ阻害剤として有効な新規のピロロピリジノン誘導体化合物を提供する。より具体的には、本発明は一般式(I)もしくは(II)

50

【化 2 6】



【0 0 2 2】

はフェニル、フリル、チエニルおよびピロリルから成る群から選択され、

【0 0 2 3】

【化 2 7】



10

【0 0 2 4】

はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択される、

ただし、 R^1 が水素であり、 R^3 が水素であり、 b が0であり、 c が0であり、 a が1であり、 Y が $-CH_2-$ であり、

【0 0 2 5】

【化 2 8】

20



【0 0 2 6】

がフェニルであり、そして

【0 0 2 7】

【化 2 9】



30

【0 0 2 8】

がフェニルである時には、 R^2 はトリメトキシフェニルではない（すなわち、本化合物は 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(フェニルメチル)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-9H-ピロロ[3, 4-b]キノリン-9-オンではない）、の化合物および製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【0 0 2 9】

本発明を具体的に表わすものは製薬学的に許容できる担体および前記のいずれかの化合物を含んで成る製薬学的組成物である。本発明の一具体例は前記のいずれかの化合物および製薬学的に許容できる担体を混合することにより製造された製薬学的組成物である。本発明を表わすものは、前記のいずれかの化合物および製薬学的に許容できる担体を混合することを含んで成る、製薬学的組成物の製法である。

40

【0 0 3 0】

本発明の例は、治療的に有効量の前記のいずれかの化合物もしくは製薬学的組成物を被検者に投与することを含んで成る、それらを必要とする被検者における、男性の勃起機能不全（ED）、勃起不能、女性の性的機能不全、女性性的興奮機能不全、膣および陰核組織における血流および酸化窒素生成に関連した女性の性的機能不全、早産、月経困難症、心血管障害、アテローム性動脈硬化症、動脈塞栓障害、血栓症、冠状血管再狭窄、狭心症、心筋梗塞、心不全、虚血性心障害、高血圧症、肺動脈性高血圧症、喘息、間欠性跛行お

50

【 0 0 3 1 】

【 0 0 3 2 】

10

【 0 0 3 3 】

【 0 0 3 4 】

20

【 0 0 3 5 】

【 0 0 3 6 】

【化 3 0】



【 0 0 3 7 】

【 0 0 3 8 】

【 0 0 3 9 】

50

1～2置換基で置換された)、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択される。好ましくは、 R^2 は3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル)、3, 4-ジヒドロベンゾ-[1, 4]-ジオキシン-6-イル、5-ベンゾフリル、5-インダニルおよび3-チエニルから成る群から選択される。より好ましくは、 R^2 は3, 4-メチレンジオキシフェニル、5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル、3, 4-ジヒドロベンゾ-[1, 4]-ジオキシン-6-イル、3-チエニル、5-インダニルおよび5-ベンゾフリルから成る群から選択される。更により好ましくは、 R^2 は3, 4-メチレンジオキシフェニル、5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル)、3, 4-ジヒドロベンゾ-[1, 4]-ジオキシン-6-イル、3-チエニル、5-インダニルおよび5-ベンゾフリルから成る群から選択される。もっとも好ましくは、 R^2 は3, 4-メチレンジオキシフェニルおよび5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル)から成る群から選択される。

10

【0040】

好ましくは、 R^3 は水素および C_1-C_4 アルキルから成る群から選択される。より好ましくは、 R^3 は水素およびメチルから成る群から選択される。もっとも好ましくは、 R^3 は水素である。

【0041】

好ましくは、 b は0～4の整数である。より好ましくは、 b は0～1の整数である。

【0042】

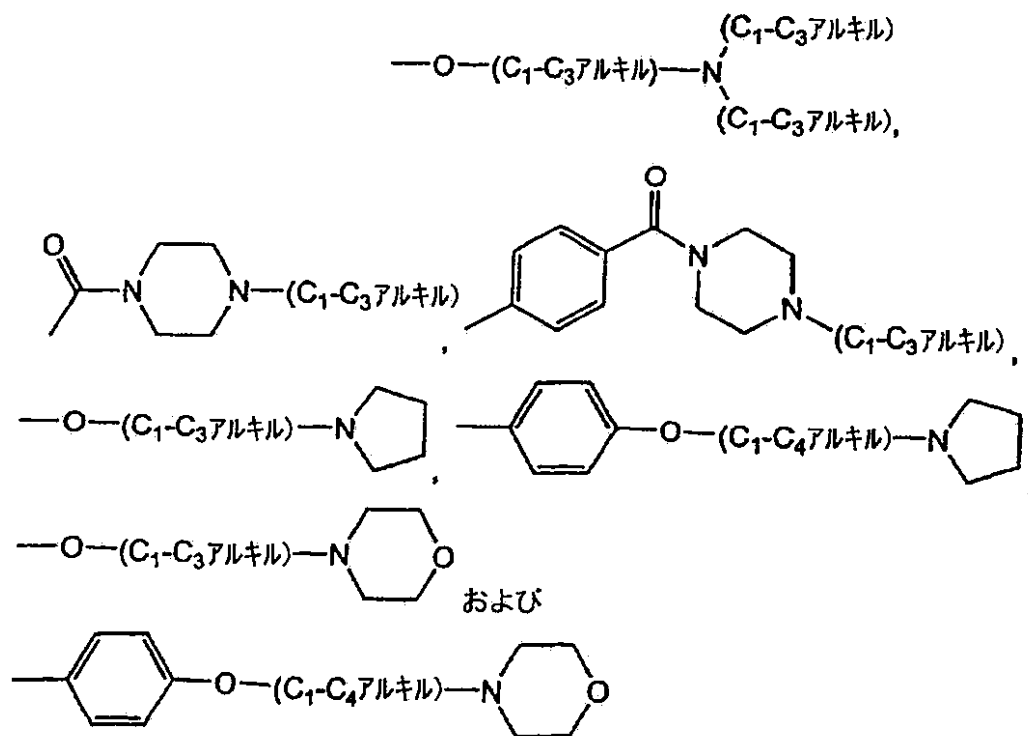
本発明の1態様において、 R^4 はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル、フェニル(ここでフェニル基は場合によってはヒドロキシ、カルボキシ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルチオ、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $C(O)N(R^A)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、(C_1-C_4 アルキル)アミノ、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ、ニトロ、シアノもしくはホルミルから選択された1～2置換基で置換されることができる)、-O-アラルキル、ヘテロアリール(ここでヘテロアリールは場合によってはヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 $C(O)N(R^A)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、 C_1-C_3 アルキルカルボニルもしくは C_1-C_4 アラルキルからに選択された1～2置換基で置換されることが

20

30

【0043】

【化 3 1】

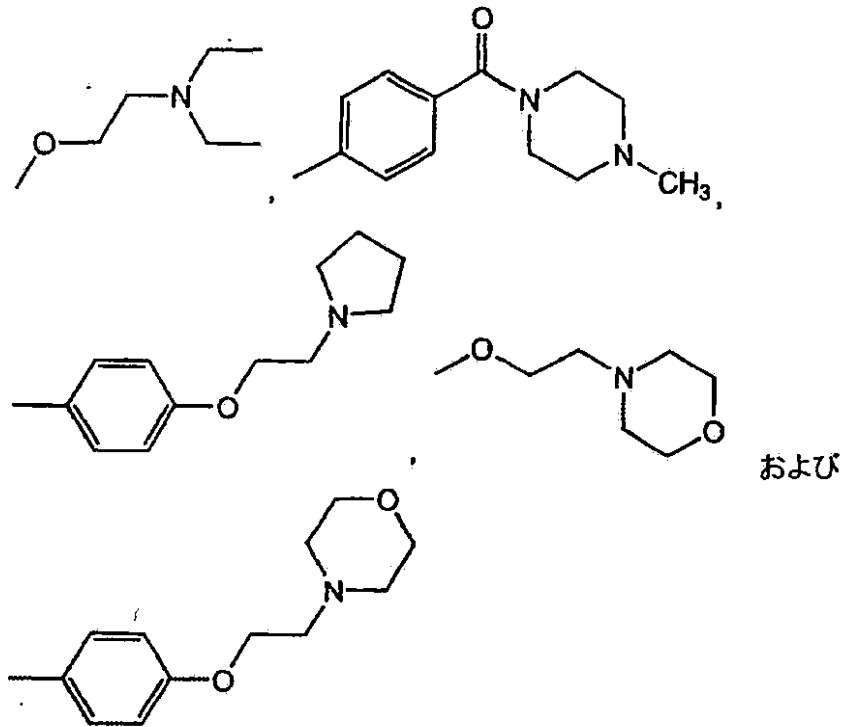


COCCN1CCCC1

から成る群から選択される。より好ましくは、 R^4 は5-ブromo、2-ヒドロキシ、6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-ホルミルフェニル、ベンジルオキシ、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-チエニル、N-オクソ-2-ピリジニル、1-イミダゾリル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1, 2-ジメチルイミダゾリル)、3, 4-メチレンジオキシフェニル、

【 0 0 4 7 】

【化 3 3】



10

20

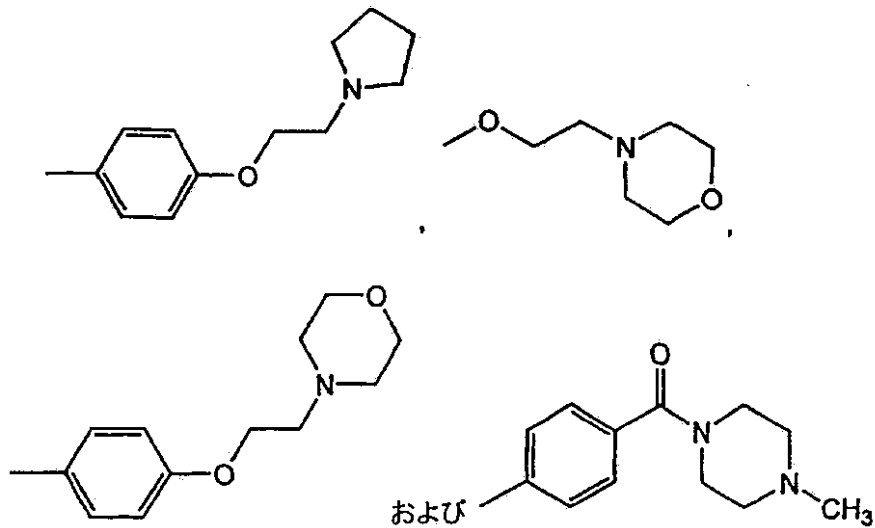
【0048】

から成る群から選択される。更により好ましくは、 R^4 が5-ブロモ、2-ヒドロキシ、6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-ホルミルフェニル、ベンジルオキシ、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、N-オキソ-2-ピリジニル、3-チエニル、2-フリル、1-イミダゾリル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1,2-ジメチルイミダゾリル)、3,4-メチレンジオキシフェニル、

30

【0049】

【化 3 4】



10

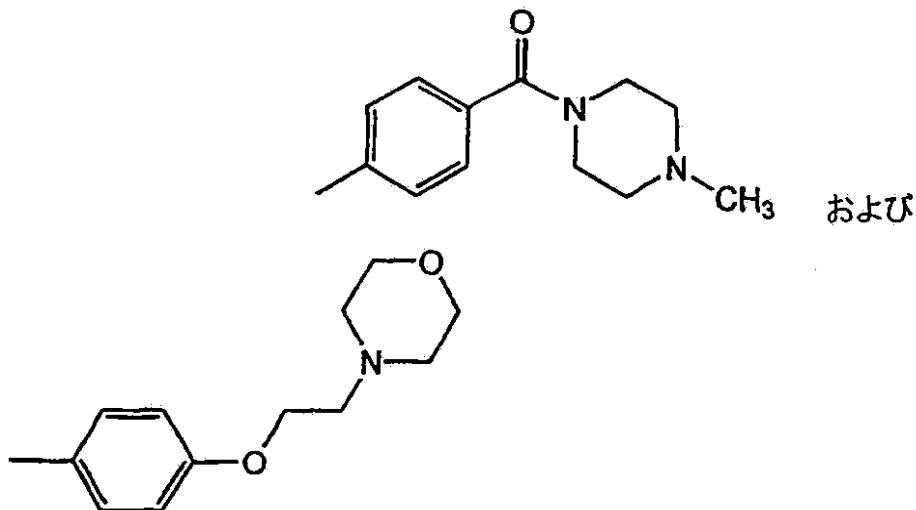
【0050】

から成る群から選択される。更により好ましくは、 R^4 が6-ヒドロキシ、4-カルボキシ、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、N-オキソ-2-ピリジニル、3-チエニル、5-(1-ベンジル-2-メチルイミダゾリル)、5-(1,2-ジメチルイミダゾリル)、

20

【0051】

【化 3 5】



30

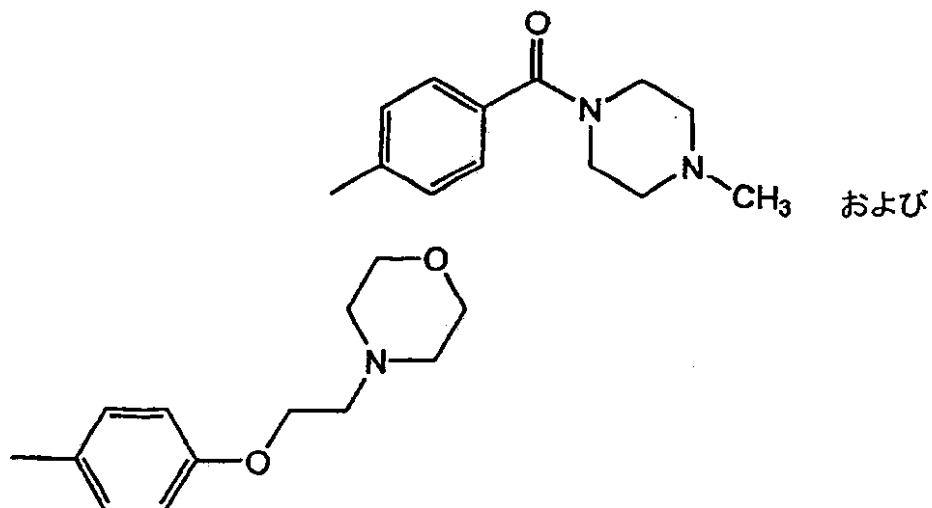
【0052】

から成る群から選択される。もっとも好ましくは、 R^4 がヒドロキシ、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシカルボニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、

40

【0053】

【化 3 6】



10

【0054】

から成る群から選択される。

【0055】

好ましい一態様において、cは0である。もう1つの好ましい態様においてはaは0～1の整数である。

20

【0056】

本発明の1態様において、Yは $-C_1-C_4$ アルキル-、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ アルキル)-、 $-C(O)-(C_1-C_4$ アルキル)-、 $-C(O)-(C_2-C_4$ アルケニル)-、 $-C(O)-(C_3-C_7$ シクロアルキル)-および $-C(O)NH-(C_1-C_3$ アルキル)-から成る群から選択される。好ましくは、Yは $-CH_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ 、 $-C(O)NH-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ シクロプロピルおよび $-C(O)-CH_2-$ から成る群から選択される。より好ましくは、Yは $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ および $-C(O)-$ シクロプロピルから成る群から選択される。更により好ましくは、Yは $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ および $-C(O)-CH=CH-$ から成る群から選択される。もっとも好ましくは、Yは $-C(O)-$ および $-C(O)O-CH_2-$ から成る群から選択される。

30

【0057】

好ましくは、

【0058】

【化 3 7】



40

【0059】

はフェニルである。

【0060】

本発明の1態様において、

【0061】

【化 3 8】



【0 0 6 2】

はフェニル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択される。好ましくは、

【0 0 6 3】

【化 3 9】



【0 0 6 4】

はフェニル、

2-フリル、2-ベンゾ (b) フリル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリルおよび2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルから成る群から選択される。より好ましくは、

【0 0 6 5】

【化 4 0】



【0 0 6 6】

はフェニル、2-フリル、2-ベンゾ (b)

フリル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニルおよび2-チアゾリルから成る群から選択される。もっとも好ましくは、

【0 0 6 7】

【化 4 1】



【0 0 6 8】

は2-フリル、2-ベンゾ (b) フリル、4-ピリジニル、2-ピリミジニルおよび2-チアゾリルから成る群から選択される。

【0 0 6 9】

「ハロゲン」の用語はヨウ素、臭素、塩素およびフッ素を含むこととする。

【0 0 7 0】

「アルキル」の用語は単独もしくは置換基の一部としてのどちらとして使用されても、1~10もしくはこの範囲内のあらゆる数字の炭素原子の直鎖もしくは分枝側鎖アルカンを意味することとする。例えば、アルキル基はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-(2-メチル)ブチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、n-ヘキシルおよび2-メチルペンチルを含む。同様に、アルケニルおよびアルキニル基は2~10、もしくはこの範囲内のあらゆる数の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルケンおよびアルキンを含む。

10

20

30

40

50

【0071】

「アルコキシ」の用語は前記の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を表わすこととする。例えば、アルコキシ基はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等を含む。

【0072】

「アリール」の用語はフェニル、ナフチル等のような芳香族基を示す。

【0073】

「アラルキル」の用語はアリール基で置換されたアルキル基、例えば、ベンジル、フェニルエチル等を意味する。同様に、「アラルケニル」の用語はアリール基で置換されたアルケニル基、例えば、フェニルエチレニル等を意味する。

10

【0074】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」の用語はN、OもしくはSから独立に選択された1～3ヘテロ原子を含有する安定な5もしくは6員の単環芳香環系、並びに炭素原子およびN、OもしくはSから独立に選択された1～4ヘテロ原子を含有するあらゆる9もしくは10員の二環式芳香環系を表わす。ヘテロアリール基はあらゆるヘテロ原子もしくは炭素原子に結合することができて、安定な構造物の生成をもたらす。ヘテロアリール基の例はそれらに限定はされないが、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、プリニルを含む。好ましいヘテロアリール基はピリミジニル、ピリジニル、フリル、イミダゾリル、ベンゾフリルおよびチアゾリルを含む。

20

【0075】

本明細書で使用される「シクロアルキル」の用語は、飽和炭素原子から成る安定な3～8員の単環構造物を表わす。適した例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。

【0076】

「ヘテロシクロアルキル」の用語は、炭素原子およびN、OもしくはSから独立に選択された1～4、好ましくは、1～2ヘテロ原子を含有する安定な飽和もしくは一部不飽和の3～8員の単環式構造物、並びに炭素原子およびN、OもしくはSから独立に選択した1～4ヘテロ原子を含有するあらゆる安定な飽和、一部不飽和もしくは一部芳香族の、9～10員の2環系を表わす。ヘテロシクロアルキルはあらゆる原子もしくはヘテロ原子に結合されることができて、安定な構造物を生成する。ヘテロシクロアルキル基の適した例は、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾ- [1,4]-ジオキシシ-6-イル、2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジニル、1,2-(メチレンジオキシ)シクロヘキサン、インダニル、2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル等を含む。好ましいヘテロシクロアルキル基はピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、インダニル、2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-ジヒドロベンゾフリルおよび2,3-ジヒドロベンゾ- [1,4]-ジオキシシ-6-イルを含む。

30

40

【0077】

本明細書で使用される記号「*」はステレオジェン中心の存在を意味することとする。

【0078】

分子中の特定の位置のあらゆる置換基もしくは可変体の定義はその分子中の他のあらゆる場所におけるその定義と独立していることが意図される。本発明の化合物上の置換基および置換パターンは当業者の一人により選択されて、化学的に安定で、本明細書中に示されたそれらの方法のみならず当該技術分野で知られた方法により容易に合成することがで

50

きる化合物を提供することができることが理解される。更に、bもしくはcが>1である時に、対応するR⁴もしくはR⁵置換基は同一もしくは異なることができることが意図されている。

【0079】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合は、それらはエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2個以上のキラル中心を有する場合は、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。これらの異性体およびそれらの混合物すべてが本発明の範囲内に包含されることが理解することができる。更に、化合物の結晶形態の幾つかは多形体として存在することができ、それらも本発明に包含されることが意図される。更に、化合物の幾つかは水（すなわち、水和物）もしくは一般的有機溶媒と溶媒和を形成することができ、これらの溶媒和も本発明の範囲内に包含されることが意図される。

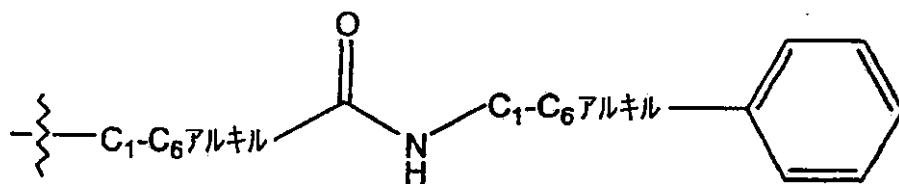
10

【0080】

本明細書全体に使用された標準的命名法によると、記述された側鎖の末端部が最初に記載され、次に結合点の方向に隣接官能基が記載される。従って、例えば、「フェニルC₁—C₆アルキルアミノカルボニルC₁—C₆アルキル」置換基は式

【0081】

【化42】



20

【0082】

の基を表わす。

【0083】

本明細書で使用される「性機能不全」の用語は男性の性機能不全、男性勃起機能不全、勃起不能、女性の性機能不全、女性の性的興奮機能不全並びに膣および陰核組織における血流および酸化窒素生成に関連する女性の性的機能不全を含む。

30

【0084】

本明細書で使用される「被検者」の用語は処置、観察もしくは実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを意味する。

【0085】

本明細書で使用される「治療的有效量」の用語は、処置されている疾患もしくは障害の症状の緩和を含む、研究者、獣医、医学博士もしくは他の臨床医により追求されている、組織系、動物もしくはヒトにおいて生物学的もしくは医学的反応をもたらす有効な化合物もしくは医薬物質の量を意味する。

【0086】

本明細書で使用される「組成物」の用語は、特記された量の特記された成分を含んで成る製品並びに直接的もしくは間接的に特記された量の特記された成分の組み合わせ物からもたらされるあらゆる製品を包含することが意図される。

40

【0087】

医薬中への使用のための本発明の化合物の塩は、無毒の「製薬学的に許容できる塩」を意味する。しかし、本発明に従う化合物もしくは製薬学的に許容できるそれらの塩の調製には他の塩が有用であることができる。化合物の、適した、製薬学的に許容できる塩は例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸もしくはリン酸のような製薬学的に許容できる酸の溶液と混合することにより形成することができる酸付加塩を含む。更に、本発明の化合物が酸性部分

50

を担持する場合に、適した製薬学的に許容できるその塩はアルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩および適した有機リガンドとともに形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩を含むことができる。従って、製薬学的に許容できる代表的な塩は以下を含む。

【0088】

酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、硼酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモエート（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、サブアセテート、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシラート、トリエチオダイドおよび吉草酸塩。

10

【0089】

本発明は本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に含む。概括的に、これらのプロドラッグは必要な化合物にインビボで容易に転化可能な化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法において、「投与」の用語は具体的に開示された化合物による、もしくは具体的に開示されてはいないかも知れないが、患者への投与後にインビボで具体的な化合物に転化する化合物による、記載の様々な障害の処置を包含することとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製の通常の方法は例えば、"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

20

【0090】

本明細書、特にスキームおよび実施例中に使用される略語は以下である。

【0091】

BINAP = (R) - (+) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル

30

Cmpd = 化合物

DBU = 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロピリミド [1, 2-a] アゼピン

DCC = 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM = ジクロロメタン

DEAD = ジアゼンジカルボン酸ジエチル

DIPA = ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = N, N' - ジメチル - 4 - ピリジンアミン

DMF = N, N' - ジメチルホルムアミド

40

DMSO = ジメチルスルホキシド

dppp = 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン

EDTA = エチレンジニトリロ四酢酸

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

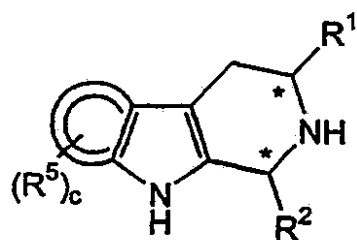
Et₃N = トリエチルアミン

Fmoc-NCs = [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] - チオシアネート

HEPES = 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジニル] - エタンスルホン酸

50

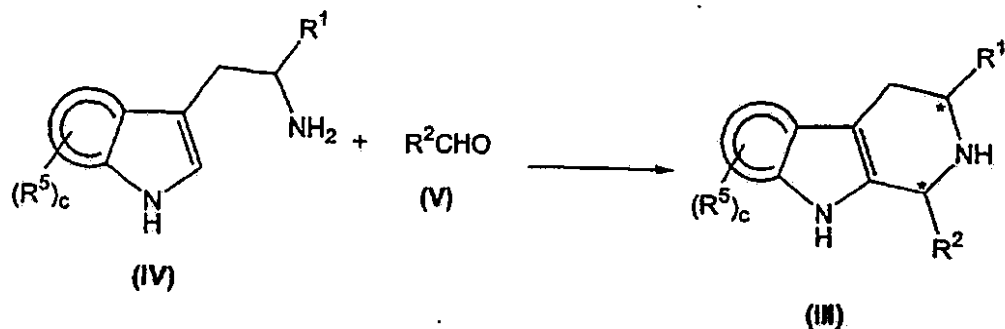
H P L C = 高速液体クロマトグラフィー
 I D # = 化合物識別番号
 K O t - B u = カリウム t - ブトキシド
 M e O H = メタノール
 m C P B A = 3 - クロロペルオキシ安息香酸
 N a O t - B u = ナトリウム t - ブトキシド
 n - B u = n - ブチル
 N M P = N - メチル - 2 - ピロリジノン
 P d ₂ d b a ₃ = トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
 P d (d p p f) (O A c) ₂ = 二酢酸 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェ
 ロセンパラジウム 10
 P d (O A c) ₂ = 酢酸パラジウム (II)
 P d (d p p f) C l ₂ = 二塩化 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン
 パラジウム (II)
 P d (P P h ₃) ₄ もしくは P d (P h ₃ P) ₄ = パラジウムテトラキス (トリフェニルホ
 スフィン)
 P h = フェニル
 P M S F = フッ化フェニルメタンスルホン
 P P h ₃ = トリフェニルホスフィン
 P y B r O P = ヘキサフルオロリン酸ブロモートリス - ピロリジノ - ホスホニウム 20
 T E A = トリエチルアミン
 T F A = トリフルオロ酢酸
 T H F = テトラヒドロフラン
 T L C = 薄層クロマトグラフィー
 T s O H = p - トルエンスルホン酸
 S N P = ニトロプルシドナトリウム。
 R ³ が水素である式 (I) の化合物は、出発試薬として選択され、使用される式 (III)
 【0092】
 【化43】



(III)

【0093】 40
 [式中、R¹、R²、R⁵およびcは前記に定義のとおりである]
 の適当に置換された化合物から2種の代替可能な方法に従って調製することができる。
 【0094】
 式 (III) の化合物は既知の化合物もしくは、例えば以下のスキーム1に概説された方
 法に従って、既知の方法により調製された化合物である。
 【0095】

【化 4 4】



10

【0096】

従って、既知の化合物もしくは既知の方法により生成される化合物の式 (IV) の化合物を、TFA、トシン酸 (tosic acid) 等のような酸触媒の存在下で、DCM、THF、トルエン等のような有機溶媒中で式 (V) の適当に置換されたアルデヒドと反応させて、式 (III) の対応する化合物を生成する。

【0097】

概括的に、2種の代替可能な方法の第1の方法においては、式 (I) の化合物は式 (II) 20
I) の適当に置換された化合物を反応させて対応する置換ピロロピリジノン誘導体を生成することにより調製することができる。2種の代替可能な方法の第2の方法においては、式 (I) の化合物は最初に適当に置換された式 (III) の化合物を反応させて3環ピロロピリジノン部分を形成し、次に追加の置換基を導入することにより調製することができる。この第2の方法はYが-C(S)、-C(O))-R^Aもしくは-C(O)R^Aである式 (I) の化合物の調製に対して特に好ましい。

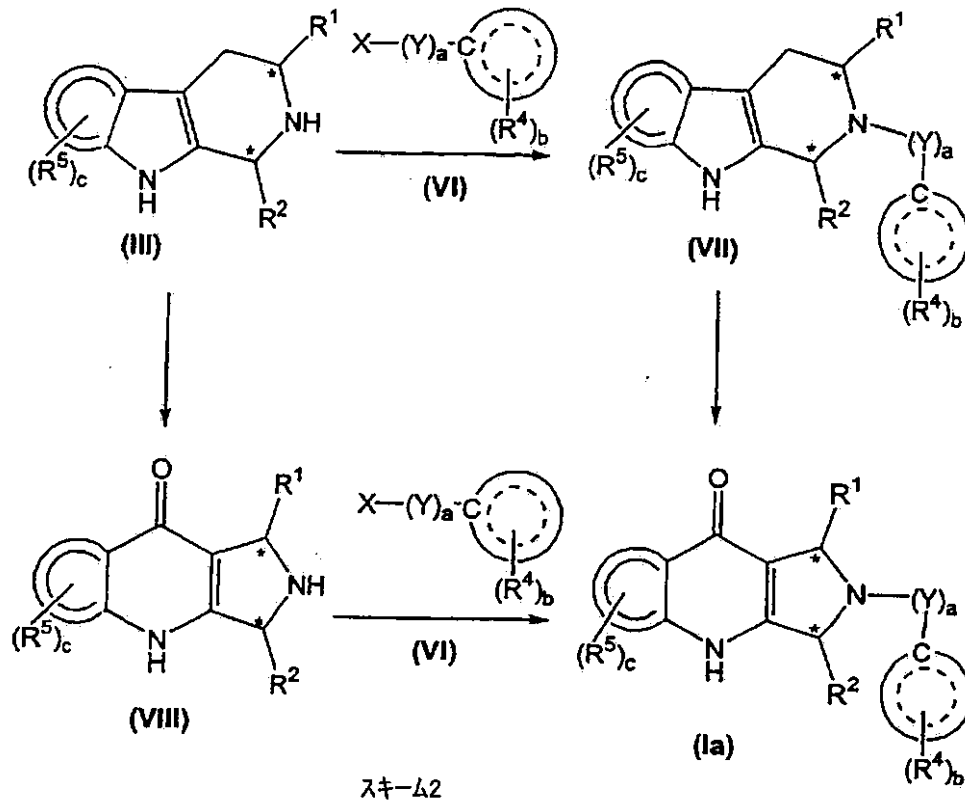
【0098】

より具体的には、R³が水素である式 (I) の化合物はスキーム2に概説された方法に従い、式 (III) の適当に置換された化合物から調製することができる。

【0099】

30

【化 4 5】



スキーム2

【0100】

第1の方法においては、式(III)の適当に置換された化合物を、Xがハロゲン、ヒドロキシ、トシラート、メシラート、p-ニトロフェノキシド等であり、好ましくは、Xがハロゲン、ヒドロキシもしくはp-ニトロフェノキシドである式(VI)の適当に置換された化合物と、DMF、THF、DCM、トルエン等のような有機溶媒中で反応させて、式(VII)の対応する化合物を生成する。(Y)_aが(Y)₀である(すなわちaが0であって、Yが不在である)式(I)の化合物に対しては、反応混合物を好ましくは、約100℃以上の温度に加熱する。(Y)_aが(Y)₀であり(aが0であって、Yが不在であり)、かつ

【0101】

【化46】



【0102】

がピリジニルである式(I)の化合物に対しては、反応混合物は好ましくは、1,4-ジオキサン、THF、DMF、DCM、トルエン等のような有機溶媒中でPd(OAc)₂、Pd₂dab₃、Pd(dppf)Cl₂等のような触媒とともに約30~120℃の範囲内の温度で触媒化させて、式(VII)の対応する化合物を生成する。

【0103】

式(VII)の化合物は次に、NaIO₄、KO₂、一重項酸素、酸素ガス、オゾン等のような酸化剤、好ましくは、ほぼ大気圧下で適用された酸素ガスと反応させて、式(Ia)の対応するピロロピリジノン誘導体を生成する。酸化剤が酸素ガスである時は、反応は水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド等のような塩基の存在下で実施する。

【0104】

スキーム2に概説された代替可能な方法において、式(III)の適当に置換された化合物は最初に、 NaIO_4 、 KO_2 、一重項酸素、酸素ガス、オゾン等のような酸化剤、好ましくは、ほぼ大気圧下で適用された酸素ガスと反応させて、式(VIII)の対応する化合物を生成する。酸化剤が酸素ガスである時は、反応は水素化ナトリウム、カリウム-テ-ブトキシド等のような塩基の存在下で実施する。

【0105】

次に、式(VIII)の化合物を、Xがハロゲン、ヒドロキシ、トシラート、メシラート、p-ニトロフェノキシド等である、好ましくは、Xがハロゲン、ヒドロキシもしくはp-ニトロフェノキシドである式(VI)の適当に置換された化合物と、DMF、THF、DCM、トルエン等のような有機溶媒中で、場合によってはDMA Pのような触媒の存在下で反応させて、式(Ia)の対応する置換ピロロピリジノン生成する。 $(Y)_a$ が $(Y)_0$ である(すなわちaが0であり、Yが不在である場合)式(I)の化合物に対しては、反応混合物は好ましくは、約50℃以上の温度に加熱される。 $(Y)_a$ が $(Y)_0$ であり(すなわちaが0であって、Yが不在である場合)、かつ

10

【0106】

【化47】



20

【0107】

がピリジニルである式(VIII)の化合物に対しては、反応混合物は好ましくは、1,4-ジオキサン、THF、DMF、DCM、トルエン等のような有機溶媒中でPd(OAc)₂、Pd₂dba₃、Pd(dppf)Cl₂等のような触媒とともに約30~120℃の範囲内の温度で触媒化させて、式(Ia)の対応する化合物を生成する。

【0108】

あるいはまた、 $(Y)_a$ がCH₂であり、かつ

【0109】

【化48】



30

【0110】

が未置換もしくは置換アリールまたは未置換もしくは置換ヘテロアリールである式(I)の化合物に対しては、式(VIII)の化合物は式(Ia)の化合物をほぼ大気圧から約80 p.s.i.までの範囲内の圧力で適用された水素ガスと、Pd、Pt、炭素上パラジウム等のような触媒の存在下で、メタノール、エタノール、酢酸エチル等のような有機溶媒中で反応させることにより調製することができる。次に式(VIII)の化合物を前記のように更に官能化させることができる。

40

【0111】

bが1である(すなわち

【0112】

【化49】



【0113】

50

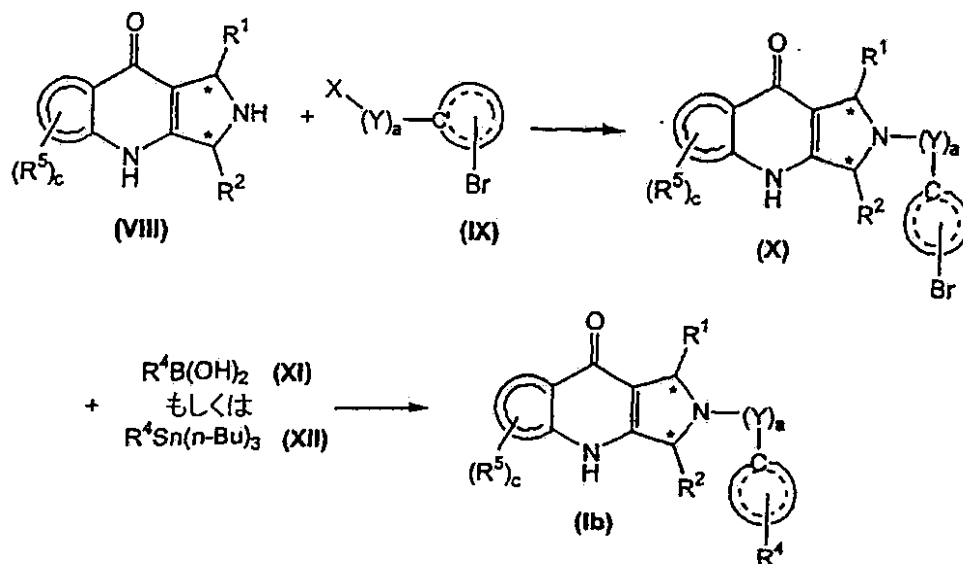
により表わされる基が1個の R^4 置換基で置換されている)式(I)の化合物は3種の代替可能な方法に従って式(III)の適当に置換された化合物から調製することができる。

【0114】

第1の方法においては、式(III)の適当に置換された化合物を最初に、スキーム2に概説された方法に従って対応するピロロピリジノンに転化させ、次にスキーム3に概説されるようにピロールの窒素における2段階の置換を実施する。

【0115】

【化50】



【0116】

具体的には、式(VIII)の化合物をXがハロゲンである式(IX)の適当に置換された化合物と、TEA、DIPEA等のような塩基の存在下で、DMF、DCM、THF等のような有機溶媒中で、好ましくは、約20～約150℃の範囲内の温度で反応させて、式(X)の対応する化合物を生成する。

【0117】

式(X)の化合物は式(XI)の適当に置換されたボロン酸もしくは式(XII)の適当に置換されたトリブチルスタナンと反応させて式(Ib)の対応する化合物を生成する。選択された試薬が式(XI)のボロン酸である時は、式(X)の化合物は、DMF、THF、ジオキサン等のような有機溶媒中で $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(dppf)(OAc)_2$ 等のような触媒の存在下で、好ましくは、約80～150℃の範囲内の温度で反応させる。選択された試薬が式(XII)のトリブチルスタナンである場合は、式(X)の化合物は、DMFのような溶媒中で $Pd(dppf)(OAc)_2$ のような触媒の存在下で反応させる。

【0118】

第2の方法においては、式(III)の化合物はスキーム4で示すように、最初にプロモ置換

【0119】

【化51】



【0120】

で置換し、次に対応するピロロピリジノンに転化させ、次に更に

【0121】

【化52】

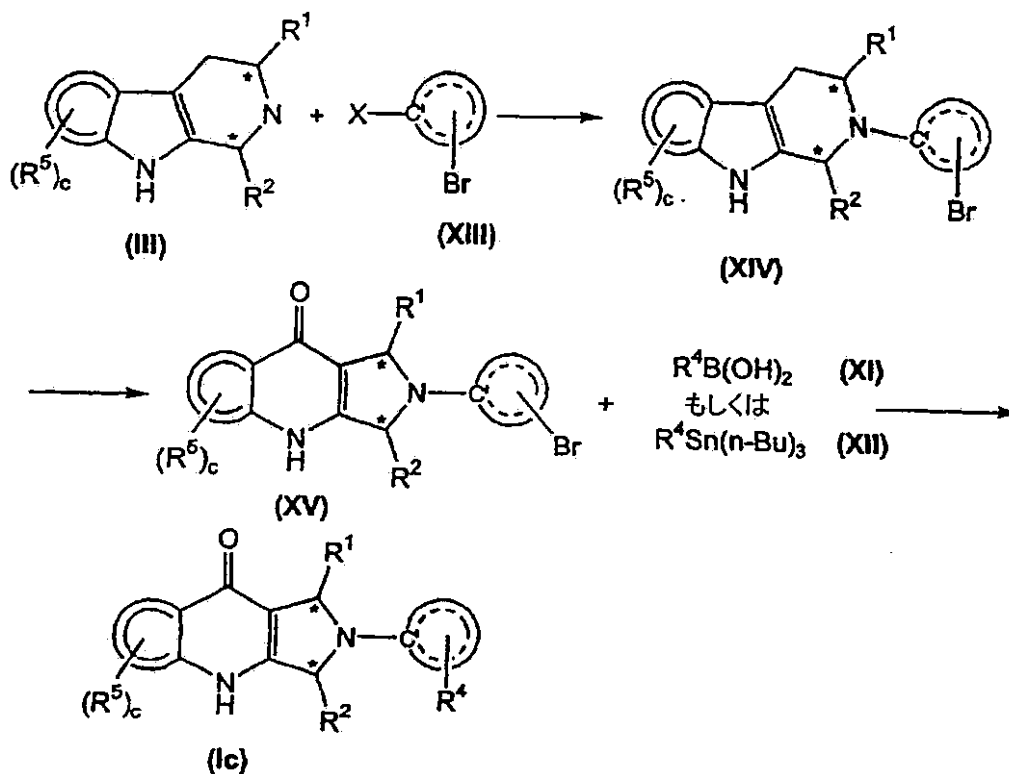


【0122】

において置換する。

【0123】

【化53】



スキーム4

【0124】

より具体的には、式 (III) の適当に置換された化合物は X がハロゲンである式 (XIII) の適当に置換された化合物と、TEA、DIPEA 等のような塩基の存在下で、DMF、トルエン等のような有機溶媒中で、好ましくは、約 100～約 150℃ の範囲内の温度で反応させて、式 (XIV) の対応する化合物を生成する。

【0125】

式 (XIV) の化合物は NaIO₄、KO₂、一重項酸素、酸素ガス、オゾン等のような酸化剤と、好ましくは、大気圧下で適用された酸素ガスと反応させて、式 (XV) の対応する化合物を生成する。

【0126】

式 (XV) の化合物は式 (XI) の適当に置換されたボロン酸もしくは式 (XII) の適当に置換されたトリブチルスタナンと反応させて式 (Ic) の対応する化合物を生成する。選択された試薬が式 (XI) のボロン酸である時は、式 (XV) の化合物は、DMF、ジオキサン、水等のような有機溶媒中で Pd(Ph₃P)₄、Pd(dppf)(OAc)₂ 等のような触媒の存在下で、好ましくは、約 80～160℃ の範囲内の温度で反応させる。選択された試薬が式 (XII) のトリブチルスタナンである時は、式 (XV)

10

20

30

40

50

の化合物は、DMF、TEA等のような溶媒中でPd(dppf)(OAc)₂のような触媒の存在下で反応させる。

【0127】

第3の方法においては、式(III)の化合物はスキーム5に示すように、最初にプロモ

ー置換

【0128】

【化54】



10

【0129】

で置換し、更に

【0130】

【化55】

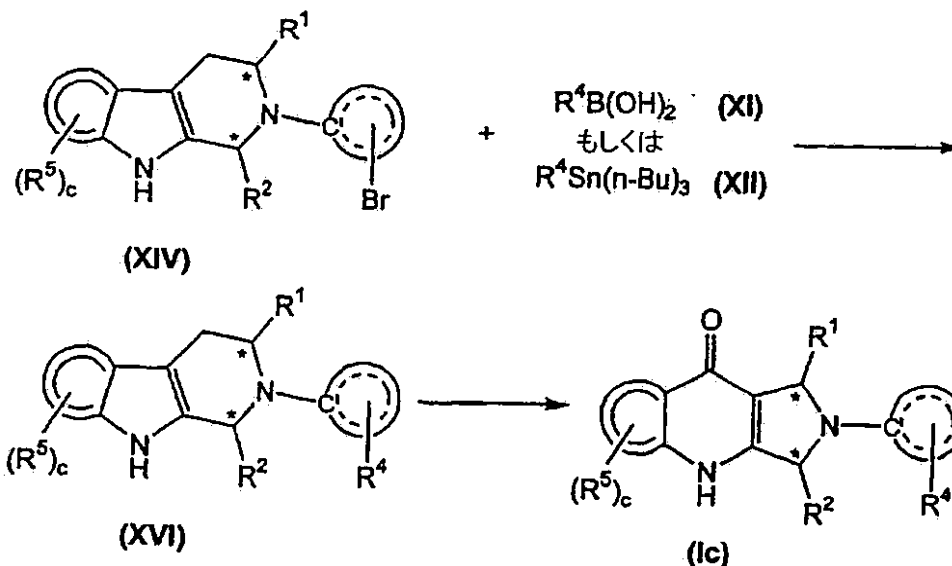


【0131】

においてR⁴置換基で置換し、次に対応するピロロピリジノンに転化させる。

【0132】

【化56】



30

スキ-ム5

40

【0133】

より具体的には、式(XIV)の化合物は式(XI)の適当に置換したボロン酸もしくは式(XII)の適当に置換したトリブチルースタンナンと反応させて、式(XVI)の対応する化合物を生成する。選択された試薬が式(XI)のボロン酸である時は、式(XIV)の化合物は、DMF、ジオキサン、水等のような有機溶媒中でPd(Ph₃P)₄、Pd(dppf)(OAc)₂等のような触媒の存在下で、好ましくは、約80～約120℃の範囲内の温度で反応させる。選択された試薬が式(XII)のトリブチルースタンナンである時は、式(XIV)の化合物はDMF、ジオキサン等のような溶媒中でPd(dppf)(OAc)₂のような触媒の存在下で反応させる。

【0134】

50

式 (XVI) の化合物を NaIO_4 、 KO_2 、一重項酸素、酸素ガス、オゾン等のような酸化剤と、好ましくは、大気圧下で適用された酸素ガスと反応させて、式 (Ic) の対応する化合物を生成する。

【0135】

b が 2、3 および 4 から選択される整数である (すなわち

【0136】

【化57】



10

【0137】

が 2、3 もしくは 4 R^4 基で置換されている) 式 (I) の化合物は同様に、スキーム 3、4 および 5 に概説された方法に従い、

【0138】

【化58】



20

【0139】

が 2、3 もしくは 4 臭素基で置換され、それらの臭素基が所望の R^4 基を取り込むように連続的に反応する、対応する試薬による、

【0140】

【化59】



30

【0141】

含有試薬の適当な置換により調製することができる。

【0142】

(Y)_a が C (O) である式 (I) の化合物は 2 種の代替可能な方法に従って調製することができる。第 1 の方法においては、スキーム 6 で概説されるように、式 (VIII) のピロロピリジノン化合物を最初に適当に選択されたカルボン酸もしくは酸塩化物で置換し、次に R^4 置換基により

【0143】

【化60】



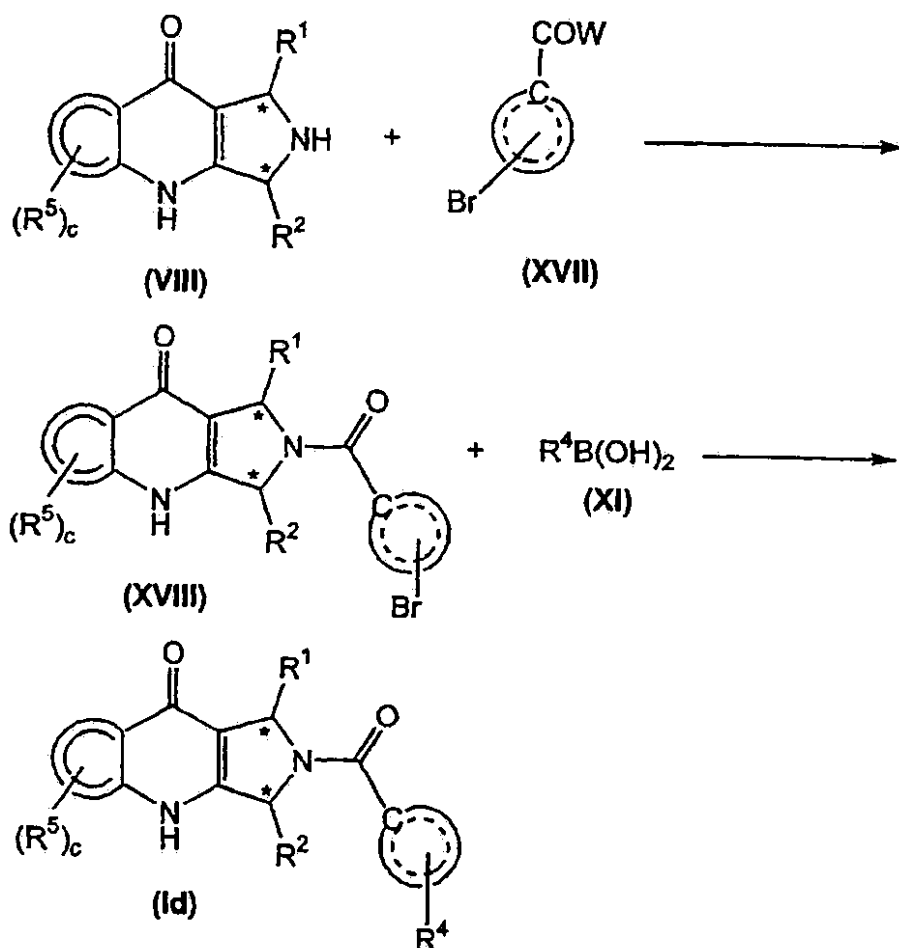
40

【0144】

を更に置換する。

【0145】

【化 6 1】



スキーム6

【0146】

より具体的には、式 (VIII) の適当に置換されたピロロピリジノン化合物をWがOHもしくはClである式 (XVIII) の適当に置換されたカルボン酸もしくは酸塩化物と、DMF、THF、ジオキサン等のような有機溶媒中で、そしてWがOHである時はPyBrop、DCC等のような触媒の存在下で、そしてWがClである時はTEA、DIPEA等のような塩基の存在下で、好ましくは、約0～約30℃の範囲内の温度で反応させて、式 (XVIII) の対応する化合物を生成する。

【0147】

式 (XVIII) の化合物を式 (XI) の適当に置換されたボロン酸と、DMF、ジオキサン、水等のような有機溶媒中でPd(PH₃P)₄等のような触媒の存在下で、好ましくは、約80～約120℃の範囲内の温度で反応させて式 (Id) の対応する化合物を生成する。

【0148】

第2の方法においては、式 (III) の適当に置換した化合物をスキーム7に概説するように、最初に対応するピロロピリジノンに転化させ、次に適当に選択したカルボン酸、次にボロン酸もしくはスタンナンを使用する2段階の置換を実施する。

【0149】

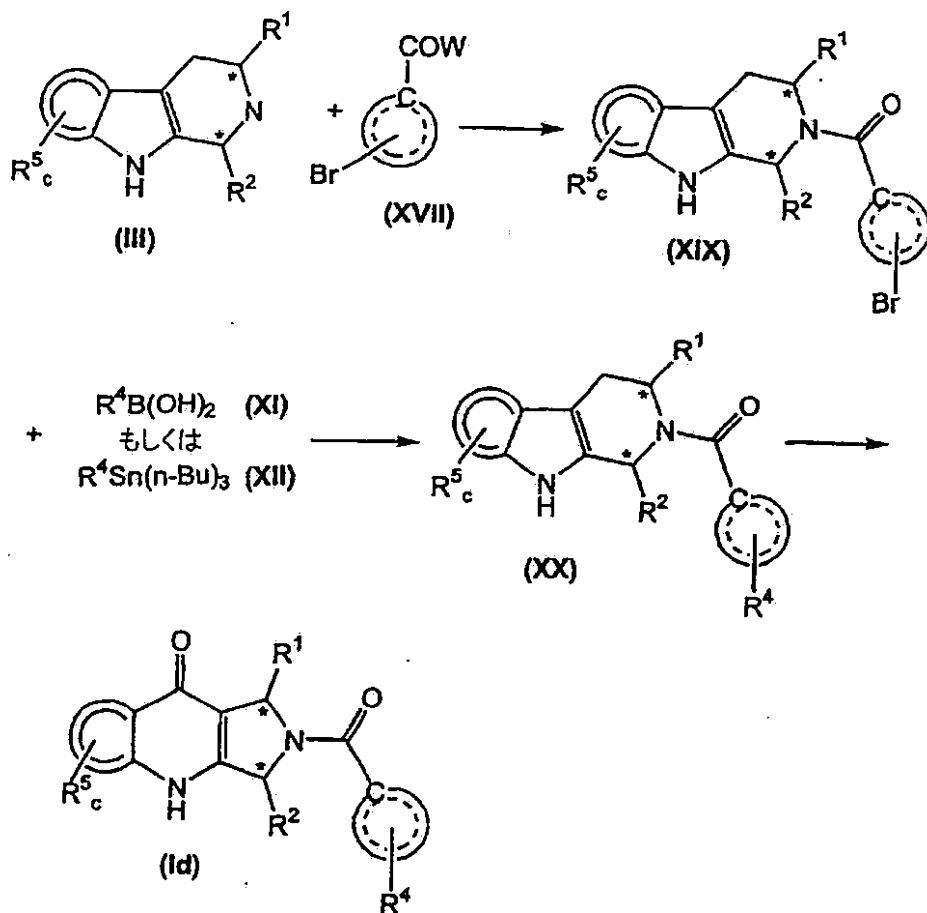
10

20

30

40

【化 6 2】



スキーム7

【0150】

より具体的には、式 (III) の適当に置換した化合物をWがハロゲンもしくはヒドロキシである式 (XVII) の適当に置換したカルボン酸と、TEA、DIPEA等のような有機溶媒中で、好ましくは、約80～約130℃の範囲内の温度で反応させて式 (XIX) の対応する化合物を生成する。

【0151】

式 (XIX) の化合物を式 (XI) の適当に置換したボロン酸もしくは式 (XII) の適当に置換したトリブチルスタナンと反応させて、式 (XX) の対応する化合物を生成する。選択した試薬が式 (XI) のボロン酸である時は、式 (XIX) の化合物を、DMF、ジオキサン、水等のような有機溶媒中で、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(dppf)(OAc)_2$ 等のような触媒の存在下で、好ましくは、約80～120℃の範囲内の温度で反応させる。選択された試薬が式 (XII) のトリブチルスタナンである時は、式 (XIX) の化合物を、DMF、ジオキサン等のような溶媒中で $Pd(dppf)(OAc)_2$ のような触媒の存在下で反応させる。

【0152】

式 (XX) の化合物を $NaIO_4$ 、 KO_2 、一重項酸素、酸素ガス、オゾン等のような酸化剤と、好ましくは KO_2 、と反応させて、式 (Id) の対応する化合物を生成する。

【0153】

R^3 が水素以外のものである式 (I) の化合物および式 (II) の化合物はスキーム8に概説した方法に従って調製することができる。

【0154】

10

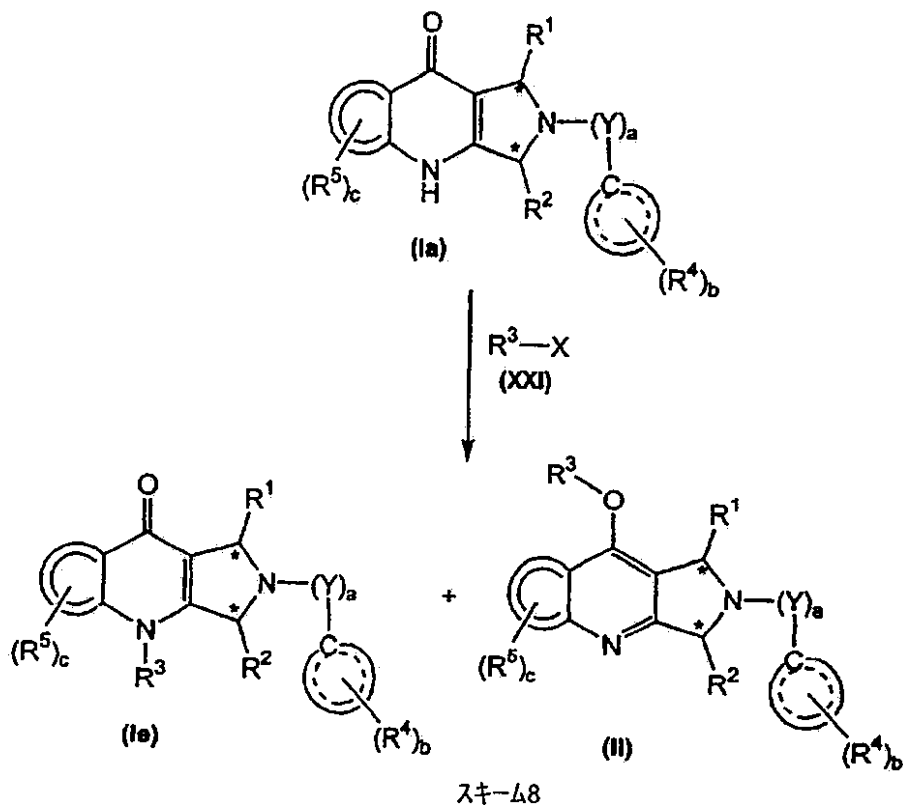
20

30

40

50

【化 6 3】



10

20

【0155】

より具体的には、式 (I a) の化合物を X がハロゲン、ヒドロキシ、トシラート、メシラート、等であり、好ましくは、X がハロゲンである式 (XXI) の適当に置換した化合物と、THF、DMF、ジクロロメタン、トルエン等、好ましくは、THF もしくは DMF のような有機溶媒中で反応させて、式 (I e) の対応する置換化合物および式 (II) の対応する置換化合物の混合物を生成する。式 (XXI) の化合物中で X がハロゲンである

30

【0156】

式 (I e) および (II) の化合物は好ましくは、再結晶、カラムクロマトグラフィー、HPLC 等のような既知の方法により分離する。

【0157】

Y_a が Y_o であり (すなわち Y が不在である)、かつ

【0158】

【化 6 4】



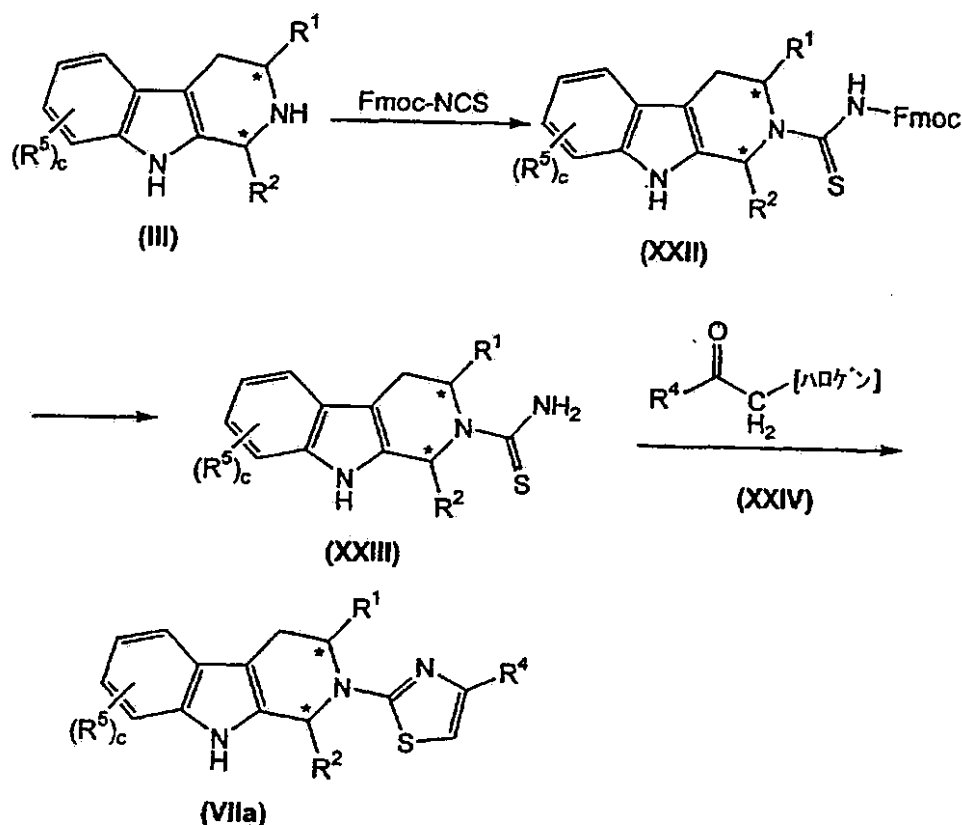
40

【0159】

が 2 - (4 - 置換) チアゾリルである式 (VII) の化合物はスキーム 9 に概説の方法に従って調製することができる。

【0160】

【化 6 5】



スキーム9

【0161】

従って、式 (III) の適当に置換した化合物は Fmoc-NCS と、DCM、DMF、THF 等のような有機溶媒中で、好ましくは室温で反応させて、式 (XXII) の対応する化合物を生成する。

【0162】

式 (XXII) の化合物は 20% ピペリジンと、メタノール、エタノール等のようなアルコール中で反応させて、式 (XXIII) の対応するアミンを生成する。

【0163】

式 (XXIII) のアミンは式 (XXIV) の適当に置換した α-ハロメチルケトンと、DMF、エタノール：ジオキサン等のような有機溶媒もしくは混合物の存在下で、TEA、DIPEA 等のような塩基の存在下で、好ましくは、約 70℃ の温度で反応させて式 (VIIa) の対応する化合物を生成する。

【0164】

式 (I) の化合物の具体的なジアステレオマー、より具体的には R¹ が水素であり、ピロロピリジノンに対する R² 結合のキラル中心の R-配置が望まれる式 (I) の化合物はスキーム 10 に概説の方法に従って調製することができる。

【0165】

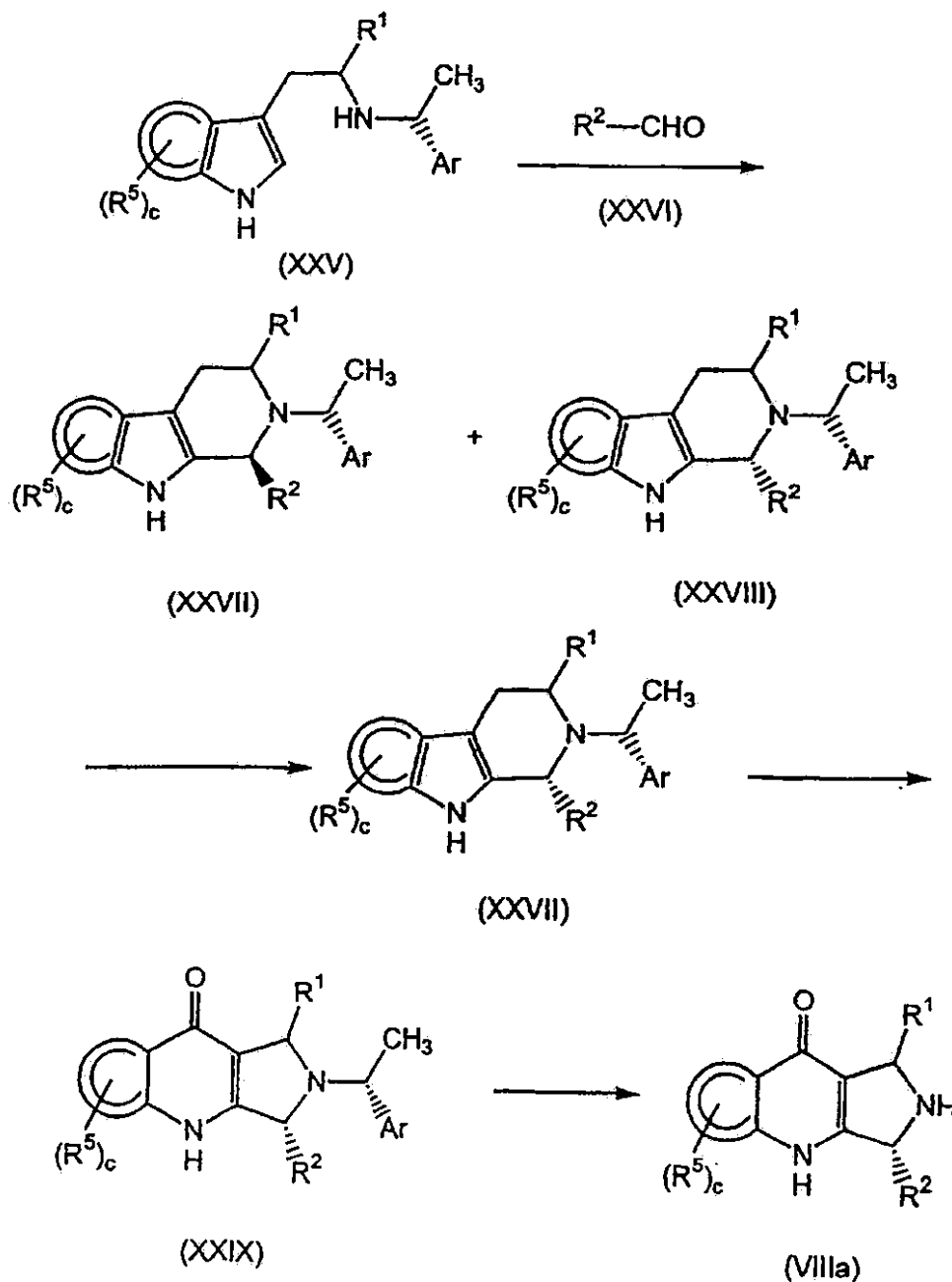
10

20

30

40

【化 6 6】



スキーム10

【0166】

従って、 R^1 が水素であり、Arがアリール基、好ましくはナフチル、より好ましくは1-ナフチルである、既知の化合物もしくは既知の方法により調製された化合物の式(XXV)の適当に置換した化合物は、適当に置換したアルデヒド、式(XXVI)の化合物と、p-キシレン、o-キシレン、トルエン、DCM等のような有機溶媒中で、約25～270℃の範囲内の温度で、非プロトンもしくはプロトン条件下で反応させて、対応するジアステレオマーの式(XXVII)および(XXVIII)の化合物の混合物を生成する。

【0167】

R-ジアステレオマーの式(XXVII)の化合物は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより式(XXVIII)の化合物から分離される。

【0168】

式(XXVII)の化合物(S-ジアステレオマー)は式(XXVII)の化合物をTEA

10

20

30

40

50

、HCl、TsOH等のような酸中で、CH₂Cl₂、DCM、1,4-ジオキサン等のような有機溶媒の存在下で攪拌することにより所望のR-ジアステレオマー、式(XXVII I)の化合物に転化させることにより、所望のR-ジアステレオマーの式(XXVIII)の化合物を生成する。

【0169】

式(XXVIII)の化合物は酸素ガス、一重項酸素、KO₂、NaIO₄、オゾン等のような酸化剤と、好ましくはほぼ大気圧の酸素ガスと反応させて、式(XXIX)の対応する化合物を生成する。酸化剤が酸素ガスである時は、反応は水素化ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシド等のような塩基の存在下で、DMF、DMSO、NMP等のような有機溶媒中で実施される。

10

【0170】

式(XXIX)の化合物を水素ガスのような還元剤と炭素上パラジウムのような触媒の存在下で、メタノール、エタノール等のような極性溶媒中で反応させて、式(VIIIa)の対応する化合物を生成する。

【0171】

次に、式(VIIIa)の化合物を前記のスキーム3に概説された方法に従って更に反応させて、式(I)の対応する化合物を生成する。

【0172】

R¹が水素以外のものである、式(I)の化合物に対しては、第2のキラル中心がピロピリジノンのR¹基の結合部に存在するであろう。R¹基の具体的な配置が出発試薬、前記のスキーム10の式(XXV)の化合物に存在する場合は、その配置がジアステレオマーの転化に影響するであろう。

20

【0173】

本発明に従う化合物の製法が立体異性体の混合物を生成する場合は、これらの異性体を分取クロマトグラフィーのような通常の方法により分離することができる。化合物をラセミ形態で調製するかもしれない個々のエナンチオマーをエナンチオマー選択的合成により、分離により、もしくはエナンチオマーの濃度の高い試薬から調製することができる。化合物は例えば、(-)-ジ-*p*-トルオイル-d-酒石酸および/もしくは(+)-ジ-*p*-トルオイル-l-酒石酸のような光学活性酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成のような標準法により、次に分別結晶化および遊離塩基の再生により、それらの成分のエナンチオマーに分離することができる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル、アミドもしくはアミンの形成、次にクロマトグラフィーによる分離およびキラル補助剤の除去により分離することができる。あるいはまた、化合物をキラルHPLCカラムを使用して分離することができる。

30

【0174】

本発明の化合物のあらゆる調製過程に、関与するあらゆる分子上の感受性もしくは反応性の基を保護することが必要そして/もしくは望ましいかも知れない。これはProtective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; および T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記載のもののような通常の保護基により達成することができる。保護基は当該技術分野で知られた方法を使用して好都合なその後の段階で除去することができる。

40

【0175】

性機能不全を処置するための化合物の有効性は本明細書の実施例95、96および97に記載の手順に従って決定することができる。

【0176】

従って、本発明は、EDを処置するのに有効量の本明細書に定義されたいずれかの化合物を投与することを含んで成る、それを必要とする被検者の性機能不全、より具体的には男性の勃起機能不全を処置する方法を提供する。化合物はそれらに限定はされないが、静

50

脈内、経口、皮下、筋肉内、皮膚内および非経口を含むあらゆる通常の投与経路により患者に投与することができる。E D処置に有効な化合物の量は被検者体重1 kg当たり0.01 mg/kgと20 mg/kgの間である。

【0177】

本発明はまた、製薬学的に許容できる担体と組み合わせた本発明の1種以上の化合物を含んで成る製薬学的組成物を提供する。好ましくは、これらの組成物は経口、非経口、鼻孔内、舌下もしくは直腸内投与のため、または吸入によりもしくはガス注入による投与のための、錠剤、ピル、カプセル、末剤、顆粒、滅菌非経口溶液もしくは県濁液、計量エアゾールもしくは液体スプレー、滴剤、アンプル剤、自動注入装置もしくは座薬のような単位投与形態にある。あるいはまた、本組成物は毎週1回もしくは毎月1回の投与に適した形態で提供することができ、例えば、デカン酸塩のような活性化合物の不溶性塩を適合させて、筋肉内注入のためのデポー調製物を提供することができる。錠剤のような固形組成物を調製するためには、主要有効成分を医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、蔗糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウムもしくはガムのような通常の錠剤製造成分および他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物もしくは製薬学的に許容できるその塩の均質混合物を含有する固形の前以て調製した組成物を形成する。これらの前以て調製された組成物に関して均質であると言及される時は、それは、組成物を錠剤、ピルおよびカプセルのような等分に有効な投与量に容易に分割することができるように、有効成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次に、この固形の前以て調製された組成物を本発明の有効成分を1～約1000 mg含有する前記のタイプの単位投与形態に更に分割する。新規の組成物の錠剤もしくはピルはコートもしくは配合されて、持続作用の利点を与える投与形態を提供することができる。例えば、錠剤もしくはピルは内側投与および外側投与成分を含んで成ることができ、後者は前者の封入物の形態にある。2成分は胃内における分解に抵抗する役割をもち、内側成分に十二指腸内へそのまま通過させるかもしくは放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。様々な物質をこれらの腸溶層もしくはコーティングに使用することができ、これらの物質はシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質を含む多数のポリマー酸を含む。

【0178】

本発明の新規の組成物を経口もしくは注射による投与のために取り込むことができる液体形態は水溶液、適当なフレーバーを加えたシロップ、水性もしくは油性県濁物および、綿実油、ゴマ油、ココナツ油もしくは落花生油のような食用油、含むフレーバーを付けたエマルション並びにエリキシルおよび類似の医薬ビヒクルを含む。水性県濁液に適した分散もしくは県濁剤はトラガカンス、アカシア、アルギネート、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはゼラチンのような合成および天然ガム剤を含む。

【0179】

本発明中に記載の性機能不全、より具体的には男性の勃起機能不全の処置法はまた、本明細書に定義されたあらゆる化合物および製薬学的に許容できる担体を含んで成る製薬学的組成物を使用して実施することができる。製薬学的組成物は約1 mgと1000 mgの間、好ましくは、約1～200 mgの化合物を含有することができ、選択された投与法に適したあらゆる形態に構成することができる。担体はそれらに限定はされないが、結合剤、県濁剤、潤滑剤、香り付け剤、甘味剤、保存剤、染料およびコーティング剤を含む必要な、不活性医薬賦形剤を含む。経口投与に適した組成物は、ピル、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれが即効性放出、時限放出および持続放出調製物を含む）、顆粒および粉末のような固形形態、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、エマルションおよび県濁剤のような液体形態を含む。非経口投与に有用な形態は滅菌溶液、エマルションおよび県濁物を含む。

【0180】

本発明の化合物は有利には、1日1回用量で投与することができ、もしくは1日の総投

10

20

30

40

50

与量を1日に2、3もしくは4回の分割量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適した鼻孔内ビヒクルの局所的使用により鼻孔内形態で、もしくは当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより投与することができる。経皮配達系の形態で投与するためには投与量の投与はもちろん、投与計画期間中、間欠的であるよりもむしろ連続的であろう。

【0181】

例えば、錠剤もちろんカプセルの形態の経口投与に対しては、有効医薬成分はエタノール、グリセロール、水等のような経口の、無毒の、製薬学的に許容できる不活性担体と組み合わせることができる。更に、所望もしくは必要な時には、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤も混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤は制限なしに、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベクターラクトースのような天然の糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカンスもしくはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等のような天然および合成ガムを含む。崩壊剤は制限されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイド、キサンタンガム等を含む。

10

【0182】

液体形態は合成および天然ガム、例えば、トラガカンス、アカシア、メチルセルロース等のような適当に香料を付けた県濁もしくは分散剤を含むことができる。非経口投与に対しては、滅菌県濁物および液剤が所望される。静脈内投与が望まれる時は、概括的に適当な保存剤を含有する等張調製物を使用する。

20

【0183】

本発明の化合物はまた、小さい単層ベシクル、大きい単層ベシクルおよび多層ベシクルのようなリポソーム配達系の形態で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリンアミンもしくはホスファチジルコリンのような様々なリン脂質から形成することができる。

【0184】

本発明の化合物はまた、化合物分子がそれに結合される個々の担体としてモノクロナール抗体の使用により配達することができる。本発明の化合物はまた、標的になり得る薬剤の担体として可溶性ポリマーと結合させることができる。このようなポリマーはパルミトイル残基で置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、もしくはポリエチルーエンオキシドポリリシンを含むことができる。更に、本発明の化合物は薬剤の制御された放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの群、例えば、ポリ乳酸、ポリエブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロックコポリマーに結合させることができる。

30

【0185】

本発明の化合物は性機能不全、より具体的には男性の勃起機能不全の処置が必要な時にいつでも、前記のあらゆる組成物中に、当該技術分野で確立された投与計画に従って投与することができる。

【0186】

製品の1日投与量は成人一人当たり、1日1～1,000mgの広範囲にわたり変動することができる。経口投与に対しては、組成物は好ましくは、処置される患者に対する投与量の症状調節のために、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250および500ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供される。薬剤の有効量は通常、1日当たり約0.01mg/体重1kg～20mg/体重1kgの投与レベルで供給される。好ましくは、その範囲は約0.1mg/体重1kg～約10mg/体重1kg/1日であり、特には約0.1mg/体重1kg～約3mg/体重1kg/1日である。

40

【0187】

投与される最適な投与量は当業者により容易に決定することができ、使用される具体的

50

な化合物、投与法、調製物の濃度および疾患の症状の進行度により変動するであろう。更に、患者の年齢、体重、食餌および投与時刻を含む、処置される具体的な患者に関連する因子が投与量を調節する必要をもたらすであろう。

【0188】

以下の実施例は本発明の理解を補助するために示され、以後に続く請求項に示される本発明をどんな方法でも制約することは意図されず、そのように解釈してはならない。別記されない限り、 ^1H NMRはBrukerの装置で実施した。

【実施例】

【0189】

実施例 1

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-ベンジル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体7、24ページに開示の方法に従って調製された)(7.37g、25ミリモル)の溶液(25mLの無水DMF中)にトリエチルアミン(3.52mL、25ミリモル)および臭化ベンジル(3.00mL、25ミリモル)を添加した。混合物を外界温度で1晩攪拌し、水酸化ナトリウム(25ミリモル)溶液(200mLの水中)に滴下した。沈殿物が形成し、真空濾過により回収し、水(2×50mL)で洗浄し、1晩真空乾燥すると、自由に流動する淡黄色の粉末として生成物を与えた。

【0190】

MS (m/z) 383 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.57-2.89 (mの連続, 3H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.33 (d, $J=13.7\text{ Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=13.7\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.94 (nd, $J=2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.77-7.52 (mの連続, 13H).

実施例 1 A

(R)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-ベンジル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

実施例1に記載の手順に従い、(R)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンを反応させて表題化合物を生成した。

【0191】

MS (m/z) 383 (MH^+)

実施例 2

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ベンジル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

実施例1に記載の手順に従い、出発試薬として1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンを使用して表題化合物を調製した。

【0192】

MS (m/z) 381 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.59-2.90 (mの連続, 3H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.33 (d, $J=13.5\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=13.5\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.05-7.35 (mの連続, 10H), 7.49-7.52 (m, 1H).

実施例 2 A

(R)-1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ベンジル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

実施例 2 に記載の手順に従い、(R)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンを反応させて表題化合物を調製した。

【0193】

MS (m/z) 381 (MH⁺)

[α] = -56.9° (c = 0.62, CH₃OH)

実施例 3

1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ベンジル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン (#54)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ベンジル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (0.79 g、2.0 ミリモル) (実施例 1 におけるように調製) を無水 DMF (15 mL) に溶解した。カリウム *t*-ブトキシド (0.56 g、5.0 ミリモル) を添加し、次に酸素をシリンジの針により通気した。混合物を室温に 1 時間維持し、次に 1 N の HCl (5 mL)、水 (35 mL) および酢酸エチル (35 mL) の混合物上に注いだ。ふわふわした黄色の沈殿物が回収され、有機層を除去し、水溶液を酢酸エチル (15 mL) で抽出した。抽出層を攪拌し、1 晩静置した。翌日 (沈殿物として) 更なる量の生成物を回収した。合わせた固体を乾燥すると、黄色粉末として生成物を与えた。

【0194】

MS (m/z) 397 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.52 (dd, J = 11.9 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.05 (nd, J = 3.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 3H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

実施例 3 A

(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ベンジル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン (#67)

実施例 3 に記載の手順に従い、(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ベンジル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンを反応させて表題化合物を生成した。

【0195】

MS (m/z) 397 (MH⁺)

実施例 4

1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ベンジル-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン (#60)

1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ベンジル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (実施例 2 におけるように調製) (3.10 g、8.15 ミリモル) を無水 DMF (20 mL) に溶解した。カリウム *t*-ブトキシド (2.29 g、20.38 ミリモル) を添加し、次に酸素をシリンジの針により通気した。溶液を 1.5 時間攪拌した。反応混合物にエーテル中の HCl 溶液 (10 mL、2 M) を添加し、溶液を急速に攪拌している水中に滴下した。生成された県濁物を 1 晩攪拌した。褐色固体を濾去し、水で洗浄した。濾液を 1 N の NaOH で中和すると黄色の沈殿物を生成した。固体を濾取し、水で洗浄し、短時間乾燥し、THF/メタノール中に一部溶解した。沈殿固体を濾取し、エーテルで洗浄すると淡黄色の固体として生成物を与えた。

【0196】

MS (m/z) 395 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 11.8 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.8

2 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.16–7.59 (mの連続、9H), 8.10 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 11.42 (s, 1H).

実施例 4 A

(R)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–ベンジル–3–(2, 3–ジヒドロベンゾフラン–5–イル)–9H–ピロロー [3, 4–b] キノリン–9–オン (# 77)

実施例 4 記載の手順に従い、(R)–1–(2, 3–ジヒドロベンゾフラン–5–イル)–2–ベンジル–2, 3, 4, 9–テトラヒドロ–1H– β –カルボリンを反応させて表題化合物を生成した。

【0197】

MS (m/z) 395 (MH^+)

$[\alpha] = -110.0^\circ$ ($c = 0.43$, CH_3OH); HPLC Chiralpak OD0.46 $\times$ 25 cm, 0.1% DEA/ $MeOH$, $Tr = 5.360$ 分

実施例 5

1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–3–(3, 4–メチレンジオキシフェニル)–9H–ピロロー [3, 4–b] キノリン–9–オン、塩酸塩 (# 4)

方法 A: HCl 塩

1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–ベンジル–3–(3, 4–メチレンジオキシフェニル)–9H–ピロロー [3, 4–b] キノリン–9–オン (実施例 3 におけるように調製) (1.12 g、2.82 ミリモル) の県濁物 (50 mL のメタノールおよび 500 mg の 10% Pd/C 中) にエーテル溶液中 HCl (1.41 mL、2 N) を添加した。反応混合物をパール装置 (Parr apparatus) 中で 6 時間、水素雰囲気下で (45 psi) 攪拌した。生成された溶液をシーライトをとおして濾過し、真空濃縮すると、緑色固体として生成物を与えた。

【0198】

MS (m/z) 307 (MH^+)

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 4.39–4.48 (m, 2H), 6.09 (broad s, 3H), 6.97–7.05 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.60–7.71 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

方法 B: 遊離塩基

既知の化合物、1–(3, 4–メチレンジオキシフェニル)–2, 3, 4, 9–テトラヒドロ–1H– β –カルボリン (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) (15.35 g、52.5 ミリモル) を無水 DMF (90 mL) に溶解した。カリウム *tert*-ブトキシド (10.02 g、89.3 ミリモル) を 1 度に導入し、透明な溶液を得るまで県濁物を攪拌した。次にシリンジの針により溶液中に酸素ガスを 50 分間通気した。反応物を氷酢酸 (5.11 mL、89.3 ミリモル) の添加によりクエンチし、ジエチルエーテル (1 L) 中に注入し、沈殿物を生成し、それを濾取した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0–50% EtOH/ THF) により精製すると、黄色粉末として生成物を与えた。

【0199】

MS (m/z) 307 (MH^+)

^1H -NMR (CD_3OD) δ 4.18 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.92 (broad s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.36–7.70 (mの連続、4H), 8.31 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 5 A

(R)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–3–(3, 4–メチレンジオキシフェニル)–9H–ピロロー [3, 4–b] キノリン–9–オン、塩酸塩 (# 48)

実施例 5、方法 A に記載の手順に従い、(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ベンジル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オンを反応させて表題化合物を生成した。

【0200】

MS (m/z) 307 (MH⁺)

実施例 6

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン、塩酸塩

方法 A: HCl 塩

表題生成物を適当な試薬の置換により実施例 4 に記載の手順に従い調製した。

10

【0201】

MS (m/z) 305 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.17-3.20 (m, 2H), 4.38-4.60 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

方法 B: 遊離塩基

既知の化合物、1-(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (1.06 g, 3.64 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 10、25 ページに開示の方法に従って調製された) を無水 DMF (8 mL) に溶解した。カリウム tert-ブトキシド (829 mg, 7.38 ミリモル) を 1 度に導入し、透明な溶液を得るまで県濁物を攪拌した。次にシリンジの針により溶液中に酸素ガスを 50 分間通気した。反応物を氷酢酸 (0.42 mL, 7.34 ミリモル) の添加によりクエンチし、ジエチルエーテル (50 mL) 中に注入し、沈殿物を生成し、それを濾過回収した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% MeOH/THF) により精製すると、黄色粉末として生成物を与えた。

20

【0202】

MS (m/z) 305 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.17 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 4.18 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H).

30

実施例 6A

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン、塩酸塩

40

実施例 6、方法 A に記載の手順に従い、(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ベンジル-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オンを反応させて表題化合物を生成した。

【0203】

MS (m/z) 305 (MH⁺)

[α]_D²⁰ = +39.0° (C=0.605, CH₃OH 中 1% TFA)

実施例 7

(4-ピリジニル) メチル-4-ニトロフェニル炭酸エステル

4-ピリジニルカルビノール (50 ミリモル) およびトリエチルアミン (50 ミリモル) の溶液 (100 mL の無水ジクロロメタン中) にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (50

50

ミリモル)の溶液を添加した。反応混合物を外界温度で1晩攪拌すると、黄色の沈殿物を生成し、それを濾去し、濃縮した。半固体の残留物をTHF(50 mL)で処理すると白色沈殿物を形成した。沈殿物を濾過回収し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(20% THF/CHCl₃)により精製すると橙色固体として生成物を与えた。

【0204】

MS (m/z) 275 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.33 (s, 2H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

実施例 8

6-[2-(1-モルホリノ)エトキシ]-2-ベンゾフランカルボン酸

6-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸メチルエステル(868 mg、4.52ミリモル)の溶液(無水ベンゼン中)をトリフェニルホスフィン(1.18 g、4.52ミリモル)および1-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン(0.72 mL、4.57ミリモル)と、アルゴン雰囲気下で処理した。DEAD(0.55 mL、4.5ミリモル)を室温で反応混合物に滴下した。溶液を1晩攪拌し、真空濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0~10% MeOH/CHCl₃)により精製した。

【0205】

精製された生成物を還流温度のメタノールと1NのNaOH水溶液の1:1混合物(80 mL)中で3時間鹼化させた。反応混合物を濃HClで中和し、濃縮すると、残留物を与え、それをメタノール(20 mL)で摩砕した。生成された塩を濾去し、濃縮すると第2の残留物を与え、それを同様にTHFで摩砕した。第3の残留物を真空下で乾燥すると黄色の粉末として生成物を与えた。

【0206】

MS (m/z) 292 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.57 (broad s, 4H), 2.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.23 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.7 Hz, 1H).

実施例 9

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(27.7 g、94.8ミリモル)(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体7、24ページに開示の方法に従って調製された)の県濁物(300 mLの無水メタノール中)にピロ炭酸t-ブチル(25.0 g、114ミリモル)を添加した。ピロ炭酸エステルの添加後間もなく、透明な溶液が形成した。溶液を外界温度で1時間攪拌すると、白色沈殿物の形成をもたらした。固体を濾取し、ジエチルエーテル:ペンタンの1:1混合物で洗浄し、真空下乾燥すると、白色固体として生成物を与えた。

【0207】

MS (m/z) 415 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.53 (s, 9H), 2.75-3.17 (mの連続、3H), 4.22 (broad, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.31 (broad, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12-7.33 (mの連続、3H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (broad, 1H).

実施例 10

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ベンジルオキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

β-カルボリン (9.11 g、31.1 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) の溶液 (100 mL の無水ジクロロメタン中) にトリエチルアミン (8.80 mL、63.1 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (5 mg) を添加し、次に 30 分間にわたりクロロギ酸ベンジル (4.60 mL、30.6 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 16 時間攪拌し、分離漏斗に移し、2 N の HCl、生理食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより白色固体として生成物を与えた。

【0208】

MS (m/z) 425 (M-1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.78-2.95 (broad m, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 4.40 (broad, 1H), 5.14 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.35 (broad, 1H), 6.80 (broad, 3H), 7.09-7.35 (m の連続, 8H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (broad, 1H)

10

実施例 11

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

トリプタミン (5.0 g、0.0312 モル) および 3,4-ジメトキシベンズアルデヒド (5.7 g、0.0312 モル) の溶液 (220 mL の CH₂Cl₂ 中) に TFA (4.5 mL、0.0584 モル) を添加した。深青色の溶液を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ (4.9 g、0.0584 モル) (50 mL の H₂O 中) で中和し、有機層を生理食塩水 (2×100 mL) で洗浄した。反応混合物を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₃OH:EtOAc=1:9) により黄色がかった油として単離し、それを室温で静置して緩徐に固化させた。

20

【0209】

mp: 146-148 °C; MS (m/z) 307 (M-1), 309 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70~2.92 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.18 (s, 1H).

30

実施例 12

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (2.72 g、9.6 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン (1.04 g、4.78 ミリモル) を 120 °C で 16 時間、DMF (20 mL、無水) 中に攪拌した。

40

生成された混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:2) により精製すると、白色固体として生成物を与えた。

mp: 200-202 °C; MS (m/z): 477 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.71 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.93 (d, J=12 Hz, 1H), 5.99 (d, J=5 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.00 (s, 1H).

50

実施例 1 3

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

実施例 1 2 に概説されたものと同様な手順に従って、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (3.73 g、12.8 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン (1.60 g、6.4 ミリモル) (50 mL の無水 DMF 中) を反応させると白色固体として生成物を与えた。

【0210】

mp: 173-175°C; MS (m/z): 507 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.89 (d, J=15 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.92, 3.94 (2s, 6H), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H), 5.92 (d, J=4 Hz, 2H), 6.71 (d, J=7 Hz, 1H), 6.87-7.32 (m, 6H), 7.56 (d, J=7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.56 (s, 2H).

実施例 1 4

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-メチルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

実施例 1 2 に概説されたものと同様な手順に従って、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (2.19 g、7.5 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロ-5-(4-メチルフェニル)ピリミジン (1.03 g、5 ミリモル) (50 mL の無水トルエンおよび 0.9 mL の DBU 中) を反応させると白色固体として生成物を与えた。

【0211】

MS (m/z): 459 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 2.85 (d, J=14 Hz, 1H), 3.01 (t, J=12 Hz, 1H), 3.38 (t, J=12 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=14 Hz, 1H), 5.88 (d, J=4 Hz, 2H), 6.73 (d, J=7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 7H), 7.56 (d, J=7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

実施例 1 5

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (2.92 g、10 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された)、

4-ピコリルクロリド塩酸 (1.64 g、10 ミリモル) および DBU (3.1 g、20 ミリモル) の溶液 (50 mL の DMF 中) を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) を反応混合物に添加した。有機相中に存在する溶質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) により精製するとオフホワイトの固体として生成物を与えた。

【0212】

MS (m/z): 382 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65 (m, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (d, J=15 Hz, 1H), 3.92 (d, J=15 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.79 (d, J=8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 7H),

10

20

30

40

50

7. 51 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8. 53 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 16

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (2. 3 g、8. 0 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロピリミジン (0. 914 g、8. 0 ミリモル) を 140°C で 24 時間、無水 DMF (15 mL) 中で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、 NH_4Cl 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を生理食塩水 (2×80 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:ヘキサン=1:9) により黄色がかった固体として単離した。

【0213】

mp: 176–177°C;

MS (m/z): 371 (MH^+), 369 ($\text{M}-1$); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ に対する分析計算値、C 71. 34, H 4. 90, N 15. 13; 実測値 C 70. 57, H 4. 92, N 15. 38.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2. 71 (m, 1H), 2. 92 (m, 1H), 3. 29 (m, 1H), 4. 92 (dd, 1H, $J = 14. 7 \text{ Hz}$), 5. 91 (d, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$), 6. 43 (t, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$), 6. 63 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$), 6. 81 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$), 6. 95 (s, 1H), 7. 08 (m, 3H), 7. 21 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7. 54 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$), 8. 12 (s, 1H), 8. 30 (d, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$).

実施例 17

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

前記の実施例 12 に概説されたものと同様な手順に従って、1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (295 mg、1 ミリモル) (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロ-5-(4-クロロフェニル) ピリミジン (113 mg、0. 5 ミリモル) (5 mL の無水 DMF 中) を反応させて白色固体として生成物を与えた。

【0214】

MS (m/z): 479 (MH^+);

^1H -NMR (CDCl_3) δ 2. 87 (dd, $J = 4, 14 \text{ Hz}$, 1H) 3. 01 (dt, $J = 5, 12 \text{ Hz}$, 1H), 3. 38 (dt, $J = 4, 14 \text{ Hz}$, 1H), 5. 04 (dd, $J = 5, 14 \text{ Hz}$, 1H), 5. 91 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H), 6. 73 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6. 89 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7. 00 (s, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 25 (m, 2H), 7. 30 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7. 40 (m, 4H), 7. 56 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7. 83 (s, 1H), 8. 54 (s, 2H).

実施例 18

[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

実施例 16 に概説されたものと同様な手順に従って、1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (国際公開第 97/43287 号パンフレット、中間体 7、24 ページに開示の方法に従って調製された) および 2-クロロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) ピリミジン を反応させて白色固体として生成物を与えた。

【0215】

mp. 184–186 °C ;

MS (m/z) : 523 (MH^+) ; 521 ($M-1$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.81~3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (dd, $J=14$ Hz, 5H), 6.68 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.70~7.19 (m, 7H), 7.28 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J=8$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.52 (s, 2H).

実施例19

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9H-ピロロー
[3, 4-b]キノリン-9-オン (#12)

10

1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (1.854 g、6.04ミリモル) (実施例11で調製された) および KOt-Bu (1.14 g、10.15ミリモル) を DMF (60 mL) 中で室温で10分間攪拌した。溶液中に酸素を1時間通気した。反応混合物を1Nの HCl 溶液 (10.15 mL、10.15ミリモル) で中和し、水をトルエンとの共沸体として真空下除去した。シリカゲル (~5 g) を残留 DMF 溶液に添加し、次にジエチルエーテル (600 mL) を添加すると、シリカゲル上に生成物の沈殿物をもたらした。ジエチルエーテルをデカントし、シリカゲルをジエチルエーテル (2×100 mL) で洗浄した。溶媒をデカントし、あらゆる残留する痕跡量を蒸発させた後、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOH : EtOAc = 1 : 9) により精製すると、明るい黄色の固体として生成物を与えた。生成物をメタノールから再結晶した。

20

【0216】

mp. 223–225 °C ;

MS (m/z) : 323 (MH^+) , 321 ($M-1$)

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.18 (d, 1H, $J=14$ Hz), 4.38 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.441 (s, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.39 (t, 1H, $J=7$ Hz), 7.58 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, $J=6$ Hz), 11.85 (s, 1H).

実施例20

30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b]
キノリン-9-オン (#2)

水素化ナトリウム (鉱油中60%、36 mg、0.9ミリモル) および 1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (186 mg、0.39ミリモル) (実施例12におけるように調製) (10 mLの無水DMF中) を室温で30分間攪拌した。次に溶液中に乾燥空気を16時間通気した。酢酸エチル (100 mL) および飽和 NaHCO₃ を添加し、有機層を水、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで摩砕すると、白色固体として生成物を与えた。

40

【0217】

mp. 325–327 °C ;

MS (m/z) : 491 (MH^+) ; 489 ($M-1$)

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=15$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, $J=4$ Hz, 3H), 7.34 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=8$ Hz, 3H), 8.16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.69 (broad, s, 2H), 11.85 (s, 1H).

50

実施例 2 1

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 1)

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、40 mg、1.0 mmol）および 1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン（218 mg、0.43 mmol）（実施例 13 におけるように調製）（10 mL の無水 DMF 中）を室温で 30 分間攪拌した。次に溶液中に乾燥空気を 16 時間通気した。酢酸エチル（100 mL）および飽和 NaHCO₃ を添加し、有機相を水、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル）により精製すると、白色固体として生成物を与えた。

【0218】

MS (m/z) : 521 (MH⁺) ; 519 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.86 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (d, J=7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (t, J=7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.17 (d, J=8 Hz, 1H), 8.74 (broad, s, 2H), 11.85 (s, 1H).

実施例 2 1 A

(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 35)

実施例 2 1 に記載の手順に従って、(S)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンを反応させて表題化合物を与えた。

【0219】

実施例 2 1 B

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 36)

実施例 2 1 に記載の手順に従って、(R)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンを反応させて表題化合物を与えた。

【0220】

実施例 2 2

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(4-メチルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 7)

実施例 2 1 に記載の手順に従って、水素化ナトリウム（鉱油中 60%、43 mg、1.09 mmol）および 1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-メチルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン（278 mg、0.60 mmol）（実施例 12 におけるように調製）（15 mL の無水 DMF 中）を反応させて白色固体として生成物を与えた。

【0221】

MS (m/z) : 475 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3H), 4.86 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.30 (

10

20

30

40

50

d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 3H), 7.24 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.65 (m, 3H), 8.16 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.69 (broad, s, 2H), 11.85 (s, 1H).

実施例 2 3

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-〔5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル〕-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9H-ピロロー〔3, 4-b〕キノリン-9-オン (# 1 5)

実施例 1 9 に概説と同様な手順に従って、〔5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル〕-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (実施例 1 8 に置けるように調製) を反応させて白色固体として生成物を与えた。

【0 2 2 2】

MS (m/z): 535 (MH^+), 537 (MH^-)

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.0 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.75~7.15 (m, 5H), 7.36 (t, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.61 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.58 (d, 2H).

実施例 2 4

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ピリミジン-4-イル)メチル-9H-ピロロー〔3, 4-b〕キノリン-9-オン (# 5)

実施例 2 1 に概説と同様な手順に従って、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 40 mg、1.0 ミリモル) および 1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ピリミジン-4-イル)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (192 mg、0.50 ミリモル) (実施例 1 5 におけるように調製) (10 mL の無水 DMF 中) を反応させて白色固体として生成物を与えた。

【0 2 2 3】

MS (m/z): 398 (MH^+)

^1H NMR ($(DMSO-d_6)$) δ 3.58 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.97 (s, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 11.45 (s, 1H).

実施例 2 5

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー〔3, 4-b〕キノリン-9-オン (# 3)

2-tert-ブトキシカルボニル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (4.09 g、10.4 ミリモル) (実施例 9 で調製した) を無水 DMF (100 mL) に溶解した。カリウム tert-ブトキシド (2.55 g、22.7 ミリモル) を一度に導入し、透明な溶液を得るまで県濁物を攪拌した。次にシリンジの針により溶液中に酸素ガスを 16 時間通気した。反応物を氷酢酸 (25 ミリモル) の添加によりクエンチし、ジエチルエーテルおよび水の混合物中に注入すると、沈殿物を生成し、それを濾取した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH/ $CHCl_3$) により精製すると、白色固体として生成物を与えた。

【0 2 2 4】

MS (m/z) : 405 (M-1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38-1.65 (sの連続、9H), 4.79-4.88 (m, 2H), 5.86-6.27 (mの連続、3H), 6.71-7.50 (mの連続、7H), 11.57および11.64 (s, 1H).

実施例 26

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (#27)

2-ベンジルオキシカルボニル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (3.63 g, 8.51ミリモル) (実施例10におけるように調製) を無水DMF (25 mL) 中に溶解した。カリウムt-ブトキシド (2.40 g, 21.4ミリモル) を一度に導入し、透明な溶液を得るまで県濁物を攪拌した。次にシリンジの針により溶液中に酸素ガスを16時間通気した。反応物を氷酢酸 (1.23 mL, 21.0ミリモル) の添加によりクエンチし、水 (250 mL) 中に注入し、沈殿物を生成し、それを濾過回収した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (2~10% MeOH/CHCl₃) により精製すると、赤色粉末として生成物を与えた。

【0225】

MS (m/z) : 439 (M-1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.63-5.18 (mの連続、4H), 5.71-5.85 (mの連続、3H), 6.54-6.72 (mの連続、3H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.25-7.57 (mの連続、7H), 8.27-8.32 (m, 1H), 10.04および10.33 (s, 1H).

実施例 27

(E)-4-[3-オキソ-3-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン-2-イル]-1-プロペニル]安息香酸、メチルエステル (#20)

A. (E)-4-カルボメトキシケイ皮酸 (5.09 g, 24.7ミリモル) の溶液を無水THF (25 mL) 中に溶解し、塩化オキサリル (3.00 mL, 34.4ミリモル) および無水DMF 1滴でアルゴン雰囲気下で処理した。50℃で2時間加熱後、反応混合物を真空下濃縮すると、(E)-カルボメチルケイ皮酸の酸塩化物を褐色固体として与えた。

B. 部分Aからの生成物 (78 mg, 0.35ミリモル) を1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (93.5 mg, 0.31ミリモル) (実施例6におけるように調製)、THF (3 mL)、トリエチルアミン (0.20 mL, 1.43ミリモル) およびDMAP (5 mg) の溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、1NのHCl (10 mL) で希釈し、生成された白色沈殿物を濾取した。固体を水 (3×)、ジエチルエーテル (3×) で洗浄し、真空乾燥すると、僅かに桃色の固体として生成物を与えた。

【0226】

MS (m/z) : 493 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 3.10-3. (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.70-5.14 (mの連続、2H), 6.23および6.61 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 7.07-8.19 (mの連続、12H), 10.69および10.77 (s, 1H).

実施例 28

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)フロイル]-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (#13)

5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-フロ酸 (80.44 mg, 0.314

10

20

30

40

50

ミリモル)の溶液(5 mLの無水1:1 DCM:THF中)に塩化オキサリル(43.85 mg、0.345ミリモル)、次にDMF 2滴を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン(96.2 mg、0.314ミリモル)(実施例5におけるように調製)、トリエチルアミン(0.13 mL)およびDMA P(痕跡)の混濁物(5 mLの1:1のDCM:THF中)を添加した。生成された混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル(50 mL)を添加し、溶液をNaHCO₃水溶液、生理食塩水、1 NのHCl、生理食塩水で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで摩砕すると、白色固体として生成物を与えた。

【0227】

mp. 219-221°C

MS (m/z): 545 (MH⁺), 567 (M+23), 543 (MH⁻)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.09 (d, J=14 Hz, 1H), 5.46 (d, J=14 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4 Hz, 1H), 7.60 (m, J=8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=5 Hz, 2H), 8.16 (d, J=4 Hz, 3H), 11.55 (s, 1H).

実施例29

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(6-ヒドロキシ-2-ベンゾフランイル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン(#9)

0°Cの6-ヒドロキシ-2-ベンゾフラン酸(0.054 g、0.3ミリモル)の溶液(5 mLのテトラヒドロフラン中)に塩化オキサリル(0.046 g、0.36ミリモル)、次にDMF(2滴)を滴下した。溶液を25°Cに暖め、30分間攪拌し、次に真空濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン(0.092 g、0.3ミリモル)(実施例5におけるように調製)の溶液(5 mLのTHF中)、トリエチルアミン(0.045 g、0.45ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(0.01 g、触媒)の溶液に添加した。溶液を25°Cで20時間攪拌し、次に真空濃縮した。生成された粗残留物をジクロロメタン中3%メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、透明な油として生成物を与えた。

【0228】

¹H NMR (CD₃OD) δ 5.25 (d, J=15 Hz, 1H), 5.48 (d, J=15 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.45 (broad s, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.25-7.89 (重複m, 5H), 8.32 (d, 1H).

実施例30

(E)-4-[3-オキソ-3-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン-2-イル]-1-プロペニル]安息香酸メチルエステル(#6)

実施例20に概説の手順に従って、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン(398 mg、1.30ミリモル)(実施例5におけるように調製)を(E)-カルボメチルケイ皮酸(301 mg、1.34ミリモル)の酸塩化物とジクロロメタン:THFの1:1混合物(40 mL)中のトリエチルアミン(0.54 mL、3.87ミリモル)の存在下で反応させると黄褐色固体として生成物を与えた。

【0229】

MS (m/z): 493 (M-1)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.86 (s, 3H), 4.69–5.29 (mの連続, 2H), 5.93–6.02 (m, 2H), 6.27および6.62 (s, 1H), 6.89–8.21 (mの連続, 13H), 9.50および11.96 (broad s, 1H).

実施例 3 1

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(イミダゾール-1-イル)チオカルボニル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#18)

0℃の1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.192g、1.08ミリモル)の県濁物(5mLの無水DMF中)に1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン(0.30g、0.98ミリモル)(実施例5におけるように調製)を添加した。混合物を室温に暖め、20時間攪拌した。溶液を水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機層を合わせ、 NaHCO_3 水溶液および生理食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空濃縮すると、淡黄褐色固体として生成物を与えた。

【0230】

mp. 211–215℃(分解)

MS (m/z): 415 (M-1)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4.17–5.16 (m, 1H), 5.46 (d, J=15Hz, 1H), 6.36–7.17 (重複m, 5H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.28 (m, 1H).

実施例 3 2

(E)-4-[3-オキソ-3-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン-2-イル]-1-プロペニル]安息香酸 (#8)

(E)-4-[3-オキソ-3-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン-2-イル]-1-プロペニル]安息香酸メチルエステル(149mg、0.30ミリモル)(実施例30におけるように調製)を1Nの水酸化ナトリウム水溶液:メタノールの1:1混合物(10mL)中に県濁させ、8時間加熱還流した。反応混合物をHCl水溶液でpH 1に処理すると白色沈殿物を生成した。沈殿物を濾取し、水(30mL)およびジエチルエーテル(160mL)で洗浄すると、白色固体として生成物を与えた。

MS (m/z): 481 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 4.71–5.13 (dの連続, 2H), 5.95–5.98 (m, 2H), 6.23および6.61 (s, 1H), 6.84–7.78 (mの連続, 10H), 7.89–7.92 (m, 3H), 8.13–8.17 (m, 1H), 11.94 (broad s, 1H).

実施例 3 3

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-ニトロフェニル)-フロイル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#16)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン(70.3mg、0.229ミリモル)(実施例5におけるように調製)、5-(4-ニトロフェニル)-2-フロ酸(58.9mg、0.25ミリモル)およびPyBrOP(0.118g、0.25ミリモル)をDMF(3mL)およびDIPEA(0.088mL、0.50ミリモル)中に16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(80mL)中に注入し、生成された有機層を1NのHCl水溶液(3×50mL)、飽和 Na_2CO_3 水溶液(1×50mL)および生理食塩水(1×50mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空蒸発させた。残留物のカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{Cl}$)により黄色粉末

10

20

30

40

50

として生成物を与えた。

MS (m/z): 522 (MH^+), 520 ($M-1$)

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 5.05 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J=14$ Hz), 6.0 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.32~7.41 (m, 2H), 7.55~7.65 (m, 3H), 8.12 (m, 3H), 8.39 (m, 2H), 11.91 (s, 1H).

実施例 3 4

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-アミノフェニル)-フロイル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 2 6)

10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-ニトロフェニル)-フロイル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (25 mg, 0.0479 mmol) (実施例 3 3 におけるように調製) を室温で 1 気圧の H_2 下で 14 時間、10% 炭素上 Pd (5.11 mg, 0.00479 mmol) とともに攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を分取 TLC により黄色粉末として単離した。

MS (m/z): 492 (MH^+), 490 ($M-1$)

^1H NMR (CD_3OD) δ 5.25 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.91 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.70~8.60 (m, 13H).

20

実施例 3 5

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシニコチノイル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 2 5)

実施例 3 3 に概説された手順に従い、試薬の適当な置換により、生成物を淡黄色固体として得た。

MS (m/z): 428 (MH^+), 426 ($M-1$)

^1H NMR (CD_3OD) δ 4.65 (d, $J=14$ Hz), 5.10 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.85 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.50~7.10 (m, 3H), 7.30~7.70 (m, 5H), 8.25 (m, 2H).

30

実施例 3 6

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-メトキシフェニル)-フロイル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 2 1)

実施例 3 3 に概説された手順に従い、試薬の適当な置換により、生成物を淡黄色固体として得た。

MS (m/z): 507 (MH^+), 505 ($M-1$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.85 (s, 3H), 5.10 (d, $J=14$ Hz), 5.38 (d, 1H, $J=14$ Hz), 6.02 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.80~8.35 (m, 13H), 11.80 (s, 1H).

40

実施例 3 7

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(4-ヒドロキシフェニル)-フロイル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 2 2)

実施例 3 3 に概説された手順に従い、試薬の適当な置換により、生成物を淡黄色固体として得た。

MS (m/z): 493 (MH^+), 491 ($M-1$)

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 5.05 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J=14$ Hz), 5.75 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.80~8.35 (m, 13H), 11.60 (s, 1H).

50

実施例 38

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -2- [5- (4-メトキシカルボニルフェニル) -フロイル] -9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (#24)

実施例 33 に概説された手順に従い、試薬の適当な置換により、生成物を淡黄色固体として得た。

【0231】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.10 (s, 3H), 5.10 (d, 1H, $J=14\text{ Hz}$), 5.50 (d, 1H, $J=14\text{ Hz}$), 6.02 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.80~8.35 (m, 13H).

10

実施例 39

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -2- [5- (4-ホルミルフェニル) -フロイル] -9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (#23)

実施例 33 に概説された手順に従い、試薬の適当な置換により、生成物を淡黄色固体として得た。

MS (m/z): 503 (M-1)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 5.10 (d, 1H, $J=14\text{ Hz}$), 5.55 (d, 1H, $J=14\text{ Hz}$), 6.02 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.80~8.35 (m, 13H).

20

実施例 40

(E)-4- [3-オキソ-3- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-メチル-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン-2-イル] -1-プロペニル] 安息香酸、メチルエステル (#63)

&

(E)-4- [3-オキソ-3- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -9-メトキシ-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-2-イル] -1-プロペニル] 安息香酸、メチルエステル (#64)

(E)-4- [3-オキソ-3- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン-2-イル] -1-プロペニル] 安息香酸メチルエステル (349 mg, 0.62 mmol) (実施例 30 におけるように調製) およびヨードメタン (0.060 mL, 0.96 mmol) の溶液 (10 mL の無水アセトン中) を無水炭酸カリウム (241 mg, 1.74 mmol) で処理し、アルゴン雰囲気下で 3 時間加熱還流した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% メタノール) により精製すると、N-および O-メチル化生成物の混合物を与えた。

30

【0232】

N-および O-メチル化生成物の混合物をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により分離すると N-メチル化生成物 (E)-4- [3-オキソ-3- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-メチル-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン-2-イル] -1-プロペニル] 安息香酸、メチルエステルを黄褐色固体として与えた。

40

MS (m/z): 509 (M-1)

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.10 (m, 2H), 5.94 (nd, $J=3.7\text{ Hz}$, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.86~6.96 (m, 3H), 7.44~7.76 (m の連続, 6H), 8.05 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J=7.4\text{ Hz}$).

並びに O-メチル化生成物 (E)-4- [3-オキソ-3- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -9-メトキシ-9H-ピロロー [

50

3, 4-b] キノリン-2-イル]-1-プロペニル] 安息香酸、メチルエステルをピンク色の固体として与えた。

MS (m/z): 509 ($M-1$)

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.45 (d, $J=17.1\text{ Hz}$, 1H), 5.64 (d, $J=17.1\text{ Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.75-7.09 (dの連続, 4H), 7.39-8.23 (mの連続, 9H).

実施例 4 1

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(ピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (#11)

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(ピリミジン-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (0.153 g, 0.415 ミリモル) (実施例 16 におけるように調製) の溶液 (4.1 mL の無水 DMF 中) に KO^tBu (0.079 g, 0.70 ミリモル, 1.7 当量) を添加した。5 分後に、溶液中に酸素ガスを 1 時間通気した。反応混合物にジエチルエーテル (45 mL) を添加し、上澄みをデカントした。生理食塩水 (2 mL) を残留物に添加し、数滴の 1 N の HCl の添加により pH を pH ~ 7 に調整した。トルエンとの共沸体として水を真空除去した。生成された深紅色残留物を最少量の THF に溶解し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOH : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 9$) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0233】

MS (m/z): 383 ($M-1$), 385 (MH^+)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.84 (dd, 2H, $J=14\text{ Hz}$, 10 Hz), 5.98 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.69 (t, 1H, $J=5\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.00 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.41 (broad s, 2H), 11.9 (s, 1H).

実施例 4 2

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(ピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (#11)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (100 mg, 0.3265 ミリモル) (実施例 5 におけるように調製) および 2-クロロピリミジン (38 mg, 0.3265 ミリモル) を 100 °C で 16 時間 DMF (2.5 mL) 中で攪拌した。溶媒を真空下除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{Cl}$) により精製すると黄色油を与えた。MeOH による油の摩砕により淡黄色固体として生成物を与えた。

【0234】

MS (m/z): 383 ($M-1$), 385 (MH^+)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.84 (dd, 2H, $J=14\text{ Hz}$, 10 Hz), 5.98 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.69 (t, 1H, $J=5\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.00 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.41 (broad s, 2H), 11.9 (s, 1H).

実施例 4 3

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[(4-ピリジニル)メチルオキシカルボニル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン、塩酸塩 (#37)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン、塩酸塩 (101 mg, 0.33 ミリモル) (実施例 5 におけるように調製)、(4-ピリジニル)メチル-4-ニトロフェニル炭酸

エステル（106mg、0.38ミリモル）（実施例7におけるように調製）およびトリエチルアミン（2当量）の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を真空下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0～10%MeOH/CH₃Cl）により精製した。遊離塩基のメタノール溶液のHCl-エーテル溶液による沈殿により対応する塩を形成した。

【0235】

MS (m/z) : 442 (MH⁺)

¹H NMR (CD₃OD) δ 5.02–5.62 (mの連続, 4H), 5.93–6.00 (m, 2H), 6.23および6.44 (s, 1H), 6.82–7.04 (m, 3H), 7.71–7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

10

実施例44

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[(4-ピリジニル)メチルオキシカルボニル]-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#53)

実施例36に概説の手順に従い、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、塩酸塩（実施例6におけるように調製）および(4-ピリジニル)メチル-4-ニトロフェニル炭酸エステル（実施例7におけるように調製）を反応させると僅かにピンク色の固体として生成物を与えた。

【0236】

MS (m/z) : 440 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.82–2.94 (m, 2H), 4.35–5.26 (mの連続, 6H), 5.91 (s, 1H), 6.45–7.58 (mの連続, 9H), 8.30–8.46 (m, 2H), 12.26 (broad, 1H).

20

実施例45

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[[5-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2-ベンゾフリル]カルボニル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、塩酸塩 (#49)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、塩酸塩（222mg、0.65ミリモル）（実施例5におけるように調製）および6-[2-(1-モルホリノ)エトキシ]-2-ベンゾフランカルボン酸（209mg、0.72ミリモル）（実施例8におけるように調製）を無水THF中（10mL）に溶解させた。この混合物にPyBrOP（358mg、0.77ミリモル）およびトリエチルアミン（0.40mL、2.87ミリモル）を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下で1晩攪拌し、真空下濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（0～10%MeOH/CH₃Cl）による残留物の精製により遊離塩基を与えた。遊離塩基のメタノール溶液のHCl-エーテル溶液による沈殿により、対応する塩を形成した。

30

【0237】

MS (m/z) : 580 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.17–3.24 (m, 2H), 3.52–3.61 (m, 4H), 3.80 (t, J=11.7Hz, 2H), 3.98 (d, J=12.1Hz, 2H), 4.53 (broad s, 1H), 5.10 (d, J=13.3Hz, 1H), 5.40 (d, J=13.3Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.90–7.08 (mの連続, 4H), 7.32–7.66 (mの連続, 4H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

40

実施例46

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-yl)-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

50

1-(2,3-ジヒドロベンゾ-5-フラニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体10、25ページに開示の方法に従って調製された)(3.35g、11.54ミリモル)、5-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリミジン(2.55g、11.54ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.5mL)を120℃で16時間DMF(10mL、無水)中で攪拌した。生成された混合物を10%NaClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%NaCl、生理食塩水で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、生成された残留物をCH₂Cl₂で摩砕し、濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=4:6)により精製すると白色固体として生成物を与えた。

10

【0238】

mp. 242-243℃

MS (m/z): 475 (MH⁺), 483 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.50 (s, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.12 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.90 (d, J=12Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.06 (d, J=7Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.73 (s, 2H), 11.00 (s, 1H).

20

実施例47

1,2,3,4-テトラヒドロ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3,4-ジヒドロベンゾフラニル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン(#39)

水素化ナトリウム(鉱油中60%、87mg、2.18ミリモル)および1-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-2-ピリミジニル]-1H-β-カルボリン(450mg、0.95ミリモル)(実施例46におけるように調製)(30mLの無水DMF中)を30分間室温で攪拌した。次に溶液中に乾燥空気を16時間通気した。次に酢酸エチル(200mL)を溶液に添加した。生成された混合物を10%NaCl溶液、生理食塩水で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで摩砕すると、白色固体として生成物を与えた。

30

【0239】

mp. 301-302℃

MS (m/z): 489 (MH⁺), 487 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.11 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.89 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

40

実施例47A

(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3,4-ジヒドロベンゾフラニル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン(#66)

(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー[3,4-b]キノリン-9-オン(0.23g、0.678ミリモル)(実施例6Aにおけるように調製)および5-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリミジン(0.167g、0.758ミリモル)をジイソプロピルエチルアミン(0.33mL)およびKF(44.8mg、0.758ミリモル)(5mLのDMF中

50

）とともに60℃で36時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂（75mL）およびEtOAc（75mL）で希釈した。これを1NのHCl水溶液（3×100mL）で洗浄した。次にこれを生理食塩水（2×100mL）で洗浄した。MgSO₄上で乾燥後、これを濃縮すると黄色の油を与えた。粗生成物をシリカゲルカラムにより精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0240】

MS (m/z) : 499 (MH⁺), 497 (M-1)

¹H NMR δ CDCl₃ 3.02 (t, 2H, J=11.7Hz), 3.82 (s, 3H), 4.44 (t, 2H, J=11.7Hz), 4.95 (d, 1H, J=15.6Hz), 5.08 (d, 1H, J=15.6Hz), 6.24 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.92 (d, 2H, J=7.8Hz), 7.14~7.61 (m, 7H), 8.45 (m, 3H), 9.65 (s, 1H).

Rf=0.47 (10%CH₃OH/CHCl₃). C₃₀H₂₄N₄O₃に対する元素分析、計算値、%C73.76、%H4.95、%N11.47、%O9.82、実測値、%C73.73、%H4.87、%N11.40、%O9.65.

実施例48

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)フロロ-2-イル]-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#50)

5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-フロ酸 (504.4mg、1.97ミリモル) の溶液 (10mLの無水1:1DCM:THF中) に塩化オキサリル (275mg、2.17ミリモル)、次に2滴のDMFを添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (1.1mL)、DMAP (痕跡) およびエナンチオマーとして純粋な1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (603mg、1.97ミリモル) (実施例5Aにおけるように調製) の県濁物 (10mLの1:1DCM:THF中) を添加した。生成された混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (100mL) を添加し、溶液をNaHCO₃水溶液、生理食塩水、1NのHCl、生理食塩水で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで摩砕すると白色固体として生成物を与えた。

【0241】

mp. 219-221℃

MS (m/z) : 545 (MH⁺), 543 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.09 (d, J=13Hz, 1H), 5.47 (d, J=13Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8Hz, 1H), 6.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=7Hz, 1H), 7.38 (d, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4Hz, 1H), 7.60 (m, J=8Hz, 2H), 7.77 (d, J=5Hz, 2H), 8.16 (d, J=5Hz, 3H), 11.90 (s, 1H).

実施例49

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラニル)-2-[5-(2-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (国際公開第97/43287号パンフレット、中間体10、25ページに開示の方法に従って調製された) (1.35g、4.66ミリモル)、2-クロロ-5-(2-ピリジニル)-ピリミジン (893mg、4.66ミリモル) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4mL) を120℃で16時間DMF (10mL、無水) 中で攪拌した。生成された混合物を10%NaClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を10%NaCl、生理食塩水で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エ

10

20

30

40

50

チル：ヘキサン＝４：６）により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【０２４２】

mp. 170–171 °C

MS (m/z) : 446 (MH⁺), 444 (M–1)

¹H NMR (DMSO–d₆) δ 2.85 (d, J=5 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.27 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J=12.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H), 11.01 (s, 1H).

10

実施例 50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-ジヒドロベンゾフラニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#61)

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、182 mg、4.55 ミリモル）および 1-(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-2-ピリミジニル]-1H-β-カルボリン（16176-23）（882 mg、1.98 ミリモル）（実施例 49 におけるように調製）（30 mL の無水 DMF 中）を室温で 30 分間攪拌した。次に、反応混合物中に乾燥空気を 16 時間通気した。酢酸エチル（200 mL）を添加し、生成された混合物を 10% NaCl 溶液、生理食塩水で洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで摩砕すると、白色固体として生成物を与えた。

20

【０２４３】

mp. 201–203 °C

MS (m/z) : 460 (MH⁺), 458 (M–1)

¹H NMR (DMSO–d₆) δ 3.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.73 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.59 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 11.90 (s, 1H).

30

実施例 50 A

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-ジヒドロベンゾフラニル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#65)

A. 1-メチル-5-(2-ピリジニル)-2 (1H) ピリミドン

2-(2-ピリジニル) マロンジアルデヒド（5 g、0.0335 モル）、メチル尿素（4.72 g、0.0637 モル）およびトルエンスルホン酸（450 mg）の混合物を Dean–Stark 水分離機を付けた装置中で 4 時間トルエン（100 mL）中で還流した。混合物を冷却し、沈殿物を濾過した。固体を水で摩砕し、エタノールで再結晶すると生成物を与えた。

40

【０２４４】

MS m/z (M+H) 188

¹H NMR (DMSO–d₆) δ, 7.48 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.41 (s, 2H).

B. 2-クロロ-5-(2-ピリジニル) ピリミジン

1-メチル-5-(2-ピリジニル)-2 (1H) ピリミドン（8.994 g、0.048 モル）、五塩化リン（2.156 g、0.0104 モル）およびオキシ塩化リン（24 mL）の混合物を 120 °C で 8 時間還流した。POCl₃ を減圧下蒸留した。残留物を

50

室温に冷却し、氷水を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を15%NaCl溶液、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下蒸留すると固体を与えた。水層を飽和Na₂CO₃を使用してpH6~7に調整し、次にEtOAcで抽出した。有機層を15%NaCl、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下蒸留すると固体を与えた。MeOHで摩砕後、追加の生成物を得た。

【0245】

MS m/z (M+H) 192

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.61 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

C. (R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-ジヒドロベンゾフラン)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、塩酸塩(1.273 g、0.00373 mol)(実施例6Aにおけるように調製)、2-クロロ-5-(2-ピリジニル)ピリミジン(0.714 g、0.00373 mol)、KF(0.216 g、0.00373 mol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.27 mL)の混合物(45 mLのDMF中)を55℃で4時間加熱した。EtOAcを添加し、混合物を0.5Nのクエン酸、次に15%NaCl、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下蒸留すると固体を与えた。固体をジクロロメタン中10%メタノールに溶解し、カラムクロマトグラフィー(EtOAcからEtOAc中10%のCH₃OH)により精製すると、表題化合物を与えた。

【0246】

mp. 231-233℃

MS m/z (M+H) 460

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.11 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0, 1H), 8.16 (d, J=8.0, 1H), 8.60 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).

表題化合物をメタノールに溶解し、0.02Mメタンスルホン酸(メタノール中)1当量を添加した。溶媒を減圧下蒸留するとメタンスルホン酸塩を与えた。

【0247】

[α] = -236.2° (c=1.0333 g/dL, CH₃OH).

実施例51

2-クロロ-5-ブロモピリミジン

2-クロロ-5-ブロモピリミジンを米国特許第5,693,611号明細書製法6、第17行に開示された手順に従い2-ヒドロキシピリミジン(Frontier Scientific Inc. から購入)から調製した。

【0248】

実施例52

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(4.38 g、15.0ミリモル)(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体7、24ページに開示の方法に従って調製された)および2-クロロ-5-ブロモピリミジン(2.90 g、15.0ミリモル)(実施例51におけるように調製)の溶液(30 mLの無水脱気DMF中)に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(

10

20

30

40

50

4. 2 m l、30 ミリモル) を添加した。混合物を 120 ~ 130 ° で 1 晩加熱した。次に混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。溶液を 0.5 N クエン酸、水および生理食塩水で洗浄し、次に Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。フラッシュカラム (シリカゲル、ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1, v/v 次) にヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1, v/v) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0249】

MS (m/z) : 451 および 449 (MH^+), 447 および 449 ($\text{M}-1$)

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.82–3.02 (m, 2H), 3.30–3.40 (m, 1H), 4.92 (dd, $J=18.1\text{ Hz}$, 1H), 5.92 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13–7.21 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.34 (s, 2H).

実施例 53

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (#55)

方法 A :

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (1.0 g、2.2 ミリモル) (実施例 52 におけるように調製) の溶液 (40 mL の無水 DMF 中) を氷浴上で冷却した。NaH (鉱油中 60%、0.18 g、4.4 ミリモル) を添加し、混合物を 0 ° C で 45 分間攪拌した。溶液中に乾燥空気を通気し、混合物を 1 晩室温まで放置して暖めた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を生理食塩水および水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、フラッシュカラム (シリカゲル、ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1, v/v、次に生の酢酸エチル) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0250】

MS (m/z) : 465 および 463 (MH^+), 463 および 461 ($\text{M}-1$)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.80 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.85–6.93 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.57–7.64 (m, 3H), 8.15 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H).

方法 B :

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (31 mg、0.1 ミリモル) (実施例 5 におけるように調製、遊離塩基) および 2-クロロ-5-ブロモピリミジン (19 mg、0.1 ミリモル) (実施例 51 におけるように調製) の溶液 (2 mL の無水脱気 DMF 中) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (28 μl 、0.2 ミリモル) を添加した。混合物を 120 ~ 130 ° C に 1 晩加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、0.5 N クエン酸、水および生理食塩水により洗浄し、次に Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。フラッシュカラム (シリカゲル、ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1, v/v、次に生の酢酸エチル) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0251】

MS (m/z) : 465 および 463 (MH^+), 463 および 461 ($\text{M}-1$)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.80 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.85–6.93 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.57–7.64 (m, 3H), 8.15 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H).

実施例 54

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[5-(3-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (# 56)

方法A:

酢酸パラジウム(II) (0.8 mg、3.6 μmol) および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf) (2.4 mg、4.3 μmol) の攪拌混合物 (1.0 ml の無水DMF中) を 50℃ に 15 分間暖め、次に冷却した。

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3, 4-b]キノリン-9-オン (20 mg、43 μmol) (実施例 53 におけるように調製)、ピリミジン-3-ボロン酸 (6.0 mg、43 μmol) および トリエチルアミン (8 μl、60 μmol) を溶液に添加し、混合物を 90℃ に 16 時間加熱した。溶液を酢酸エチルで希釈し、濾紙で濾過した。有機相を生理食塩水および水で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥した。少量のシリカゲルを溶液に添加し、溶液を真空乾燥した。フラッシュカラム (シリカゲル、水中 10% 水酸化アンモニウム: アセトニトリル = 1:10, v/v) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0252】

MS (m/z): 460 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.72-8.82 (broad, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

方法B:

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (100 mg、0.22 ミリモル) (実施例 55 におけるように調製) の溶液 (4.0 ml の無水DMF中) を氷浴中で冷却した。NaH (鉱油中 60%、31 mg、0.78 ミリモル) を添加し、混合物を 0℃ で 45 分間攪拌した。溶液中に乾燥空気を通気し、混合物を 1 晩室温に放置して暖めた。反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルにより抽出した。有機相を生理食塩水および水で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、フラッシュカラム (シリカゲル、水中 10% 水酸化アンモニウム: アセトニトリル = 1:10, v/v) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0253】

MS (m/z): 460 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.72-8.82 (br, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

実施例 55

1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-[5-(3-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

酢酸パラジウム(II) (27 mg、0.12 ミリモル) および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf) (83 mg、0.15 ミリモル) の攪拌混合物 (2.0 ml の無水DMF中) を 50℃ に 15 分間暖め、次に冷却した。

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン(674mg、1.5ミリモル)(実施例52におけるように調製)、ピリミジン-3-ボロン酸(203mg、1.7ミリモル)およびトリエチルアミン(0.3ml、2.1ミリモル)を溶液に添加し、混合物を90℃に16時間加熱した。溶液を酢酸エチルで希釈し、濾紙で濾過した。有機相を生理食塩水および水で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥した。少量のシリカゲルを溶液に添加し、溶液を真空乾燥した。フラッシュカラム(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v、次にヘキサン:酢酸エチル=1:2, v/v)により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0254】

MS (m/z): 448 (MH⁺), 446 (M-1).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.85-3.10 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 1H), 5.06 (dd, J=8.5Hz, 1H), 5.94 (d, J=4.7Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.0, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.77 (s, 1H).

実施例56

1,2,3,4-テトラヒドロ-2-[5-(4-ピリジニル)-ピリミジン-2-イル]-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3,4-b]キノリン-9-オン(#57)

1,2,3,4-テトラヒドロ-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピロロ-[3,4-b]キノリン-9-オン(46mg、0.1ミリモル)(実施例53におけるように調製)、(PPh₃)₄Pd(3.5mg、3.0 μ mol)および4-トリ-n-ブチルスタンニルピリジン(37mg、0.1ミリモル)の攪拌混合物(2.0mlの無水DMF中)を140℃で12時間加熱した。更なる触媒(3.5mg)を添加し、混合物を4時間還流し、次に冷却した。溶液を酢酸エチルで希釈し、濾紙で濾過した。有機相を生理食塩水および水で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥した。少量のシリカゲルを溶液に添加し、真空乾燥した。フラッシュカラム(シリカゲル、生のアセトニトリル、次に水中10%水酸化アンモニウム:アセトニトリル=1:10, v/v)により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0255】

MS (m/z): 460 (M-1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.93 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.00 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (broad, 1H), 7.62 (broad, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.61 (broad, 2H), 8.78 (broad, 1H), 9.00 (broad, 1H).

実施例57

1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-(2-ブロモ)-フロイル)-9H-ピロロ-[3,4- β]キノリン-9-オン(#30)

5-ブロモ-2-フロ酸(1.44g、7.54ミリモル)(20mLのTHF中)を塩化オキサリル(1.06mL、7.54ミリモル)と室温で攪拌した。混合物に2滴のDMFを添加するとガス発生を伴う激しい反応をもたらした。ガス発生終結後、更なる量の塩化オキサリル(0.1mL、0.71ミリモル)をシリンジにより導入し、混合物を室温で10分間攪拌し、次に90℃で10分間攪拌した。溶媒および過剰塩化オキサリルを真空除去すると、淡黄色の晶質固体をもたらした。固体にTHF(20mL)および3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-

10

20

30

40

50

ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (2.1 g) (実施例 6 におけるように調製) の溶液 (20 mL の THF 中) を添加した。次に Et₃N (4.55 mL, 32.6 ミリモル) および触媒量の DMA P (40 mg) を反応混合物に添加した。数滴の DMF を添加すると、透明な反応混合物を生成した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を蒸発させると固体残留物を生成した。残留物を CHCl₃ (200 mL) 中に再溶解し、水 (3 × 200 mL) で洗浄し、有機層を Mg SO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を蒸発すると、オフホワイトの固体として生成物を与えた。

【0256】

MS (m/z): 480 (MH⁺), 478 (M-1)

¹H NMR CDCl₃ δ 5.03 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 5.85 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.40 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 12.8 (s, 1H).

10

実施例 58

4-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニルベンゼンボロン酸 4-カルボキシベンゼンボロン酸 (0.332 g, 2 ミリモル)、1-メチルピペラジン (0.22 mL, 2 ミリモル) および PyBrOP (0.9334 g, 2 ミリモル) を DIPEA (0.696 mL, 4 ミリモル) (7 mL の DMF 中) とともに室温で 16 時間攪拌した。分取 TLC (10% MeOH/CHCl₃) により白色固体として生成物を与えた。

20

【0257】

MS (m/z): 251 (MH⁺), 249 (M-1)

¹H NMR CD₃OD δ 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 2H).

実施例 59

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-(4-(1-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニル)-フェニル)-フロイル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (#44)

30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-(2-ブロモ)-フロイル)-9H-ピロロー [3, 4-b] キノリン-9-オン (59.6 mg, 0.12 ミリモル) (実施例 57 におけるように調製) を Pd(PPh₃)₄ (7.37 mg, 0.0062 ミリモル) (5.5 mL のジオキサン中) と 10 分間 N₂ 通気を伴って攪拌した。次に 4-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニルベンゼンボロン酸 (37.0 mg, 0.15 ミリモル) および K₂CO₃ (51.5 mg, 0.37 ミリモル) の溶液 (1.1 mL の H₂O 中) を添加した。反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を分取 TLC (10% MeOH/CHCl₃) により精製し、次にエーテル/MeOH (15 mL/1 mL) で摩砕すると、淡黄色粉末として生成物を与えた。

40

【0258】

MS (m/z): 603 (MH⁺), 601 (M-1)

¹H NMR CD₃OD δ 2.32 (s, 3H), 2.53~2.62 (m, 4H), 3.53 (broad s, 2H), 3.83 (broad s, 2H), 5.17 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 5.83 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.25~7.34 (m, 2H), 7.46~7.56 (m, 4H), 7.93 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.31 (d, 2H, J = 8.6 Hz).

実施例 59A

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-

50

2-(5-(4-(1-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニル)-フェニル)-フロ
イール)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン(#69)

A 5-(4-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニルフェニル)フロ酸、メチルエス
チル

4-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニルベンゼンボロン酸(実施例58における
ように調製)(1.31g、5.28ミリモル)、ブロモフロ酸メチルエステル(1.0
8g、5.28ミリモル)(室温で5時間HCl/MeOH中の5-ブロモフロ酸から調
製)の混合物をジオキサン(45mL)およびH₂O(9mL)中に10分間N₂通気によ
り脱気した。これにPd(PPh₃)₄(0.627g、0.528ミリモル)およびK₂
CO₃(2.185g、15.84ミリモル)を添加した。溶液を100℃で3時間攪拌
した。溶媒を蒸発させ、残留物をCH₂Cl₂(100mL)に溶解した。これを生理食塩
水(3×100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮し、粗生成物をシリカ
ゲルカラム(5%CH₃OH/CHCl₃)により精製すると黄色固体として生成物を与え
た。

10

【0259】

MS(m/z): 315(MH⁺), 313(M-1)

¹H NMR CDCl₃ δ 2.32~2.48(m, 7H), 3.48(s, 2H),
3.80(s, 2H), 3.92(s, 3H), 6.18(d, 1H, J=2.0Hz),
, 7.24(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(d, 2H, J=7.9Hz), 7.
.83(d, 2H, J=7.9Hz).

20

Rf=0.51(10%CH₃OH/CHCl₃).

B 5-(4-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニルフェニル)フロ酸

THF(98.7mL)に溶解された前記の段階Aからの生成物(5-(4-(4-メ
チル)-ピペラジニルカルボニルフェニル)フロ酸、メチルエステル)(1.08g、3.
29ミリモル)にLiOH(16.45mL、H₂O中0.2N)を添加した。溶液を
室温で3.5時間攪拌し、HCl(3.29mL、エーテル中1.0M)により中和した
。濃縮後、粗材料を更に精製せずに使用した。

【0260】

MS(m/z): 329(MH⁺), 327.(M-1)

¹H NMR CD₃OD δ 2.35(s, 3H), 2.36~2.58(b r s, 4
H), 3.48(s, 2H), 3.85(s, 2H), 6.90(d, J=2.0Hz)
, 7.02(d, 1H, J=2.0Hz), 7.46(d, 2H, J=7.9Hz), 7.
.95(d, 2H, J=7.9Hz).

30

C. (R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)
-2-{5-[4-(1-(4-メチル)-ピペラジニルカルボニル)-フェニル]-
フロイール}-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン(#69)

(R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)
-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、塩酸塩(1.12g、3.29ミ
リモル)(実施例5Aにおけるように調製)および段階Bからの生成物(1.034g、
3.29ミリモル)の混合物をPyBrOP(1.535g、3.29ミリモル)および
ジイソプロピルエチルアミン(1.716mL、9.87ミリモル)(30mLのDMF
中)とともに室温で12時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(75mL)およびEt
OAc(75mL)で希釈した。これをシリカゲルカラム(生のCH₂Cl₂から2.5%
CH₃OH/CH₂Cl₂)上で精製するとオフホワイトの固体として生成物を与えた。

40

【0261】

MS(m/z): 603(MH⁺), 601(M-1)

¹H NMR CD₃OD δ 2.32(s, 3H), 2.43~2.55(m, 4H),
3.53(b r s, 2H), 3.83(b r s, 2H), 5.25(d, 1H, J=
15.5Hz), 5.51(d, 1H, J=15.5Hz), 5.87(s, 2H), 6.
.29(s, 1H), 6.70(m, 1H), 6.82(m, 2H), 7.08(m, 1

50

H), 7.20~7.39 (m, 2H), 7.46~7.58 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.31 (d, 2H, J=8.6 Hz)

HPLC Chiralpak OD4. 6×250mm、1%DEA/MeOH, T_r=4.846分

実施例60

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(5-(2-(4-ヒドロキシ)フェニル)-フロイル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン、ナトリウム塩 (#22のNa塩)

実施例59に概説した手順に従って、試薬の適当な置換により、生成物をオフホワイトの固体として得た。

【0262】

MS (m/z): 493 (MH⁺), 491 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.21 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.57 (d, 1H, J=15.6 Hz), 6.12 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, J=4.1 Hz), 6.98~7.14 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.62~7.79 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=8.6 Hz).

実施例61

(4-(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル)ボロン酸

(J. Org. Chem. 1996, 61, 7940中にHoye, T. R. およびChen, M. により記載の手順に従って調製)

1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]-ピロリジン (2.70g、10ミリモルの溶液 (40mLのTHF中) に n-ブチルリチウム (6.9mL、ヘキサン中1.6M、11ミリモル) を-78℃で添加した。反応混合物を-78℃で15分間、次に0℃で15分間攪拌した。次にホウ酸トリメチル (2.5mL、22ミリモル) を反応混合物に0℃で添加した。混合物を1晩かけて室温に徐々に暖めた。反応混合物中のホウ酸メチルを室温で30分かけて飽和NH₄Cl水溶液 (100mL) と反応させることにより加水分解した。上方の有機層を回収した。水層をCHCl₃ (2×100mL) で抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水 (2×100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発し、濃厚な油を生成し、それをカラムクロマトグラフィー (10%MeOH/CHCl₃および1%Et₃N) により精製すると白色固体として生成物を与えた。

【0263】

MS (m/z): 236 (MH⁺), 234 (M-1)

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.81 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.08 (t, 2H, J=6.0 Hz), 6.74 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.6 Hz).

実施例62

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-(3, 4-メチレンオキシフェニル)-2-(5-(4-(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル)-フロイル)-9H-ピロロー[3, 4-b]キノリン-9-オン (#45)

実施例59に概説した手順に従って、試薬の適当な置換により、生成物をオフホワイトの固体として得た。

【0264】

MS (m/z): 590 (MH⁺), 588 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (s, 4H), 2.55 (s, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J=15.6 Hz), 4.82 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.62 (d, 1H, J=8.6 Hz).

実施例 6 3

3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-(ベンジル)-9H-ピロロ-[3,4-b]キノリン-9-オン(#60)

1-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-ベンジル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン(実施例2におけるように調製)(5.25g、13.81ミリモル)、二酸化カリウム(3.92g、55.24ミリモル)および18-クラウン-6(3.65g、13.81ミリモル)を200mLフラスコ中でDMF(100mL)と混合した。反応混合物を室温で1晩維持した。反応混合物を、EtOAc(172mL)、H₂O(172mL)および1NのHCl水溶液(50mL)の混合物を含む別の500mLフラスコ中に緩徐に添加した。混合物は細かい気泡を生成することが観察された。反応混合物を0℃で30分間攪拌すると2種の液層の表面に沈殿物の形成をもたらした。沈殿物を濾過回収し、H₂O(20mL)で洗浄し、次に真空オーブン中で乾燥するとオフホワイトの固体として生成物を与えた。

【0265】

MS (m/z): 395 (MH⁺), 393 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.12 (t, 2H, J=8.7Hz), 3.50~3.65 (m, 2H), 3.99 (d, 1H, J=13.0Hz), 4.22 (d, 1H, J=13.0Hz), 4.55 (t, 2H, J=8.7Hz), 4.91 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.11~7.32 (m, 9H), 7.48 (t, 1H, J=8.7Hz), 8.30 (t, 1H, J=8.7Hz).

実施例 6 4

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-[5-(3-トリフルオロメチル)フェニル-2-フロイル]-9H-ピロロ-[3,4-b]キノリン-9-オン(#13)

実施例63に概説の手順に従って、試薬の適当な置換により、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ベンジル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン(0.381g、0.719ミリモル)を反応させるとオフホワイトの固体として生成物を与えた。沈殿物の完全な形成のためには、2種の液体反応混合物を室温で1晩ではなく、48時間維持したことに注意されたい。

【0266】

MS (m/z): 545 (MH⁺), 567 (M+23), 543 (M-1) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.09 (d, J=14Hz, 1H), 5.46 (d, J=14Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8Hz, 1H), 6.97 (d, J=9Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=8Hz, 1H), 7.38 (d, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4Hz, 1H), 7.60 (m, J=8Hz, 2H), 7.77 (d, J=5Hz, 2H), 8.16 (d, J=4Hz, 3H), 11.55 (s, 1H).

実施例 6 5

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

A. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[3-(フルオレニルメチルオキシカルボニル)チオカルバモイル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン(2.66g、9.08ミリモル)(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体7、24ページに開示の方法に従って調製された)およびFmoc-イソチオシアネート(2.82g、10.14ミリモル)の混合物を無水ジクロロメタン(50mL)に溶解した。混合物を外界温度で16時間攪拌し、次に真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~10%メタノール)による精製が淡黄色固体として保護されたチオ尿素を与えた。

【0267】

MS (m/z) : 574 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.86 (dd, J=12.9, 5.1 Hz, 1H), 3.09 (dt, J=17.1, 6.9 Hz, 1H), 3.56 (dt, J=12.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.70 (d, J=8 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.11-7.78 (mの連続, 17H).

B. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(チオカルバモイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

10

部分Aからの保護されたチオ尿素(4.78g、8.33ミリモル)の溶液(メタノール中の20%(v/v)ピペリジン中)を5時間加熱還流した。混合物を真空濃縮すると粗残留物を生成し、それをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製すると、黄色固体を与えた。

【0268】

MS (m/z) : 352 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.69-2.87 (mの連続, 2H) 3.10-3.19 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 6.00 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-7.11 (mの連続, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 3H), 11.06 (s, 1H).

20

C. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

部分Bからのチオ尿素(223mg、0.63ミリモル)の溶液(5mLのジオキサソラン:エタノールの1:1混合物中)に4-メトキシフェニル-2'-プロモアセトフェノン(175mg、0.76ミリモル)およびトリエチルアミン(0.40mL)を添加した。混合物を70℃に3時間加熱し、室温に冷却し、回転蒸発機中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製すると、無色固体を与えた。

30

【0269】

MS (m/z) : 482 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.86-3.07 (mの連続, 2H) 3.61-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91-4.02 (m, 1H), 5.99 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.80-7.11 (mの連続, 8H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 10.93 (s, 1H).

実施例66

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[4-フェニルチアゾール-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

40

A. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[3-(フルオレニルメチルオキシカルボニル)チオカルバモイル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(2.66g、9.08ミリモル)(国際公開第97/43287号パンフレット、中間体7、24ページに開示の方法に従って調製された)およびFmoc-イソチオシアネート(2.82g、10.14ミリモル)の混合物を無水ジクロロメタン(50mL)に溶解した。混合物を外界温度で16時間攪拌し、次に真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~10%メタノール)による精製が淡黄色固体として保護されたチオ尿素を与えた。

50

【0270】

MS (m/z) : 574 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.86 (dd, J=12.9, 5.1 Hz, 1H), 3.09 (dt, J=17.1, 6.9 Hz, 1H), 3.56 (dt, J=12.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.70 (d, J=8 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.11-7.78 (mの連続, 17H).

B. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(チオカルバモイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

10

部分Aからの保護されたチオ尿素(4.78g、8.33ミリモル)の溶液(メタノール中の20%(v/v)ピペリジン中)を5時間還流加熱した。混合物を真空濃縮すると粗残留物を生成し、それをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製すると、黄色固体を与えた。

【0271】

MS (m/z) : 352 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.69-2.87 (mの連続, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 6.00 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-7.11 (mの連続, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 3H), 11.06 (s, 1H).

20

C. 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-[4-(フェニルチアゾール-2-イル)]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

部分Bのチオ尿素(227mg、0.65ミリモル)の溶液にβ-ブromoアセトフェノン(159mg、0.80ミリモル)およびトリエチルアミン(0.40mL)を添加した。この混合物を70℃に3時間加熱し、室温に冷却し、回転蒸発機中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製すると、淡黄色の固体を与えた。

【0272】

30

MS (m/z) : 452 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.87-2.93 (mの連続, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 5.99 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.81-7.11 (mの連続, 5H), 7.25-7.69 (mの連続, 6H), 7.89 (d, J=7.4 Hz, 2H), 10.95 (s, 1H).

実施例67

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-3R-9H-ピロロ[3,4-b]キノリノン

A: [2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-(1-ナフタレン-1-イル-エチル)-アミンをKawate, T.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M.: Heterocycles, 1999, 50, 1033中に記載の方法に従って調製した。

40

B: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンのR-およびS-ジアステレオマー

[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-(1-ナフタレン-1-イル-エチル)-アミン(1.0g、3.18ミリモル)および2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボアルデヒド(2.356g、15.92ミリモル)をp-キシレン(20mL)中で165℃で7時間攪拌した。反応混合物にシリカゲル(10g)およびヘキサン

50

(200 mL) を添加した。反応混合物を濾過し、無色の濾液を廃棄した。シリカゲルを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。酢酸エチル溶媒を蒸発させ、濃縮した粗物質を少量の CH_2Cl_2 に溶解し、シリカゲルカラム上に荷電した。カラムを 5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離すると 2 種のジアステレオマーを与えた。

【0273】

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1S-1H- β -カルボリン (望まれないジアステレオマー A) ($R_f = 0.59$, 30% EtOAc/ヘキサン中) を黄色固体として得た。

【0274】

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3) δ 1.58~1.62 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 2.61 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.05~3.20 (m, 4H), 4.51 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.72 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.05~7.65 (m, 5H), 7.70~7.95 (m, 4H).

MS (m/z): MH^+ (445), MH^- (443).

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1R-1H- β -カルボリン (所望のジアステレオマー B) ($R_f = 0.51$, 30% EtOAc/ヘキサン中) を黄色固体として得た。

【0275】

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 2.65 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.15 (m, 1H), 4.51 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.65 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.20~7.50 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.21 (m, 1H). MS (m/z): MH^+ (445), MH^- (443).

C: S-ジアステレオマーの R-ジアステレオマーへの転化

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1S-1H- β -カルボリン (非所望のジアステレオマー A) (190 g, 0.428 ミリモル) を THF (52 mL, 701 モル) を含む CH_2Cl_2 1000 mL 中で室温で 1 晩攪拌した。反応物を水 (100 mL) 中 NaOH (35 g, 0.875 モル) でクエンチした。反応混合物を十分混合し、次に 0.5 時間静置し、その間に沈殿物が形成した。沈殿物を濾取し、固体を水で洗浄し、高度真空下で乾燥すると固体として生成物を与えた。

【0276】

^1H NMR は 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1R-1H- β -カルボリン (所望のジアステレオマー) のものと同一であった。

【0277】

D: 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3R-9H-ピロロ[3, 4-b]キノリノン

1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1R-1H- β -カルボリン (0.6469 g, 1.46 ミリモル) およびカリウム-*t*-ブトキシド (0.279 g, 2.48 ミリモル) を DMF (14 mL) 中で室温で攪拌した。 O_2 ガスを反応混合物中に 1 晩通気した。反応物を HCl (2.48 mL, 1 N 水溶液) でクエンチした。次に酢酸エチル (50 mL) および H_2O (50 mL) を添加した。有機層を分離した。水層を酢

10

20

30

40

50

酸エチル (50 mL) および CH_2Cl_2 (50 mL) で抽出した。有機層を生理食塩水 (3×50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。生成された生成物を濃縮し、シリカゲル (2% メタノール/ CH_2Cl_2) により精製すると黄色固体として生成物を与えた。

【0278】

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3) δ 1.65 (d, 3H, $J=6.5$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.01 (m, 2H), 4.51 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.68 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.88~7.89 (m, 12H), 8.25 (d, 1H).

MS (m/z): MH^+ (459), MH^- (457).

E: 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3R-9H-ピロロ [3, 4-b] キノリノン

10

3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(1R-1-ナフタレン-1-イル-エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3R-9H-ピロロ [3, 4-b] キノリノン (24 mg, 0.0524 ミリモル) をエタノール 5 mL に溶解した。反応混合物に 10% Pd/C (50 mg) および HCl (ジエチルエーテル中 1.0 M (0.05 mL, 0.05 mL)) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間、35 psi の H_2 ガス下で攪拌した。触媒をシーライトのプラグ上で濾去した。反応混合物を濃縮すると粗生成物を与えた。分取 TLC (5% MeOH/ CH_2Cl_2) による精製により黄色がかった固体として表題生成物を与えた。

【0279】

20

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3) δ 13.23 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.59 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 8.32 (m, 1H).

MS (m/z): MH^+ (305), MH^- (303).

実施例 68

3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-2-(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン

5-ブロモ-2-フロ酸 (2.1 g, 6.856 ミリモル) の溶液 (20 mL の THF 中) に塩化オキサリル (0.66 mL, 7.541 ミリモル) を添加した。次に 2 滴の DMF を反応混合物に添加し、CO の気泡の激しい発生を認めた。次に塩化オキサリル (COCl_2) 0.1 mL を添加した。反応混合物を室温で 10 分間そして 90°C で 10 分間攪拌した。溶媒および過剰 (COCl_2) を真空下で除去すると淡黄色の晶質固体として塩化 5-ブロモフラン-2-カルボニルを与えた。

30

【0280】

固体の塩化 5-ブロモフラン-2-カルボニルを THF (20 mL) に溶解した。次に 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピロロ [3, 4-b] キノリノン (2.1 g, 6.856 ミリモル) の溶液 (20 mL の THF 中) を添加した。次にトリエチルアミン (4.55 mL, 32.64 ミリモル) および DMAP (40 mg, 0.327 ミリモル) を連続して添加した。数滴の DMF を反応混合物に添加して溶液を透明に維持した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に真空下濃縮した。残留物を CHCl_3 (200 mL) に溶解し、 H_2O (3×200 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥するとオフホワイトの固体として表題生成物を与えた。更なる精製は必要でなかった。

40

【0281】

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 4.87 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.78 (m, 2H), 6.24~7.60 (m, 8H), 8.39 (d, 1H, $J=8.3$ Hz).

MS (m/z): 479, 481 (MH^+), 479, 477 (MH^-).

実施例 69~79

50

一般的方法

3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-2-(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン (0.100 g、0.2086ミリモル) を適当に置換されたボロン酸 (0.2296ミリモル、1.1当量)、Pd (PPh₃)₄ (12.4 mg、0.01043ミリモル)、K₂CO₃ (86.4 mg、0.6258ミリモル) の混合物 (8 mL の1, 4-ジオキサン中) とともに攪拌し、H₂O (2 mL) をN₂下で脱気し、次に100℃で1.5時間攪拌した。粗反応混合物をシリカゲルの分取TLCプレート上に荷電し、5%CH₃OH/C H₂Cl₂で溶離すると、固体として単離生成物を与えた。

化合物 # 110 (フェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.93 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74~8.31 (m, 14H).

MS (m/z): 477 (MH⁺), 475 (MH⁻).

化合物 # 111 (4-メチルチオフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.91 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.98 (s, 2H), 7.21~7.81 (m, 11H), 8.31 (d, 1H, J=9.0 Hz).

MS (m/z): 523 (MH⁺), 521 (MH⁻).

化合物 # 112 (3-チエニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.22 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.43 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.72~8.38 (m, 12H).

MS (m/z): 483 (MH⁺), 481 (MH⁻).

化合物 # 116 (4-メチルフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 2.25 (s, 3H), 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.80 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74~8.31 (m, 13H).

MS (m/z): 491 (MH⁺), 489 (MH⁻).

化合物 # 113 (2-ニトロフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.25 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.68~8.66 (m, 13H).

MS (m/z): 522 (MH⁺), 520 (MH⁻).

化合物 # 117 (2-チエニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19~5.42 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.74~8.35 (m, 11H).

MS (m/z): 467 (MH⁺), 465 (MH⁻).

化合物 # 118 (3, 4-メチレンジオキシフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19~5.42 (m, 2H), 5.93 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.74~8.31 (m, 12H).

MS (m/z): 521 (MH⁺), 519 (MH⁻).

化合物 # 119 (4-シアノフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.21~5.42 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.60~8.51 (m, 13H).

MS (m/z): 502 (MH⁺), 500 (MH⁻).

化合物 # 120 (4-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 4.79 (s, 2H), 5.25 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.52 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.89 (s, 2

10

20

30

40

50

H), 6.48 (s, 1H), 6.70~8.31 (m, 13H).

MS (m/z): 507 (MH⁺), 505 (MH⁻).

化合物 # 1 2 1 (3-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 4.79 (s, 2H), 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.48 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.89 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.62~8.31 (m, 13H).

MS (m/z): 507 (MH⁺), 505 (MH⁻).

化合物 # 1 2 2 (4-ジメチルアミノフェニルボロン酸と反応)

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 5.21~5.50 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.90 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.64~8.31 (m, 13H).

MS (m/z): 520 (MH⁺), 518 (MH⁻).

実施例 80

3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン (# 1 2 3)

3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン、HCl 塩 (0.15 g、0.440 ミリモル) をクロロピリミジン (60.5 mg、0.528 ミリモル)、KF (31 mg、0.528 ミリモル) および DIEA (0.19 mL、1.1 ミリモル) とともに 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈した。固体を濾過し、真空下で吸引漏斗上で乾燥した。シリカゲルの分取 TLC 後、表題生成物を黄色固体として単離した。

【0282】

¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 3.10 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.52 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.92 (m, 2H), 6.15~8.45 (m, 10H), 9.81 (br s, 1H).

Ms (m/z): 383 (MH⁺), 381 (MH⁻).

実施例 81

3-ベンゾフラン-5-イル-2-(5-ピリミジン-2-イル-ピリミジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン (# 1 2 6)

A: ベンゾフラン-5-カルボアルデヒドを Heterocycles, 1994, Vol. 38, No. 11, 2463-72 中に Hironaka, K.; Hashimura, K.; Ogasawara, K. により記載の方法に従って調製した。

B: 1-ベンゾフラン-5-イル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンを実施例 12 に概説の方法に従って調製した。

【0283】

¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 2.68~2.95 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

MS (m/z): MH⁺ (289), MH⁻ (287).

C: 1-ベンゾフラン-5-イル-2-(5-ピリミジン-2-イル-ピリミジン-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンを実施例 12 に概説の方法に従って調製した。

【0284】

¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 3.00 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15~8.00 (m, 12H), 8.61 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.22 (s, 12H).

MS (m/z): MH⁺ (444), MH⁻ (442).

D: 1-(5-ベンゾフリル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-2-ピリミジニル]-1H-β-カルボリン(30mg、0.06764ミリモル)およびKO^tBu(12.9mg、0.115ミリモル)をO₂ガス下で室温で10時間、DMF(1mL)中で攪拌した。分取TLC(CH₂Cl₂中5%メタノール)により黄色固体として表題生成物を与えた。

【0285】

¹H NMR 300MHz(CD₃OD) δ 5.15(m, 2H), 6.55(s, 1H), 6.82~8.98(m, 15H).

MS(m/z): 458(MH⁺), 456(MH⁻).

実施例82

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-[-5-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン(#125)

3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-[5-(2-ピリジニル)-2-ピリミジニル]-(3R)-9H-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン(4.5mg、0.010ミリモル)およびmCPBA(1.73mg、0.010ミリモル)をTHF(2mL)中で攪拌した。数滴のDMFを添加して溶液を透明にした。反応混合物を室温で80時間、次に60℃で8時間攪拌した。分取TLC(CH₂Cl₂中10%MeOH)により、幾らかの出発材料を回収して、オフホワイトの固体として表題生成物を与えた。

【0286】

¹H NMR 300MHz(CD₃OD) δ 3.12(t, 2H, J=8.8Hz), 4.45(t, 2H, J=8.8Hz), 6.35(s, 1H), 6.55(d, 1H), 7.21~8.99(m, 11H).

MS(m/z): 458(MH⁺), 456(MH⁻).

実施例83~86

1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-[-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

2-(5-ブromo-2-ピリミジニル)-1-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(0.45g、1.00ミリモル)、1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(0.18g、1.87ミリモル)、Pd(OAc)₂(12mg、0.05ミリモル)、PPh₃(26mg、0.1ミリモル)およびK₂CO₃(0.28g、2ミリモル)を140℃で14時間DMF 3.5mL中で攪拌した。混合物を10%NaOH水溶液(50mL)中に注入した。生成された溶液をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥した。分取TLCによる精製により黄色粉末として表題生成物を与えた。

【0287】

¹H NMR 300MHz(CDCl₃) δ 2.21(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.90(m, 2H), 3.10(t, 2H, J=8.8Hz), 3.35(m, 1H), 4.52(t, 2H, J=8.8Hz), 4.91(m, 1H), 6.68~7.61(m, 10H).

MS(m/z): 463(MH⁺), 461(MH⁻).

以下の化合物は、適当に置換された試薬の適当な選択および置換を伴って前記の手順に従って同様に調製した。

2-[-5-(3-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

MS(m/z): 539(MH⁺), 537(MH⁻).

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-[-5-(2,3-ジメチル-

3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-β]キノリン-9-オン(#128) ^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 3.08 (t, 2H, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.28 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.42 (t, 2H, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.02 (br, s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 8.35 (m, 3H).

MS (m/z): 477 (MH^+), 475 (MH^-).

2-[5-(3-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン(#127)

10

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 1.90 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 3.12 (t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.48 (t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.12 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.61~8.85 (m, 15H).

MS (m/z): MH^+ (553), MH^- (551).

実施例 87

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ピリジン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン(#129)

3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン HCl (0.30g、0.88ミリモル) および 2-ボロモ-ピリジン (2mL)、 Pd_2dba_3 (0.23g、0.25ミリモル)、BINAP (0.47g、0.75ミリモル) および NaOtBu (0.66g、6.87ミリモル) を 1,4-ジオキサン (4mL) 中で 90℃ で 1 時間攪拌した。生成された混合物を濃縮し、次に CH_2Cl_2 でシーライトのプラグ上で濾過した。分取 TLC (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) による精製により黄色固体として表題生成物を与えた。

20

【0288】

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 2.92 (t, 2H, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.40 (t, 2H, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 4.85 (d, 1H, $H=2.2\text{ Hz}$), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, $J=9.3\text{ Hz}$).

30

MS (m/z): 382 (MH^+), 380 (MH^-).

実施例 88

3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-2-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン(#133)

3-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (30.6mg、0.1ミリモル)、1-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール (22.3mg、0.1ミリモル)、 Pd_2dba_3 (4.6mg、0.005ミリモル)、ビフェニル-2-イル-ジ-tert-ブチル-ホスファン (3.0mg、0.01ミリモル) および NaOtBu (14mg、0.14ミリモル) を 1,4-ジオキサン (0.6mL) 中で 89℃ で 17 時間攪拌した。分取 TLC (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) による精製により黄色粉末として表題生成物を与えた。

40

【0289】

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 4.70 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.75~8.32 (m, 14H).

MS (m/z): MH^+ (449), MH^- (447).

実施例 89

2-[2,3']ビピリジニル-6'-イル-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-

50

5-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン
(#134)

A: 2-(5-ブロモピリジン-2-イル) - 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

1-(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン-1-イル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (11.6 g、40ミリモル)、2, 5-ジブロモピリジン (10.42 g、44ミリモル)、Pd₂d b a₃ (1.465 g、1.6ミリモル)、d p p p (1.32 g、3.2ミリモル) および NaO t B u (5.38 g、56ミリモル) を DMF 60 mL 中に 80 °C で 3 日間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ でシーライトのプラグをとおして濾過した。次に反応混合物を濃縮し、次に粗混合物を F o x y カラム (110 g のシリカゲル) 上に荷電し、酢酸エチル/ヘキサン (3:7) で溶離した。試験管中に生成物が析出した。生成物を濃縮し、次に THF から再結晶すると黄色結晶として生成物を与えた。

10

【0290】

¹H NMR 400 MHz (THF-d₈) δ 0.91 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.25 (t, 2H, J=9.5 Hz), 1.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.60 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.75 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.02 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.10~5.28 (m, 4H), 5.380 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H),

20

MS (m/z): 446, 448 (MH⁺), 444, 446 (MH⁻).

B: 2-[2, 3'] ビピリジニル-6'-イル-1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

前記の段階 A からの生成物 (0.4 g、0.896ミリモル)、2-トリブチルスタナニルピリジン (0.8 g、2.17ミリモル) および Pd (PPh₃)₄ (0.12 g、0.104ミリモル) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中で 88 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ でシーライトのプラグをとおして濾過し、次に少量に濃縮した。分取 TLC (3:7 酢酸エチル/ヘキサン、次に 5% CH₃OH/CH₂Cl₂) が黄色固体として生成物を与えた。

30

【0291】

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.82 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (t, 2H, J=9.5 Hz), 6.71 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.85 (d, 1H, J=7.6 Hz).

MS (m/z): 445 (MH⁺), 443 (MH⁻).

C: 2-[2, 3'] ビピリジニル-6'-イル-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン (#134)

試薬の適当な選択および置換を伴う実施例 19 に記載の手順に従い、固体として表題生成物を与えた。

40

【0292】

¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 3.16 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.43 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.98~5.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.60~8.70 (15H).

MS (m/z): 459 (MH⁺), 457 (MH⁻).

実施例 90

3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-[5-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル) - ピリジン-2-イル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-9-オン (#137)

A: 2-クロロ-5-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル) - ピリジン

2-クロロ-4-ヨードピリジン (0.239 g、1ミリモル)、1-メチル-1H

50

ーイミダゾール (0.41 g、5ミリモル)、Pd(OAc)₂ (22.5 mg、0.1ミリモル)、PPh₃ (53 mg、0.2ミリモル) および Cs₂CO₃ (0.326 g、1ミリモル) を DMF (3 mL) 中で 120℃ で 6 時間攪拌した。分取 TLC による精製が 1-メチル-1H-イミダゾール含有の油として生成物を与えた。生成物を更なる精製を伴わずに次の段階に使用した。

【0293】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H)

MS (m/z): MH⁺ (194).

B: 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-[5-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (#137)

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (0.127 g、0.372ミリモル)、2-クロロ-5-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリジン (0.06 g、0.31ミリモル)、Pd(OAc)₂ (3.5 mg、0.0155ミリモル)、ビフェニル-2-イル-ジシクロヘキシル-ホスファン (5.43 mg、0.0155ミリモル) および NaOtBu (0.104 g、1.085ミリモル) を 1,4-ジオキサン (0.6 mL) 中で 90℃ で攪拌した。分取 TLC (CH₂Cl₂ 中 5% MeOH) による精製が黄色固体として生成物を与えた。

【0294】

¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 3.12 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.20~8.55 (m, 10H).

MS (m/z): MH⁺ (462), MH⁺ (460).

実施例 9 1

2-[5-(3-ベンジル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリジン-2-イル]-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (#138)

A: 5-(3-ベンジル-3H-イミダゾール-4-イル)-2-クロロピリジン

試薬の適当な選択および置換を伴って実施例 9 0、段階 A に記載の手順に従って、固体として生成物を与えた。

【0295】

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.86~8.30 (m, 10H).

MS (m/z): MH⁺ (270).

B: 試薬の適当な選択および置換を伴って実施例 9 0、段階 B に記載の手順に従って、固体として生成物を与えた。

【0296】

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 3.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.10 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.45~8.54 (m, 12H).

MS (m/z): MH⁺ (538), MH⁺ (536).

実施例 9 2

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ピリジン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (#136)

3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-3R)-9H-ピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン HCl (0.0341 g、0.1ミリモル)、2-ヨードピリジン (0.0341 g、0.2ミリモル)、Pd₂db

a_3 (22.9 mg、0.025ミリモル)、BINAP (46.7 mg、0.075ミリモル) および NaOtBu (58 mg、0.6ミリモル) を1,4-ジオキサン (0.8 mL) 中で50℃で3時間攪拌した。分取TLC (5%メタノール/CH₂Cl₂) による精製が黄色固体として生成物を与えた。

【0297】

¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 2.92 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.40 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.54 (t, 1H, J=2.2 Hz), 4.85 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=9.3 Hz).

MS (m/z): MH⁺ (382) MH⁺ (380).

HPLCトレース: Chiral OD、メタノール、25℃、tr=5.201分。

【0298】

実施例93

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-[5-(3H-イミダゾール-4-イル)-ピリジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン

約80℃の、実施例91におけるように調製した2-[5-(3-ベンジル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリジン-2-イル]-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン (0.005ミリモル、1当量) および p-トルエンスルホニルヒドラジド (0.25ミリモル、50当量) の攪拌溶液 (3 mL の CH₃OH 中) を酢酸ナトリウム (0.5ミリモル、100当量) の水溶液 (2 mL の H₂O 中) に約2時間にわたり、添加した。混合物を約80℃で更に約3時間攪拌し、次に約25℃に冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し、飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると首題生成物を与えた。

【0299】

実施例94

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-[5-(2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オン

実施例93に記載の手順に従って、実施例86におけるように調製した2-[5-(3-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-9-オンを反応させて表題化合物を与えた。

【0300】

実施例95

インビトロ試験

サイクリックヌクレオチド・ホスホジエステラーゼ (PDE) アッセイ

PDEVの単離

PDEVを僅かな修正を伴なった、International Journal of Impotence Research 1996 8, 47-52 中に Boolell 等 (Boolell, M., Allen, M. J., Ballard, S. A., Ge [o]-Attee, S., Muirhead, G. J., Naylor, A. M., Osterloh, I. H., and Gingell, C) により記載のプロトコールに従ってウサギおよびヒト組織から単離した。

【0301】

簡単に言えば、ウサギもしくはヒト組織を20 mMのHEPES (pH 7.2), 0.25 Mの蔗糖、1 mMのEDTA および1 mMのフッ化フェニルメチルスルホニル (PM SF) 含有の氷冷バッファー溶液中にホモジナイズした。ホモジネートを4℃で100,000 gで60分間遠心分離した。上澄み液を0.2 μMのフィルターをとおして濾過し

10

20

30

40

50

、20 mMのHEPES、1 mMのEDTAおよび0.5 mMのPMSFで平衡化されたPharmacia Mono Qアニオン交換カラム（1 mlの床容量）上に荷電した。未結合タンパク質を洗浄後に、酵素を同一バッファー（組織に応じて総量35～50 ml。骨格筋、海綿体、網膜、心臓および血小板からの酵素をそれぞれ、35、40、45、50および50 mlで溶離した）中100～600 mM NaClの直線状の勾配で溶離した。カラムを1 ml／分の流速で走行させ、1 mlの画分を回収した。様々なPDE活性を含んで成る画分を別々に貯蔵して、後の研究に使用した。

PDE V阻害の測定

PDEアッセイは以下のように、僅かな修正を伴って、Biochemistry 1971 10, 311～316にThompson and Applemanにより記載のように実施した。

10

【0302】

本アッセイは96ウェルのフォーマットに適合された。酵素を5 mMのMgCl₂、15 mMのトリスHCl（pH 7.4）、0.5 mg/mlのウシ血清アルブミン、1 μMのcGMPもしくはcAMP、0.1 μCiの³H-cGMPもしくは³H-cAMPおよび2～10 μlのカラム溶離液において測定した。アッセイの総量は100 μlであった。反応混合物を30℃で30分間インキュベートした。1分間の沸騰により反応を停止し、次に氷上で冷却した。生成された³H-5'-モノヌクレオチドを更に25 μlの1 mg/mlヘビ毒（Ophiophagus hannah）を添加し、30℃で10分間インキュベートすることにより未荷電³H-ヌクレオシドに転化させた。1 mlのBio-Rad AG1-X2樹脂のスラリー（1：3）の添加により反応を停止した。遠心分離後、すべての荷電ヌクレオシドが樹脂により結合され、未荷電³H-ヌクレオシドのみが上澄み液中に残った。200 μlのアリコートを採取して、液体シンチレーションにより計測した。PDE活性は加水分解されたサイクリックヌクレオチドのピコモル／分／酵素調製物1 mlで表わした。

20

【0303】

阻害剤の研究は10% DMSOの最終濃度をもつアッセイバッファー中で実施された。これらの条件下で、生成物の加水分解は線形の状態で時間および酵素濃度とともに増加した。

【0304】

30

実施例 96

ホスホジエステラーゼ阻害剤のK_jのインビトロ測定

アッセイは96ウェルフォーマットに適合させた。ホスホジエステラーゼは5 mMのMgCl₂、15 mMのトリスHCl（pH 7.4）、0.5 mg/mlのウシ血清アルブミン、30 nMの³H-cGMPおよび様々な濃度の試験化合物中でアッセイした。各反応に使用した酵素量は最初の基質の15%未満がアッセイ期間中に転化されるようなものであった。すべての測定において、試験化合物は100% DMSO中で溶解され、希釈された（アッセイにおいては2% DMSO）。アッセイの総量は100 μlであった。反応混合物を30℃で90分間インキュベートした。1分間沸騰させることにより反応を停止し、次に氷浴に移すことにより即座に冷却した。次に各ウェルに25 μlの1 mg/mlヘビ毒（Ophiophagus hannah）を添加し、反応混合物を30℃で10分間インキュベートした。1 mlのBio-Rad AG1-X2樹脂のスラリー（1：3）の添加により反応を停止した。200 μlのアリコートを採取して、液体シンチレーションにより計測した。

40

【0305】

最大の基質転化の阻害%（阻害剤の不在下での酵素による）を各試験化合物濃度につき計算した。グラフパッドプリズムの非線形回帰分析（S字形反応曲線）を使用して、試験化合物濃度の対数に対する阻害%をプロットしてIC₅₀を決定した。基質濃度が≪酵素のK_m（K_m=酵素の最大速度の半分が達成される基質濃度）である条件下では、K_iはIC₅₀値と等しい。

50

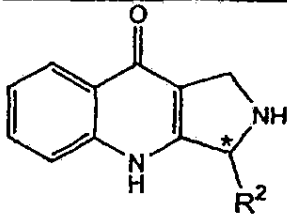
【0306】

本明細書に記載の手順に従って、表1～6に挙げた化合物を調製した。これらの化合物のPDEV阻害活性は以下の表中に、 IC_{50} (μM) として、試験化合物のある濃度における阻害パーセントとしてもしくは K_i 値としてのいずれかで示す。別記されない限り、PDEV阻害活性はヒト組織を使用して測定した。"stereo"の略語はステレオジェン配置を表わし、略語の"Rac"はラセミ混合物を表わすものとする。

【0307】

【表1】

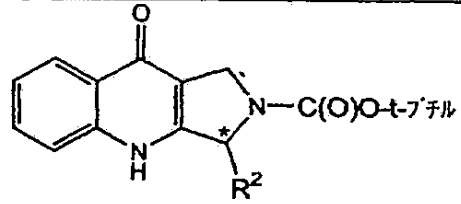
表1

			
ID#	R^2	立体配置	IC_{50} (nM)
4	3,4-メチレンジオキシフェニル	ラセミ	664
12	3,4-ジメチキソフェニル	ラセミ	549 ^a
17	5-(2,3-ジヒドロベンゾフリル)	ラセミ	65% inh @ 10 μM
48	3,4-メチレンジオキシフェニル	R	

【0308】

【表2】

表2

			
ID#	R^2	立体配置	IC_{50} (nM)
3	3,4-メチレンジオキシフェニル	ラセミ	340 ^a

【0309】

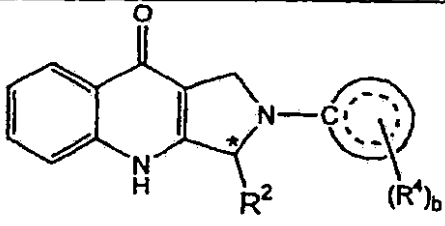
10

20

30

【表 3】

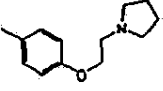
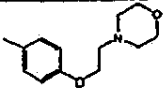
表3

					
ID#	R ²	立体配置	C	R ¹	IC ₅₀ (nM)
1	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(3,4-ジメチロキシフェニル)	0.165

10

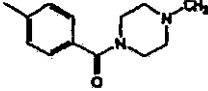
【 0 3 1 0 】

【表 4】

2	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(4-メトキシフェニル)	0.191
7	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(4-メチルフェニル)	0.325
11	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	なし	3.73
35	3,4-メチレン ジオキシフェニル	S	2-ピリミジニル	5-(3,4-ジメトキシフェニル)	1.42 ^a
36	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	2-ピリミジニル	5-(3,4-ジメトキシフェニル)	0.075
55	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-フロモ	4.48
56	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(3-ピリジニル)	1.24
57	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(4-ピリジニル)	0.84
15	3,4-ジメトキシフェニル	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(3,4-ジメトキシフェニル)	1156
39	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(4-メトキシフェニル)	0.47
66	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ピリミジニル	5-(4-メトキシフェニル)	0.19
42	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(4-ヒドロキシフェニル)	1.06
51	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ピリミジニル		1.70 ^a
52	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ピリミジニル		0.40 ^a
61	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ピリミジニル	5-(2-ピリジニル)	1.03

【0311】

【表 5】

65	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ヒリミジニル	5-(2-ヒリジニル)	0.23
70	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(3-ヒリジニル)	2.10
73	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ヒリミジニル	5-(4-メキシフェニル)	0.170
74	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-ブロモ	1.90
76	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ヒリミジニル	5-(2-ヒリジニル)	0.230
81	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ヒリミジニル	5-(3,4-ジメキシフェニル)	0.230
84	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	S	2-ヒリミジニル	5-(4-メキシフェニル)	2.42
85	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ヒリミジニル		0.90
91	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-チアゾリル	3-(4-メキシフェニル)	0.410
96	3,4- ジヒドロベンゾ-[1,4] -ジオキシソ-6-イル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(4-メキシフェニル)	0.520
99	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(4-ヒリジニル)	0.840
100	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(3-ヒリジニル)	0.520
114	5-インダニル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(3,4-メチレン ジオキシフェニル)	1.14
123	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリミジニル	なし	12.8
124	3-チエニル	ラセミ	2-ヒリミジニル	5-(3,4-ジメキシフェニル)	4.132

【 0 3 1 2 】

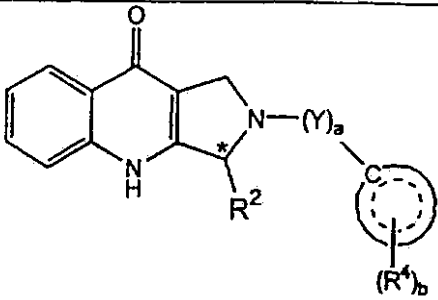
【表 6】

125	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	N-オキソ-2-ヒリジニル	Ki = 0.144
126	5-ベンゾフリル	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(2-ヒリジニル)	Ki = 0.138
127	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(1-ベンジル-2-メチル -イミダゾリル)	Ki = 0.140
128	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(1,2-ジメチル- イミダゾリル)	Ki = 0.300
129	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	なし	Ki = 0.650
130	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-プロモ	1.9
131	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-プロモ	Ki = 1.55
132	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	2-ヒリジニル	なし	
133	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	フェニル	4-(1-イミダゾリル)	Ki = 1.75
134	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(2-ヒリジニル)	Ki = 1.10
136	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	2-ヒリジニル	なし	Ki = 0.18
137	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(5-(1-メチル)- イミダゾリル)	
138	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	ラセミ	2-ヒリジニル	5-(5-(1-ベンジル)- イミダゾリル)	

【 0 3 1 3 】

【表 7】

表4

						
ID#	R ²	立体配置	Y	C	R [*]	IC ₅₀ (nM)
5	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	CH ₂	4-ヒリジニル	なし	688
6	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)CH= CH	フェニル	4- メトキシカルボニル	0.507
8	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- CH=CH	フェニル	4-カルボキシ	0.828
9	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-ベンゾ(b) フリル	6-ヒドロキシ	0.460
13	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3-トリフルオロ メチルフェニル)	0.227
16	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- ニトロフェニル)	0.390
18	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(S)	1-イミダゾリル	なし	54% Inh @ 10μM

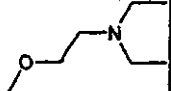
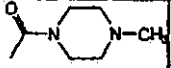
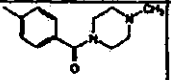
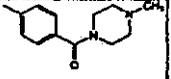
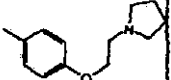
【 0 3 1 4 】

【表 8】

19	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	CH ₂	フェニル	なし	234
21	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- メトキシフェニル)	1.93
22	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- ヒドロキシフェニル)	0.86
23	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- ホルミルフェニル)	1.76
24	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4-メトキシ カルボニルフェニル)	1.21
25	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	3-ヒリジニル	2-ヒドロキシ	1.57
26	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- アミノフェニル)	1.92
27	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)-O- CH ₂	フェニル	なし	3.40 ^a
28	3,4-メチレン ジオキシフェニル	S	CH ₂	フェニル	なし	6881 ^a
29	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- カルボキシフェニル)	1.05

【0315】

【表 9】

30	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-フ'ロモ	5.20 ^a
31	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- CH ₂ -CH ₂	フェニル	4-メキシ カルボ'ニル	11.20
32	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-ヘ'ンゾ'(b) フリル		3.40
33	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- CH ₂ -CH ₂	フェニル	4-カルボ'キシ	3.40
34	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- CH ₂ -CH ₂	フェニル		59.50 ^a
37	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)O- CH ₂	4-ピ'リジ'ニル	なし	5.72
44	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル		1.58
69	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	C(O)	2-フリル		0.32
45	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル		1.33
47	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	CH ₂	フェニル	なし	

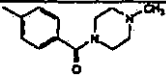
【0316】

【表 10】

49	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-ベンゾ(b) フリル		1.127 ^a
50	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	C(O)	2-フリル	5-(3-トリフルオロ メチルフェニル)	0.61 ^a
54	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	CH ₂	フェニル	なし	234
58	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4-ヒドロキシ フェニル)	0.86
59	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3-トリフルオロ メチルフェニル)	0.66
20	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)- CH=CH	フェニル	4-メトキシ カルボニル	0.530
53	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)O- CH ₂	4-ヒリジニル	なし	5.340 ^a
60	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	CH ₂	フェニル	なし	
75	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	フェニル	なし	51.51
77	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	R	CH ₂	フェニル	なし	62.67

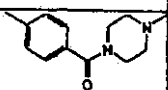
【0317】

【表 1 1】

79	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	C(O)O- CH ₂	4-ヒリジニル	なし	34.78
80	3,4-メチレン ジオキシフェニル	S	C(O)O- CH ₂	4-ヒリジニル	なし	2.710
82	3,4-メチレン ジオキシフェニル	R	C(O)	2-フリル		0.320
86	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)O- CH ₂	フェニル	4-カルボキシ	3.310
87	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)O- CH ₂	フェニル	4-カルボキシ	1.560
88	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-ベンゾフリル	6-ベンゾジルオキシ	1.430
92	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)O- CH ₂	フェニル	4-メトキシ カルボニル	2.880
97	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)O- CH ₂	フェニル	なし	2.120
98	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)	2-ベンゾフリル	なし	1.020
101	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- シクロプロピル	フェニル	なし	2.90

【0 3 1 8】

【表 1 2】

102	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)CH ₂	3-ピリジニル	なし	95.10
103	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)- CH=CH	フェニル	なし	0.540
104	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)-CH ₂	4-ピリジニル	なし	87.050
106	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)	2-フリル		1.30
107	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)-NH- CH ₂	4-ピリジニル	なし	40.550
110	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-フェニル	0.755
111	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- メチルチオフェニル)	0.952
112	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3-チエニル)	0.699
113	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3- ニトロフェニル)	0.812
115	5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフリル)	ラセミ	C(O)	2-イミダゾリル	なし	14.3
116	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- メチルフェニル)	4.01

【0 3 1 9】

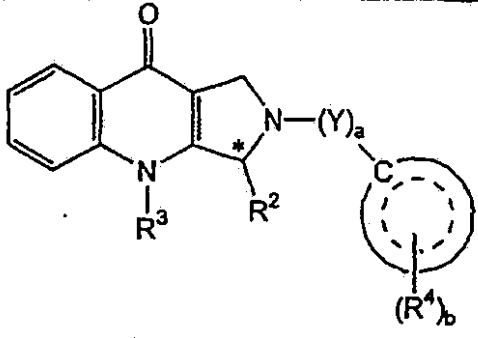
【表 1 3】

117	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(2-フリル)	4.75
118	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3,4- メチレンジオキシ フェニル)	1.97
119	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4- シアノフェニル)	1.19
120	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4-ヒドロキシ メチルフェニル)	1.22
121	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(3-ヒドロキシ メチルフェニル)	0.56
122	3,4-メチレン ジオキシフェニル	ラセミ	C(O)	2-フリル	5-(4-シメチル アミノフェニル)	2.05
135	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	C(O)	S-2- オキサビシクロ [2.2.1]ヘプタニル	3-オキソ- 4,7,7-トリメチル	Ki = 13.9
139	5-(2,3-ジヒドロ ベンゾフリル)	R	C(O)	R-2- オキサビシクロ [2.2.1]ヘプタニル	3-オキソ- 4,7,7-トリメチル	

【 0 3 2 0 】

【表 1 4】

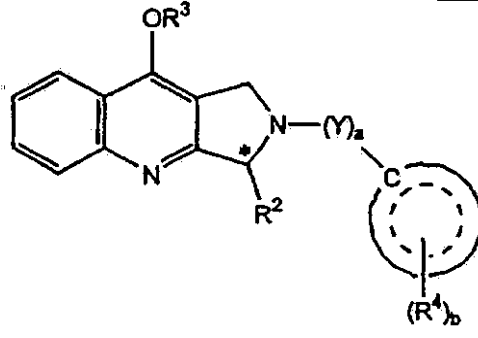
表5

 (ラセミ体として)						
ID #	R ²	Y	R ³		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
63	3,4-メチレン ジオキシフェニル	C(O)- CH=CH	メチル	フェニル	4-メトキシ カルボニル	511 ^a

【 0 3 2 1】

【表 1 5】

表6

 (ラセミ体として)						
ID #	R ²	Y	R ³		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
64	3,4-メチレン ジオキシフェニル	C(O)- CH=CH	メチル	フェニル	4-メトキシ カルボニル	113 ^a

^aウサギ組織を使用して試験した化合物

【 0 3 2 2】

実施例 9 7

インビボ試験

The Journal of Urology 1998, 160, 242-246
 中に Carter et al., (Carter, A. J., Ballard, S. A.
 ., and Naylor, A. M.) により開示された手順に従って、表 7 に挙げた化
 合物をインビボの効果につき試験し、その結果を以下の表に示す。

【0323】

表 7

<u>I D #</u>	<u>効果</u>
3 6	活性
3 7	活性
6 5	活性
6 6	活性

実施例 9 8

経口組成物の具体的な態様として、実施例 2 1 の化合物 1 0 0 m g を十分に微粉碎されたラクトースとともに調製して、総量 5 8 0 ～ 5 9 0 m g を提供して、サイズ O の硬いゲルカプセルに荷電する。

10

【0324】

以上の明細は具体化の目的のために実施例を提供することにより、本発明の原理を教示しているが、本発明の実施は以下の請求項およびそれらの同等物の範囲内に入るすべての通常の変形物、適合物および／もしくは修正物を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
			A 6 1 P	15/10	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 グアン, ジファ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・バウンドブルックアベニュー702

(72)発明者 ジアング, ウエイキン

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807ブリツジウォーター・グレンアイルドライブ8

(72)発明者 ランター, ジエイムズ・シー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08822フレミントン・アルビオンコート3

審査官 富永 保

(56)参考文献 米国特許第06043252 (US, A)

米国特許第04235907 (US, A)

Carniaux, J-F., et al, Tetrahedron Letter, 1997年, Vol.38, No.17, pp 2997-3000

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)