

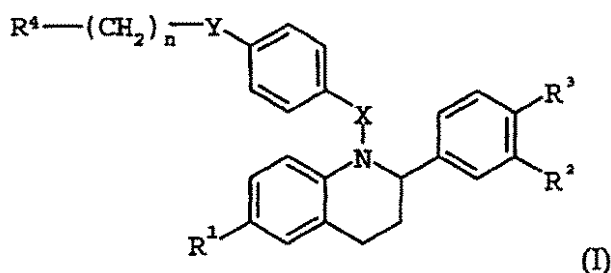
で示される新規な 2 - 置換 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - オールおよびその誘導体; 必要に応じてエストロゲンまたはプロゲステンと併用するその医薬組成物; エストロゲン欠乏に関連する疾患の抑制方法; および内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患の抑制方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

[式中、

R¹は、- H、- OH、- O(C₁ - C₄アルキル)、- OCOC₆H₅、- OCOC(C₁ - C₆アルキル)または- OSO₂(C₂ - C₆アルキル)；

R²およびR³はそれぞれ独立して、- H、- OH、- O(C₁ - C₄アルキル)、- OCOC₆H₅、- OCOC(C₁ - C₆アルキル)、- OSO₂(C₂ - C₆アルキル)またはハロ；

R⁴は、1- ピペリジニル、1- ピロリジニル、メチル- 1- ピロリジニル、ジメチル- 1- ピロリジニル、4- モルホリノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノまたは1- ヘキサメチレンイミノ；

20

nは、1、2または3；

Xは、- C(=O)- または- CH₂- ；および

Yは、- O- 、- S- 、- NH- 、- NMe- または- CH₂- である]

の化合物またはそのエナンチオマーもしくは医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

Xが、- CH₂- である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 3】

Yが、- O- である請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 4】

nが、2である請求項 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

30

【請求項 5】

R¹ が、- OHである請求項 4 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 6】

R⁴ が、1- ピペリジニルである請求項 5 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 7】

R² またはR³ が、- OHである請求項 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R² またはR³ が、- OHである請求項 5 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

40

【請求項 9】

R² およびR³ が、- Hである請求項 6 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 10】

Xが、- C(=O)- である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 11】

Yが、- O- である請求項 10 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 12】

nが、2である請求項 11 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 13】

R¹ が、- OHである請求項 12 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

50

【請求項 14】

R⁴が、1-ピペリジニルである請求項13に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 15】

R²またはR³が、-OHである請求項11に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 16】

R²またはR³が、-OHである請求項13に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 17】

R²およびR³が、-Hである請求項14に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 18】

[6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

(6-メトキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-[4-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-[4-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

(6-ヒドロキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

6-メトキシ-2-フェニル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；

6-メトキシ-2-フェニル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オール；

2-フェニル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オール；

6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オール；

6-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；および

2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オールから選ばれる請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 19】

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オールである請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 20】

2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オールである請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 21】

請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩、および必要に応じて有効量のエストロゲンまたはプロゲステンを、医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 22】

エストロゲン欠乏に関連する疾患の抑制方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式：

10

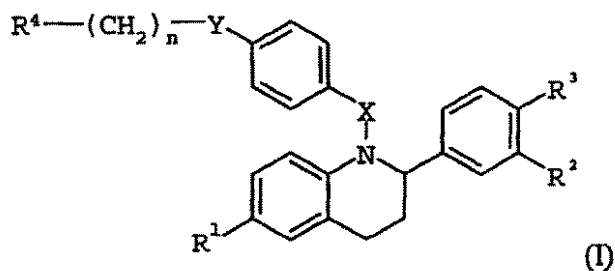
20

30

40

50

【化 2】



10

[式中、

R1は、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)または- OSO2(C2 - C6アルキル)；

R2およびR3はそれぞれ独立して、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)、- OSO2(C2 - C6アルキル)またはハロ；

R4は、1- ピペリジニル、1- ピロリジニル、メチル- 1- ピロリジニル、ジメチル- 1- ピロリジニル、4- モルホリノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノまたは1- ヘキサメチレンイミノ；

nは、1、2または3；

Xは、- C(=O)- または- CH2- ；および

20

Yは、- O- 、- S- 、- NH- 、- NMe- または- CH2- である]

の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 2 3】

患者がヒトである請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

ヒトが閉経後の女性である請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

化合物を予防的に投与する請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

エストロゲン欠乏の症状が、骨損失である請求項 2 2 に記載の方法。

30

【請求項 2 7】

骨損失が、骨粗鬆症である請求項 2 2 に記載の方法。

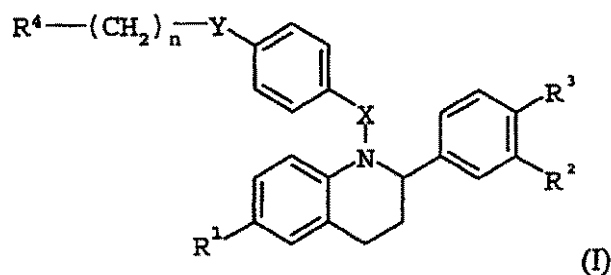
【請求項 2 8】

エストロゲン欠乏の症状が、心臓血管疾患である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 9】

内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患の抑制方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式：

【化 3】



40

[式中、

R1は、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)または- OSO2(C2 - C6アルキル)；

R2およびR3はそれぞれ独立して、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)またはハロ；

50

1 - C6アルキル)、 - OSO₂(C2 - C6アルキル)またはハロ ;

R₄は、1 - ピペリジニル、1 - ピロリジニル、メチル - 1 - ピロリジニル、ジメチル - 1 - ピロリジニル、4 - モルホリノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノまたは1 - ヘキサメチレンイミノ ;

nは、1、2または3 ;

Xは、 - C(=O) - または - CH₂ - ; および

Yは、 - O - 、 - S - 、 - NH - 、 - NMe - または - CH₂ - である]

の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 30】

患者がヒトである請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

ヒトが閉経後の女性である請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

化合物を予防的に投与する請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患が、エストロゲン依存性ガンである請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

ガンが、乳ガンである請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

20

内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患が、子宮内膜症である請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患が、子宮線維症である請求項 29 に記載の方法。

【請求項 37】

調合薬として使用するための請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 38】

エストロゲン欠乏に関連する疾患を抑制するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物の使用。

30

【請求項 39】

エストロゲン欠乏の症状が、骨損失である請求項 38 に記載の使用。

【請求項 40】

骨損失が、骨粗鬆症である請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

エストロゲン欠乏の症状が、心臓血管疾患である請求項 38 に記載の使用。

【請求項 42】

内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患を抑制するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 43】

40

疾患が、エストロゲン依存性ガンである請求項 42 に記載の使用。

【請求項 44】

ガンが、乳ガンである請求項 43 に記載の使用。

【請求項 45】

疾患が、子宮内膜症である請求項 42 に記載の使用。

【請求項 46】

疾患が、子宮線維症である請求項 42 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

50

本発明は、2 - 置換 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンおよびその誘導体、該化合物を含む組成物、選択的エストロゲン受容体モジュレーターとしてのその使用ならびに骨量損失、心臓血管疾患および乳がんや子宮がんの抑制におけるその使用に関する。

生涯のうちの生殖性から非生殖性段階への移行である閉経は、月経の停止を特徴とし、平均50歳で起こる。閉経後状態は、循環する性ホルモンのレベルの変化を特徴とし、そのうちで最も劇的なものは、17 - エストラジオールの血漿レベルが閉経前の値の10%以下まで低下することである。臨床的および疫学的研究から、閉経後状態が、多くの慢性疾患、著しい骨粗鬆症および心臓血管疾患にとって重要な危険因子であることが明らかにされている。現在の女性の寿命が約80年であるという事実から見て、女性は、その生命の約1/3を閉経後の段階において過ごす。このことは、女性の健康における閉経後状態の慢性的影響に対する可能性が、今日、平均余命が著しく短かった世紀の変わり目における可能性よりも大きいことを意味する。

10

【0002】

骨粗鬆症は、単位体積当りの骨密度の正味の損失を特徴とする疾患の一群を表す。この骨量損失およびその結果として生じる骨折の結果は、身体に対する適切な構造的支持を必要とする骨格の障害である。閉経後骨粗鬆症の影響に対して最も脆弱な骨組織は、骨梁である。この組織は、しばしばスポンジまたは海綿骨と呼ばれ、特に、骨の末端近く（関節の近く）および脊椎に集中している。小柱組織は、互いに内部接続する小さい類骨組織構造ならびに骨の外部表面および中心軸を形成するより硬く緻密な皮質組織を特徴とする。小柱の内部接続網状組織は、外部の皮質構造に横方向の支持を与え、全構造の生体力学的強度にとって極めて重要である。

20

【0003】

月経の停止に続いて、大部分の女性は、3～6年以内に骨の小柱区画の骨量の約20%～約60%を失う。この急速な損失は、一般に、骨吸収および形成の増加に関連している。しかし、吸収サイクルの方が、主たるものであり、結果として骨量の正味損失が生じる。閉経後骨粗鬆症では、それは、第1に、骨の衰弱および骨折をもたらす小柱の正味の再吸収および損失である。閉経後の小柱の損失を考慮すると、大部分の普通の骨折が、たとえば、脊椎、頸部および大腿および前腕などの重量荷担骨といったような小柱の支持に対する依存性が高い骨に関連するものであるということとは驚くことではない。実際、股関節骨折、コリーズ骨折および脊椎粉碎骨折が、閉経後骨粗鬆症の顕著な特徴である。

30

【0004】

合衆国だけで推定25百万人の女性がこのような疾患に苦しんでいる。骨粗鬆症の結果は個人的に有害であり、その慢性化および広範囲かつ長期間のサポートの必要性（入院および在宅療養）により、大きな経済的損失の原因でもある。これは、高齢の患者において特に当てはまる。さらに、骨粗鬆症は、一般に生命にかかわる身体状態であると考えられていないが、高齢女性の股関節骨折には20%～30%の死亡率が結びついている。この死亡率の高いパーセンテージを閉経後骨粗鬆症に直接関連させることができる。

【0005】

心臓血管疾患は、女性の死亡の主たる原因である。男性と比較して、閉経後の女性は、相対的に心臓血管疾患から保護されている；しかし、この保護は、閉経後、徐々に失われてゆく。血清脂質を調節するエストロゲンの能力は、十分には理解されていないが、証拠により、エストロゲンが肝臓において過剰のコレステロールを除去するように働く低密度脂質（LDL）受容体をアップレギュレートできるということが示される。さらに、エストロゲンが、コレステロールの生合成において何らかの効果をもつこと、および心臓血管の健康において他の有利な効果をもつことがわかっている。

40

【0006】

現在のところ、一般に容認された、エストロゲンレベルの低下に由来する閉経後状態において生じる疾患の治療方法は、エストロゲン置換療法である。この療法は、いわゆる無対立エストロゲン置換療法（ERT）措置におけるエストロゲン単独の投与という形、あるいはいわゆるホルモン置換療法（HRT）措置におけるエストロゲンとプロゲステンの併用投

50

与という形をとる。しかし、乳房および子宮における副作用とかかわらなければならない閉経後の女性においては、エストロゲンの慢性投与に関連する大きな不利点がある。ERTを受けている女性は、使用の3～6年後に、非使用者の3～6倍の比率で子宮内膜癌になる；ERTを10年間受けると、危険率の比は10倍に増加する。

【0007】

ERTのこれらの悪影響に対抗するために、プロゲスチンが子宮の刺激を制限するように作用し、それによって子宮ガンの危険率を低下させるので、併用ホルモン置換療法(HRT)におけるエストロゲンとプロゲスチンの併用投与が採用される。

エストロゲン療法のこれらの既知の、予測あるいは懸念される不利点のために、慢性エストロゲン置換療法の処方および患者のコンプライアンスは、乏しいままである。合衆国では、ERTまたはHRTが処方されている閉経後の女性のうち、1年を越えて療法を継続しているのは、40%より少ないことが推定されている。

10

【0008】

結果として、理想的は薬理的プロフィールをもつ閉経後療法薬の開発が必要である：たとえば、乳房および子宮においてエストロゲンの副作用を生み出すことなく、骨格組織および心臓血管系においてエストロゲンの有利な効果を生み出す作用薬。このようなエストロゲンプロフィールをもっている作用薬は、エストロゲンが副作用を生み出す組織を迂回するかまたは組織において作用しなくなると同時に、特定の組織におけるエストロゲン欠乏の影響を覆すであろう。用語「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」または「SERM」は、この組織選択的プロフィールを有するような化合物に適用されている。SERMは、乳房または子宮などの生殖組織におけるエストロゲンアンタゴニズムおよび/または最小(すなわち、臨床的に問題にならない)アゴニズムとともに、骨、肝臓などの1つまたはそれ以上の所望の標的組織におけるエストロゲンアゴニズムを生じる化合物として定義される。

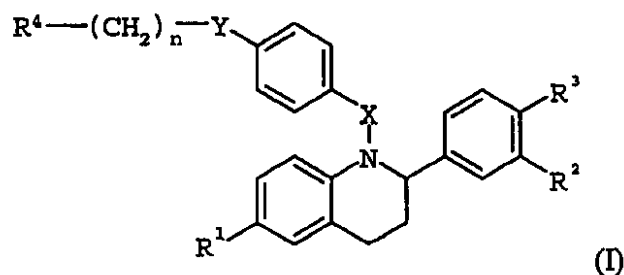
20

【発明の概要】

【0009】

本発明は、式：

【化1】



30

[式中、

R1は、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)または- OSO2(C2 - C6アルキル)；

40

R2およびR3はそれぞれ独立して、- H、- OH、- O(C1 - C4アルキル)、- OCOC6H5、- OCOC(C1 - C6アルキル)、- OSO2(C2 - C6アルキル)またはハロ；

R4は、1 - ピペリジニル、1 - ピロリジニル、メチル - 1 - ピロリジニル、ジメチル - 1 - ピロリジニル、4 - モルホリノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノまたは1 - ヘキサメチレンイミノ；

nは、1、2または3；

Xは、- C(=O) - または - CH2 - ；および

Yは、- O - 、- S - 、- NH - 、- NMe - または - CH2 - である]

の化合物またはそのエナンチオマーもしくは医薬的に許容しうる塩を提供する。

【0010】

50

本発明の第2の態様において、本発明は、単独またはエストロゲンもしくはプロゲステンと組み合わせて、治療有効量の式(I)の化合物および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明の別の態様において、本発明は、骨粗鬆症などの骨損失；高血圧、血栓症および低下血清コレステロールなどの心臓血管疾患といったようなエストロゲン欠乏の症状を軽減するための本発明化合物を用いる医療方法を提供する。

本発明の医療方法の別の態様において、本発明化合物は、子宮筋腫疾患または子宮線維症、子宮内膜症およびエストロゲン依存性ガンといったような内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患状態の治療に用いられる。

【発明の詳細な記載】

10

【0011】

本明細書最初に記載する化合物の記述に用いる一般的用語は、それらの通常の意味をもつ。たとえば、「C1-C6アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどの炭素原子数1~6の直鎖または分枝脂肪族鎖を意味する。同様に、「C1-C4アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチルなどの炭素原子数1~4の直鎖または分枝脂肪族鎖を意味する。同様に、用語「C1-C4アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどの酸素原子を介して結合したC1-C4アルキル基を意味する。

用語「NMe」は、メチルアミノを意味する。

20

用語「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロおよびヨードを意味する。

【0012】

本明細書で用いる用語「立体異性体」は、同じ結合によって結合する同じ原子で構成されているが、互換性のない異なる三次元構造をもつ化合物を意味する。三次元構造は、立体配置と呼ばれる。本明細書で用いる用語「エナンチオマー」は、その分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を意味する。用語「キラル中心」は、4つの異なる基と結合する炭素原子を意味する。本明細書で用いる用語「ジアステレオマー」は、エナンチオマーでない立体異性体を意味する。さらに、1つのキラル中心のみにて異なる立体配置をもつ2つのジアステレオマーは、「エピマー」と称する。用語「ラセミ化合物」、「ラセミ混合物」または「ラセミ修飾」は、エナンチオマーの等部分の混合物を意味する。

30

【0013】

本明細書で用いる用語「エナンチオマー濃縮」は、他方と比較した場合の1つのエナンチオマー量の増加を意味する。達成されたエナンチオマー濃縮を表現する簡便な方法は、以下の方程式：

【数1】

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

[式中、 E^1 は、第1のエナンチオマーの量であり、 E^2 は、第2のエナンチオマーの量である]

40

を用いて見出されるエナンチオマー過剰または「ee」の概念である。したがって、ラセミ混合物中に存在するように、もし、2つのエナンチオマーの最初の比率が50:50であり、最終比率70:30を生じるのに十分なエナンチオマー濃縮が達成されるならば、最初のエナンチオマーに関するeeは40%である。しかし、最終比率が90:10であるならば、第1のエナンチオマーに関するeeは80%である。90%以上のeeが好ましく、95%以上のeeがより好ましく、99%以上のeeが特に好ましい。エナンチオマー濃縮は、ガスクロマトグラフィーまたはキラルカラムを用いる高性能液体クロマトグラフィーなどの標準の技術および手順を用いて、当業者によって容易に決定される。適切なキラルカラム、溶離液およびエナンチオマー対の分離を達成するのに必要な条件の選択は、当業

50

者の司式の範囲内である。さらに、J. Jacquesら、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, Inc., 1981、およびE.L. ElielおよびS.H. Wilen, 「Stereochemistry of Organic Compounds」、(Wiley - Interscience 1994)および欧州特許出願No. EP - A - 838448、published April 29, 1998に開示されたような公知の技術および手順を用いる当業者によって、式(I)の化合物の特別の立体異性体およびエナンチオマーを製造することができる。分割の例として、再結晶技術あるいはキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

【0014】

いくつかの本発明化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を有し、種々の立体異性体配置で存在することができる。これらのキラル中心の結果として、本発明化合物は、ラセミ化合物、エナンチオマー混合物および個々のエナンチオマーならびにジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在する。このようなラセミ化合物、エナンチオマーおよびジアステレオマーのすべてが、本発明の範囲に包含される。

10

【0015】

用語「R」および「S」は、本明細書では、有機化学において、キラル中心の特定の立体配置を示すのに通例用いられる意味で用いる。用語「R」(rectus=右)は、結合に従って見た場合に、時計回りの関係の基優先度(最高から、次の最低へ)をもつキラル中心の立体配置が、最低の優先度の基に向かうことを意味する。用語「S」(sinister=左)は、結合に従って見た場合に、反時計回りの関係の基優先度(最高から、次の最低へ)をもつキラル中心の立体配置が、最低の優先度の基に向かうことを意味する。基の優先度は、それらの原子番号に基づいている(原子番号が小さくなるように)。優先度の部分的リストおよび立体化学についての議論が、「Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice」、(J.H. Fletcherら編、1974)、pages 103 - 120に記載されている。

20

【0016】

記号表示

【化2】

“  ”

は、頁の平面から前へ突き出す結合を意味する。

記号表示

30

【化3】

“  ”

は、頁の平面から後ろへ突き出す結合を意味する。

記号表示

【化4】

“  ”

は、立体化学が限定されない結合を意味する。

本明細書で用いる用語「エストロゲン」は、たとえば、17 β -エストラジオール、エストロン、結合型エストロゲン(プレマリン(登録商標))、ウマエストロゲン 17 α -エチニルエストラジオールなどのエストロゲン様活性をもつステロイド化合物を含む。本明細書で用いる用語「プロゲステロン」は、たとえば、プロゲステロン、ノルエチルノドレル、ノンゲストレル、酢酸メゲウストロール、ノルエチンドロンなどのプロゲステロン様活性をもつ化合物を含む。

40

【0017】

本発明の好ましい化合物は、Yが-O-である式(I)の化合物である。

特定のR3およびR4基もまた好ましい特徴を示す。たとえば、R4が1-ピロリジニル、1-ヘキサメチレンイミノまたは1-ピペリジニルである式(I)の化合物が好ましい。好ましい1-ピロリジニル、1-ヘキサメチレンイミノまたは1-ピペリジニル化合物のさらに好まし

50

いサブグループは、R¹、R²およびR³がそれぞれ独立して、-H、-OHまたは-OCH3である化合物を含む。

特に好ましい式(I)の化合物は、すべての前述の限定を有する化合物、すなわち、Yが-O-；R¹、R²およびR³がそれぞれ独立して、-H、-OHまたは-OCH3、特に、R¹およびR²が-OHで、R³が-H、またはR¹およびR³が-OHで、R²が-H；およびR⁴が1-ピロリジニルまたは1-ピペリジニルである化合物を含む。

【0018】

式(I)の化合物の遊離塩基または酸型を本発明方法に用いることができるが、医薬的に許容しうる塩型を製造し、使用するのが好ましい。したがって、本発明方法に用いる化合物は、広範な種類の有機酸および無機酸ならびに塩基と医薬的に許容しうる酸または塩基付加塩を形成し、製薬化学において用いられることが多い生理的に許容しうる塩を含む。このような塩もまた本発明の一部である。このような塩を形成するのに用いる典型的な無機酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸などが挙げられる。脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸およびヒドロキシアルカンジオン酸、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される塩を用いることもできる。したがって、このような医薬的に許容しうる塩として、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン-2-安息香酸塩、臭化物、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、b-ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1,4-ジオン酸塩、ヘキシン-1,4-ジオン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、桂皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、プロピオレート、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、スクシン酸塩、スペリン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-プロモフェニルスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などが挙げられる。好ましい塩は、塩酸塩およびシュウ酸塩である。

【0019】

医薬的に許容しうる付加塩を形成するのに用いる典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルカリ炭酸塩または重炭酸塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどである。さらに、たとえば、トリエチルアミン、ジメチルアミン、i-プロピルアミンといったようなアルキルアミンなどの有機塩基を用いて付加塩を形成してもよい。

医薬的に許容しうる酸または塩基付加塩は、典型的に、式(I)の化合物と等モルまたは過剰量の酸または塩基との反応によって形成される。反応物は、一般に、ジエチルエーテルまたは酢酸エチルなどの相互溶媒中で合わせる。通常、塩が約1時間～10日間以内に溶液から沈殿し、濾過によって単離するか、または溶媒を慣例の手段で取り除くことができる。

【0020】

本発明の範囲に入ることを企図される化合物の特別の例として、以下の化合物およびその医薬的に許容しうる塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない：

[6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

(6-メトキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-[4-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン；

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル

10

20

30

40

50

] - [4 - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)フェニル]メタノン ;
 (6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル) - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)フェニル]メタノン ;
 6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1, 2,3,4 - テトラヒドロキノリン ;
 6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1, 2,3,4 - テトラヒドロキノリン ;
 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - オール ;
 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラ 10
 ヒドロキノリン - 6 - オール ;
 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン ;
 6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノリン ; および
 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - オール ; および
 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - オール。

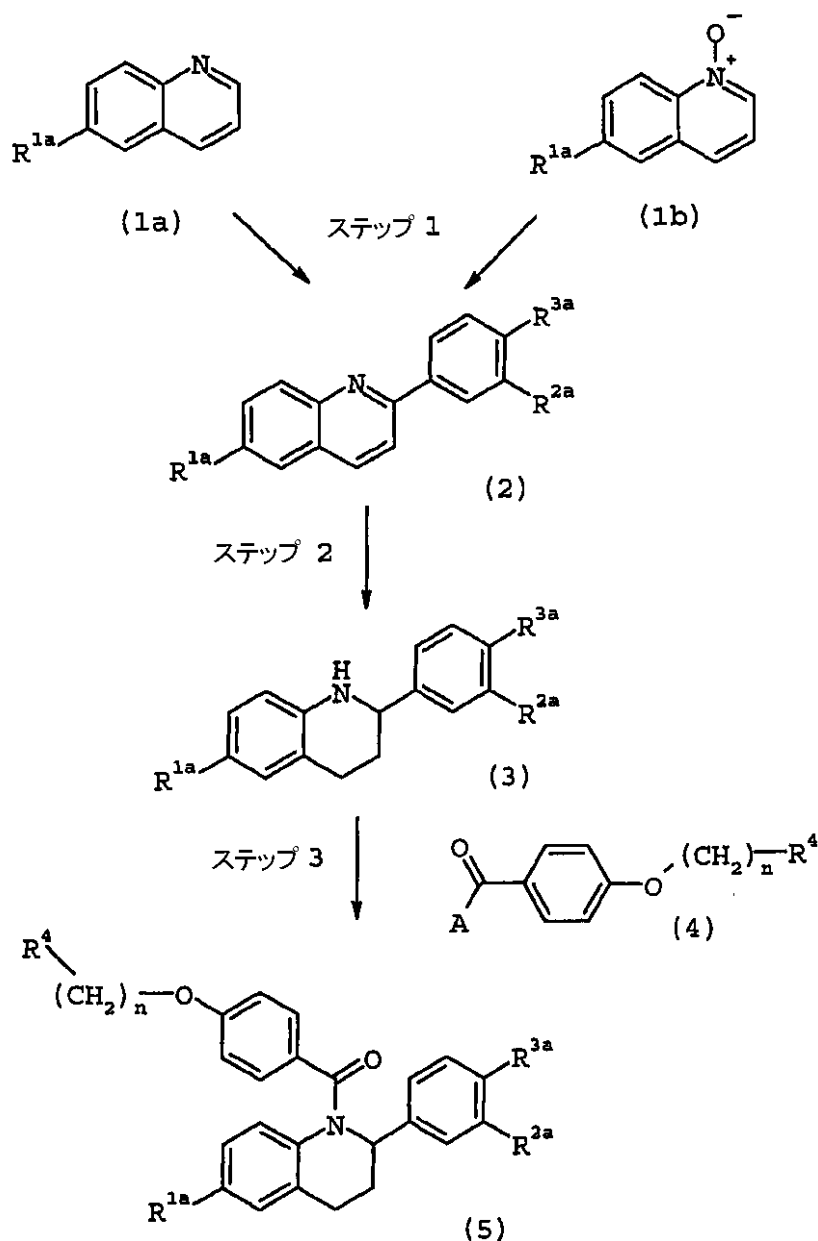
【 0 0 2 1 】

20

式 (I) の化合物は、公知の手順および技術を用いることによって製造され、当業者によって理解されることができる。Xが - C(0) - で、Yが - O - である式 (I) の化合物を製造するための一般的合成反応工程式を反応工程式 A に記載する (他に特記しない限り、すべての置換基は、前述のとおりである)。

【 化 5 】

反応工程式 A



10

20

30

50

【0022】

反応工程式 A において、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ または $-OPg$ (ここで、 Pg はヒドロキシ保護基)；および A は下記により詳しく定義する適当な活性化基である。式 (1a)、(1b)、(2)、(3)、以下参照において、 Pg 保護基 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} は、T. Greene 著 in Chapter 3 of 「Protective Groups in Organic Synthesis,」 Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp.143 - 170 によって教示された型のフェノール保護基である。好ましい保護基は、アルキルエーテル基であり、メチルが特に好ましい。

40

【0023】

反応工程式 A のステップ 1 において、式 (2) の化合物である 2-フェニルキノリンは、グリニヤール条件下、式 (1a) の R^{1a} -置換キノリンを R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルリチウムと反応させるか、または R^{1a} -置換キノリン-N-オキシド (1b) を R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルマグネシウムハライドと反応させるかのいずれかによって製造することができる。

グリニヤール反応および有機リチウム化合物を用いる反応は、Gilman 著、J. Am. Chem. S

oc. 68, 2017(1946); Gilman and Gainer, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 887(1947); および Comins, D.L., Brown, J.D., *Tetrahedron Lett.* 27, 4549(1986)によって教示される型の反応である。

【0024】

たとえば、 R^{1a} -置換キノリン-N-オキシド(1b)を、約-90 ~ 約-50 の温度範囲にて、より好ましくは約-78 にて、クロロギ酸メチルと反応させる。反応は、典型的には、無水テトラヒドロフランなどの適当な非プロトン性有機溶媒中、無水条件下で行う。 R^{1a} -置換キノリン-N-オキシド(1b)およびクロロギ酸メチルが、およそ等モル量で反応ゾーン内に存在するのが好ましい。いずれかの反応物がわずかに過剰であっても反応にとって問題はない。約20分~約5時間反応を進める。次いで、実質的に等モル量の R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルマグネシウムハライドを加える。次いで、たとえば、重炭酸ナトリウムまたはメタノールなどのプロトン源を加えて反応を停止する。当業界で公知の技術にしたがって、溶媒を除去し、得られる混合物を抽出し、濃縮し、精製する。

10

【0025】

適当な式(1a)の R^{1a} -置換キノリンおよび適当な R^{1a} -置換キノリン-N-オキシド(1b)は市販のものを入手するか、または当業界で公知の技術および手順によって製造する。さらに、適当な R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルリチウムおよび R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルマグネシウムハライドは市販のものを入手するか、または当業界で公知の技術および手順によって製造する。たとえば、適当な R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルの溶液を、約5分~約30分の時間範囲、より好ましくは約15分; 約-90 ~ 約-50 の温度範囲、より好ましくは約-78 にて、*n*-ブチルリチウムまたは*t*-ブチルリチウムなどの有機リチウム化合物、より好ましくは*t*-ブチルリチウムと反応させる。有機リチウム化合物は、使用した R^{2a} 、 R^{3a} -置換フェニルのモル当り約1.0~1.1当量で存在する。より好ましくは約等モル量で存在する。反応は、典型的には、テトラヒドロフランなどの適当な非プロトン有機溶媒中、無水条件下で行う

20

【0026】

反応工程式Aのステップ2において、式(3)の2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、式(2)の2-フェニルキノリンを還元することによって製造することができる。たとえば、式(2)の2-フェニルキノリンを、無水エタノールなどの適当なアルコール溶媒に溶解する。次いで、金属ナトリウムを加え、反応物を室温まで冷却する。次いで、反応混合物を水で希釈し、塩化メチレン、酢酸エチルまたはクロロホルムなどの適当な有機溶媒で抽出する。次いで、抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、有機層を分離し、乾燥し、溶媒を真空蒸発して、式(3)の2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを得、さらに精製することなく用いる。

30

【0027】

別法として、NoseおよびKudo、*Chem. Pharm. Bull.* 36, 1529(1988)に記載の方法に類似した方法において、塩化ニッケル触媒およびメタノール中の水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式(2)の2-フェニルキノリンの還元を達成することができる。

反応工程式Aのステップ3において、式(3)の2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを化合物(4)の置換ベンゾイル誘導体でアミド化することによって、式(5)の1,2-ジ置換-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを製造することができる。

40

たとえば、式(3)の2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、1~1.1モル当量の構造(4)の適当な酸誘導体とそのハライド、無水物または混合無水物として反応させる。反応は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトン、酢酸エチル、トルエンまたはジエチルエーテルなどの適当な溶媒中で行う。反応は、*N*-メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で行う。反応は、一般に、-78 ~ 周囲温度の温度で行う。一般に、反応には、1~24時間が必要である。抽出、蒸発、トリチュレート、クロマトグラフィーおよび再結晶などの当業界で公知の技術によって、生成物(5)を単離および精製することができる。

50

【 0 0 2 8 】

ここに記載するように、U.S. Pat. No. 5,962,475(これは全体を参考文献として本発明に援用される)の記載と類似の方法によって、適当な式(4)の化合物を、その適当な安息香酸誘導体から製造することができる。式(4)の化合物の適当な安息香酸誘導体は、U.S. Pat. No. 4,418,068、U.S. Pat. No. 5,631,369およびU.S. Pat. No. 5,852,193に記載されている(これらは全体を参考文献として本発明に援用される)。

式(4)の化合物において、アミド化反応を行うために酸を活性化するための活性化基Aは、当業界で公知のグループから選ばれ、フッ化物、塩化物および臭化物などの酸ハライド；C1 - C6アルカン酸、C1 - C6アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、C1 - C6アルキルスルホン酸、過フッ化C1 - C6アルカン酸、C1 - C6アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸などの混合酸無水物が挙げられる。好ましい式(4)の化合物は、Aがハロゲン、最も好ましくは塩素である化合物である。

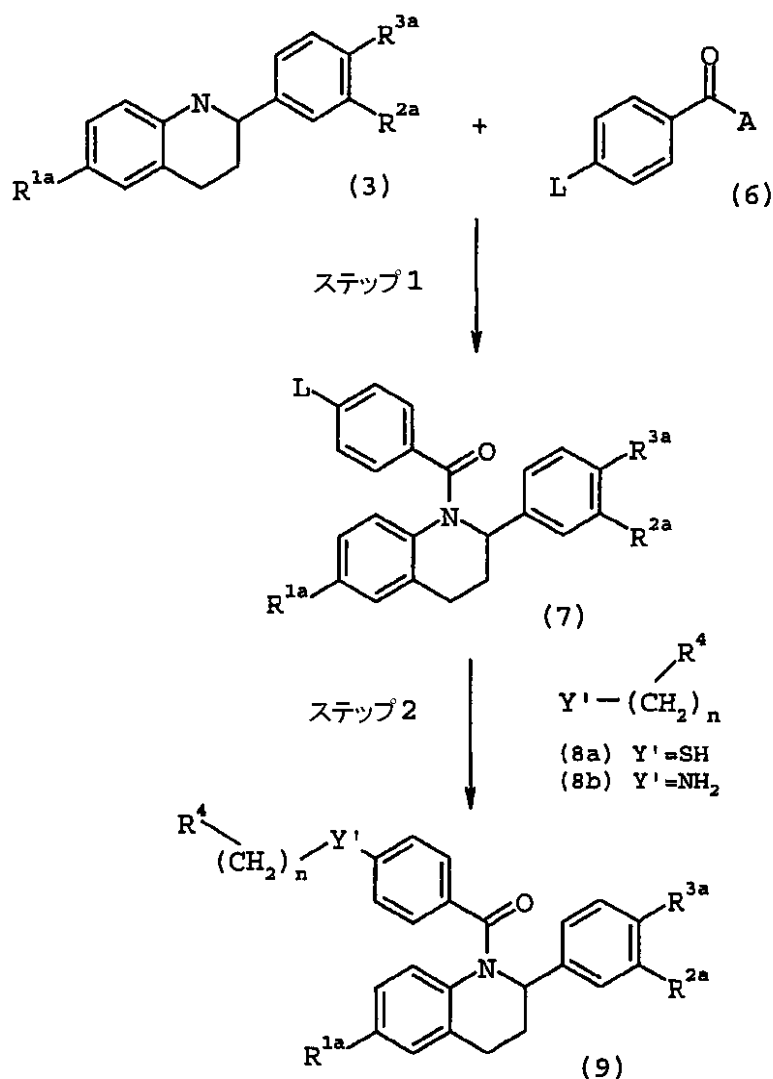
10

【 0 0 2 9 】

Xが - C(=O) - であり、Yが - S - 、 - CH₂ - 、 - NH - または - NMe - である式(I)の化合物の製造のための一般的な合成反応工程式は、U.S. Pat. No. 5,962,475に類似の方法が記載されており、反応工程式Bにおいて、さらに記載する(他に特記しない限り、すべての置換基は、前述のとおりである)。

【 化 6 】

反応工程式 B



20

30

40

【 0 0 3 0 】

50

求核芳香族置換反応に關与するための式(6)の化合物における脱離基Lは、当業界で公知のグループから選ばれる(J. March, 「Advanced Organic Chemistry,」 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 587を参照)。適当な脱離基として、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、(低級アルキル)フェニルスルホニル、(低級アルキル)スルホニル、フェニルスルホニル、アジド、トリアルキルアンモニウム、フェノキシ、アルコキシ、チオアルコキシおよびアミノが挙げられる。

本発明のために、好ましい脱離基として、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、(低級アルキル)フェニルスルホニルおよび低級アルキルスルホニルが挙げられ、フルオロ、ブロモおよびニトロが最も好ましい。

【0031】

式(6)の化合物において、活性化基Aは、反応工程式Aにおいて式(4)の化合物に対して定義したとおりである。

反応工程式Bのステップ1において、式(3)の2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、反応工程式Aのステップ3において記載した手順にしたがって、式(6)の活性化ベンゾイル誘導体でアミド化することによって、2-(L-置換フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロフラン(7)を製造することができる。

反応工程式Bのステップ2において、アミド化反応から得られる生成物(7)を、次に、 R^4 およびnが前記と同意義である式(8)の化合物と反応させる。式(8a)の化合物においてY'が-SHである場合、非プロトン溶媒中、強塩基の存在下で、2つの試薬を混合することによって、(7)と(8a)との反応を行う。適当な強塩基として、アルキルリチウム、アルカリ金属アミドまたは水素化リチウム、カリウムまたはナトリウムなどの金属水素化物または水素化リチウムアルミニウムもしくは水素化ナトリウムアルミニウムが挙げられる。

適当な極性非プロトン溶媒として、N,N-ジメチル-ホルムアミド、N-メチルピロリジノン、N,N'-ジメチルプロピルウレア、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどが挙げられる。

【0032】

別法として、極性非プロトン性溶媒中、強塩基との反応によってスルフヒドリル化合物(8a)を別々に対応するアニオンに変換することができ、次いで、得られるアニオンを化合物(7)と反応させる。

Y'が-NH₂である場合(化合物(8b))、好ましい反応条件は、約120の温度にてアルミナに吸着させた相転移試薬18-クラウン-6および37%フッ化カリウムの存在下、ジメチルスルホキシド中で(7)と(8b)を反応させることを含む。

【0033】

反応工程式Aのステップ3における化合物(3)と(4)、または反応工程式Bのステップ2における化合物(7)と(8)とのアクリル化反応に続いて、得られる生成物(5)または(9)の保護基を、その脱保護類似体を生成する当業界で教示される方法によって、除去することができる(脱保護試薬および反応条件については、前述した本明細書の引用文献であるT. Greeneらを参照)。R^{1a}、R^{2a}および/またはR^{3a}が好ましい保護基メチルである場合、アルカリ金属エタンチオレートの使用によるか(G. I. Fetruellら、Tetrahedron Letters, 1327(1970); idem. Aust. J. Chem., 25: 1719(1972)およびA. S. Kendeら、Tetrahedron Letters, 22: 1779(1981)を参照)、または約-80 ~ -20における塩化メチレン中の6~12時間の三臭化ホウ素(J. F. W. McOmieら、Org. Syn., Coll. Volume V, 412(1973))もしくは約80 ~ 85の温度における塩化エチレン中のBBr₃・S(CH₃)₂(P. G. Williardら、Tetrahedron Letters, 21: 3731(1981))のいずれかの使用によるか、のいずれかにおいてメチル基の脱保護的除去を行うことができる。

【0034】

Xが-CH₂-である本発明化合物は、反応工程式Cに記載の手順にしたがって製造される。反応工程式Cにおいて、すべての置換基は、他に特記しない限り、前記と同意義である。

【化7】

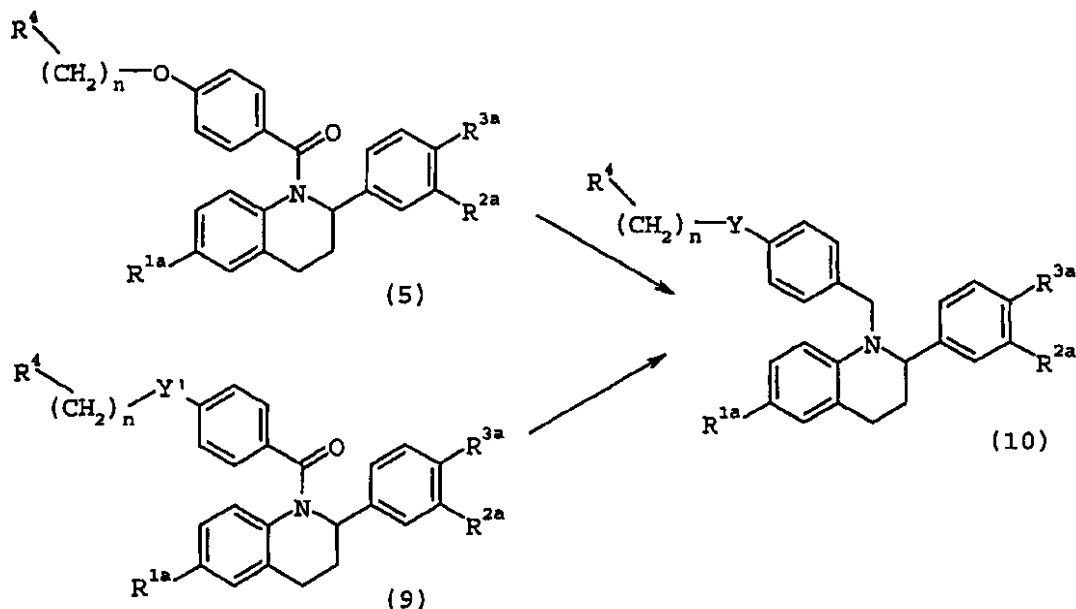
10

20

30

40

反応工程式 C



10

【 0 0 3 5 】

Xが - CH₂ - である本発明化合物は、適当な溶媒、好ましくは無水テトラヒドロフランに式 (5) または (9) の化合物を溶解し、窒素などの不活性ガス下、たとえば、水素化リチウムアンモニウムなどの還元剤と反応させることによって製造される。抽出、トリチュレーション、クロマトグラフィーおよび再結晶などの当業界で公知の技術によって、還元生成物 (10) を単離し、精製することができる。

20

R₁、R₂および / または R³ において、- OC(O)(C₁ - C₆アルキル) または - OC(O)C₆H₅ 基が望ましい場合、式 (I) のモノ - 、ジ - またはトリヒドロキシ化合物を塩化、臭化、シアン化もしくはアジ化アシルなどの作用剤または適当な無水物もしくは混合無水物と反応させる。ピリジン、ルチジン、キノリンもしくはイソキノリンなどの塩基性溶媒中またはトリエチルアミン、トリブチルアミン、メチルピペリジンなどの第3級アミン溶媒中で反応を行うのが簡便である。反応は、少なくとも1当量の第3級アミンなどの酸スカベンジャーを加えた酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジメトキシエタン、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトンなどの不活性溶媒中で行うこともできる。要すれば、4 - ジメチルアミノピリジンまたは4 - ピロリジノピリジンなどのアシル化触媒を用いてもよい。たとえば、Haslamら、*Tetrahedron*, 36:2409 - 2433(1980) を参照。

30

【 0 0 3 6 】

前述のR₁、R₂および / または R³ 基を提供するアシル化反応は、しばしば窒素ガスなどの不活性雰囲気下、約 - 25 ~ 約100 の範囲の中程度の温度で行う。しかし、この反応には、通常、周囲温度が適切である。

このようなヒドロキシ基のアシル化は、不活性溶媒中もしくはそのまま、適当なカルボン酸の酸触媒反応によって行うこともできる。硫酸、ポリリン酸、メタンスルホン酸などの酸触媒を用いる。

40

ジシクロヘキシルカルボジイミド、アシルイミダゾール、ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール、N - ヒドロキシスクシンイミドおよび1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールなどの公知の試薬によって形成されるエステルなどの適当な酸の活性エステルを形成することによって、前述のR₁、R₂および / または R³ 基を提供することもできる。たとえば、*Bull. Chem. Soc. Japan*, 38:1979(1965) および *Chem. Ber.*, 788 および 2024(1970) などを参照。

【 0 0 3 7 】

R₁、R₂および / または R³ が - OSO₂(C₄ - C₆アルキル) である化合物が望ましい場合、Kingお

50

よび Monoir、J. Am. Chem. Soc., 97:2566 - 2567(1975)から教示されるように、適当な出発モノ - 、ジ - またはトリヒドロキシ化合物を、たとえば、塩化スルホニル、臭化スルホニルまたはスルホニルアンモニウム塩などの適当なスルホン酸の誘導体と反応させる。モノ - 、ジ - またはトリヒドロキシ化合物は、適当なスルホン酸無水物と反応させることもできる。このような反応は、酸ハライドなどとの反応についての議論において先に説明したような条件下で行う。

R1、R2および/またはR³が、異なる生物学的保護基であるか、または好ましくは同じ生物学的保護基であるように式(I)の化合物を製造することができる。好ましい保護基として、-CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)C₆H₅および-SO₂(CH₂)₃CH₃が挙げられる。

【実施例】

10

【0038】

すべての反応は、窒素雰囲気下で行う。すべての溶媒は、ACSグレードであり、供給されたままで用いる。すべての試薬は市販のものを購入し、特記しない限り、さらに精製することなく用いる。LCMSデータは、35にて、Hewlett Packard 1100シリーズで記録する。用いる方法は、Waters Symmetry C18 2.1×50mmカラムにて、2分間にわたって5%アセトニトリル - 95%水(0.05% TFA) ~ 95%アセトニトリル - 5%水(0.05% TFA)、3分間保持である。¹H NMRスペクトルは、特記しない限り、CDCl₃中、Varian 400分光光度計で400 MHzにて記録する(7.26)。

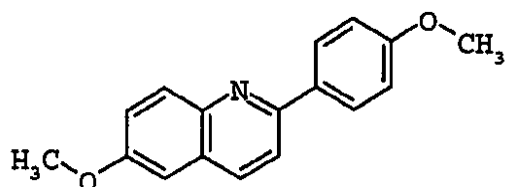
【0039】

製造例 1

20

6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - キノリン

【化8】



500 mLの丸底フラスコに6 - メトキシキノリン - N - オキシド(8g、0.04566 mol)を入れ、窒素下に置く。次いで、固体を無水THF(100mL)に溶解し、ドライアイス/アセトン浴にて-78に冷却すると、幾らかの溶解した固体が沈殿を形成し始める。滴下ロートから、クロロギ酸メチル(4.4ml、0.05694 mol)を滴下する。滴下後10分で浴を取り外し、20分後に再び取り付け。次いで、0.5 M臭化アニシルマグネシウム(112 mL、0.0560 mol)を滴下する。添加後、浴を取り外し、反応物を室温まで暖める。5%重炭酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止する。THFを減圧除去し、得られる混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。抽出物を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(2 - 5% EtOAc/ジクロロメタン)によって精製して、所望生成物6.30g(52%)を得る。¹H NMR: 8.03 - 8.11(m, 4H)、7.78(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.37(dd, J = 9 Hz, 3Hz, 1H)、7.03 - 7.07(m, 3H)、3.94(s, 1H)、3.88(s, 1H)。LCMS: 2.188分、266(M⁺)。

30

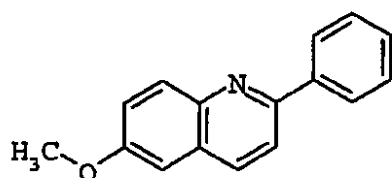
40

【0040】

製造例 2

6 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン

【化9】



50

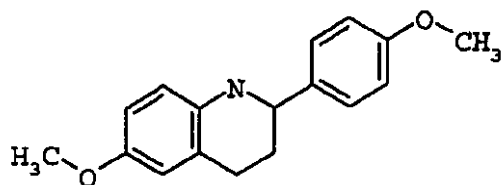
フェニルマグネシウムブロミドを用い、製造例 1 と同様の方法で、6 - メトキシ - 2 - フェニルキノリンを製造する。¹H NMR: 8.07 - 8.15(m, 4H)、7.84(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.50 - 7.54(m, 2H)、7.42 - 7.46(m, 1H)、7.39(dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H)、7.10(d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.95(s, 3H)。

【 0 0 4 1 】

製造例 3

6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン

【 化 1 0 】



10

500 mLの丸底フラスコに、製造例 1 の化合物 (3g, 0.01131 mol) および無水エタノール (150 mL) を入れる。混合物を窒素下に置き、還流する。TLC (30% EtOAc / ヘキサン) により出発物質がなくなったことが決定するまで、金属ナトリウムペレットを定期的に加える。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。次いで、抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄する。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧除去して、3.05g (100%) の金色油状物を得る。精製を必要としない。¹H NMR: 7.32 (app.d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.89 (app.d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.61 - 6.65(m, 2H)、6.49(d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.31(dd, J = 10 Hz, 2.8 Hz, 1H)、3.81(s, 3H)、3.75(s, 3H)、2.90 - 2.99(m, 1H)、2.73(dt, J = 16.4 Hz, 4.6 Hz, 1H)、2.04 - 2.10(m, 1H)、1.91 - 2.01(m, 1H)。

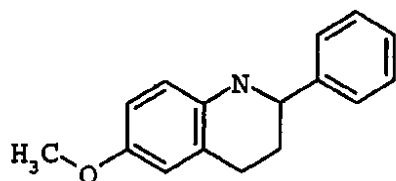
20

【 0 0 4 2 】

製造例 4

6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン

【 化 1 1 】



30

6 - メトキシ - 2 - フェニルキノリンを用い、製造例 3 と同様の方法で、6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリンを製造する。¹H NMR: 7.28 - 7.43(m, 5H)、6.63 - 6.67(m, 2H)、6.52(d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.38(dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H)、3.76(s, 3H)、2.91 - 3.00(m, 1H)、2.74(dt, J = 16.8 Hz, 4.6 Hz, 1H)、2.09 - 2.15(m, 1H)、1.95 - 2.05(m, 1H)。

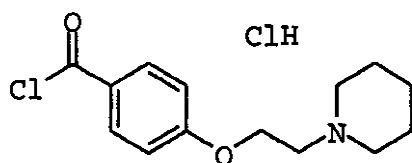
【 0 0 4 3 】

40

製造例 5

4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾイルクロリド・塩酸塩

【 化 1 2 】



500mLの丸底フラスコに、4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - 安息香酸・塩酸塩 (2

50

5g、0.08748mol)および塩化チオニル(150mL、2.0564mol)を入れる。混合物を15分間還流すると、溶液が透明になる。反応物を室温まで冷却し、過剰の塩化チオニルを除去して、定量的収量の所望化合物を得る。¹H NMR: 8.08(app.d、J = 8.8 Hz、2H)、6.99(app.d、J = 9.2 Hz、2H)、4.71(t、J = 4.6 Hz、2H)、3.65(d、J = 12 Hz、2H)、3.43(quart.、J = 4.6 Hz、2H)、2.76 - 2.85(m、2H)、2.22 - 2.32(m、2H)、1.87 - 1.94(m、3H)、1.37 - 1.49(m、1H)。

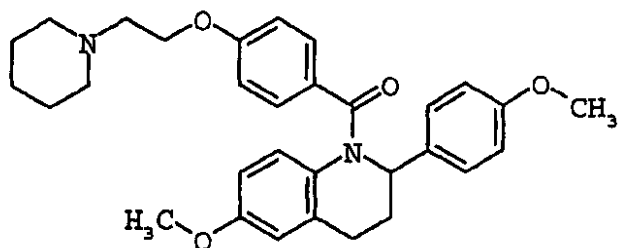
【0044】

実施例 1

[6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -キノリン - 1 - イル] - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)フェニル]メタノン

10

【化13】



250 mLの丸底フラスコに、製造例 3 の化合物(3.05g、0.01132 mol)、4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾイルクロリド・塩酸塩(4.5g、0.01479 mol)、ジクロロメタン(125 mL)およびトリエチルアミン(10 mL、0.07175)を入れる。攪拌溶液を窒素下に置き、出発物質がなくなるまでLC/MSに付す。反応物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水および食塩水で洗浄する。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0 - 5% MeOH/ジクロロメタン)によって精製して、5.33 g(92%)の標記生成物を得る。¹H NMR: 7.21(d、J = 8.8 Hz、2H)、7.14(app.d、J = 8.4 Hz、2H)、6.79(app.d、J = 8.8 Hz、2H)、6.70(app.d、J = 8.8 Hz、4H)、6.50(dd、J = 8.4 Hz、2.4 Hz、1H)、5.62(app.t、J = 7.6 Hz、1H)、4.06(t、J = 6 Hz、2H)、3.75(s、3H)、2.74(t、J = 6 Hz、2H)、2.57 - 2.80(m、3H)、2.49(s、4H)、1.92 - 2.02(m、1H)、1.59(quint. J = 5.6 Hz、4H)、1.40 - 1.46(m、2H)。LCMS: 2.247分、501(M+)。

20

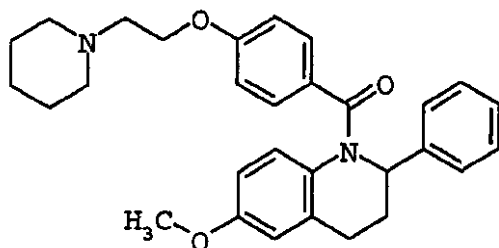
30

【0045】

実施例 2

(6 - メトキシ - 2 - フェニル - 3,4 - ジヒドロ - 2H -キノリン - 1 - イル) - [4 - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ]フェニル]メタノン

【化14】



40

250mLの丸底フラスコに、製造例 4 の化合物(3.05g、0.01274mol)、4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾイルクロリド・塩酸塩(4.65g、0.01529mol)、ジクロロメタン(100mL)およびトリエチルアミン(10mL、0.07175mol)を入れる。反応物を窒素下、一夜攪拌する。反応は不完全である。4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾイルクロリド・塩酸塩(3g、0.009861mol)およびトリエチルアミン(10mL、0.07175mol)を加え、反応物を還流する。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水および食塩水で洗浄する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカ

50

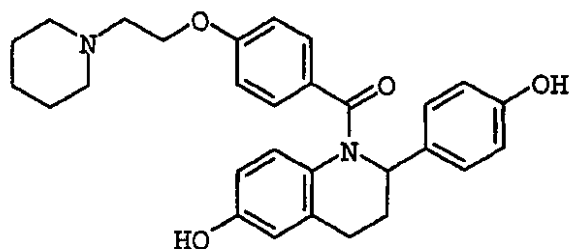
ゲルクロマトグラフィー(0 - 5% メタノール/ジクロロメタン)によって単離する。生成物には、~33%の4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-安息香酸メチルエステルが分離できない不純物として含まれる[LC/MS: 1.815分、264(M⁺)]。生成物はこれ以上精製しない。¹H NMR: 7.16 - 7.27(m, 7H)、6.70(app.d, J = 8.4 Hz, 4H)、6.51(dd, J = 8.6 Hz、2.6 Hz, 1H)、5.66(t, J = 7 Hz, 1H)、4.07(t, J = 5.8 Hz, 2H)、3.75(s, 3H)、2.61 - 2.81(m, 5H)、2.50(s, 4H)、1.94 - 2.03(m, 1H)、1.57 - 1.64(m, 4H)、1.40 - 1.49(m, 2H)。LCMS: 2.253分、471(M⁺)。

【0046】

実施例 3

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - [4-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ]フェニル]メタノン 10

【化15】



20

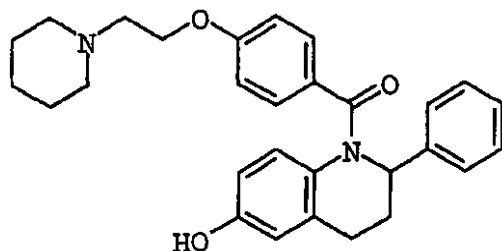
25mlの丸底フラスコに、実施例1の化合物(41.3mg、0.0824mmol)およびジクロロメタン(10mL)を入れる。溶液を0℃に冷却し、1.0Mの三臭化ホウ素(0.50mL、0.50mmol)を加える。反応物を室温まで暖める。反応物をLCMSに付す。反応物を0℃に冷却した後、等量の三臭化ホウ素を再び加える。LCMSにより反応の完了が示されるまで、数時間にわたって、このことを3回以上行う。反応物をメタノールで中和し、溶媒を除去する。残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄する。水層を酢酸エチルで数回抽出する。溶媒を濃縮し、逆層HPLCによって物質を精製する。10.6mの量がTFA塩として得られる。¹H NMR [CD₃OD(δ 3.30)]: 7.22(d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.02(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.88(d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.65 - 6.78(m, 4H)、6.30 - 6.36(m, 1H)、5.45 - 5.49(broad s, 1H)、4.33(t, J = 4.6 Hz, 2H)、3.60(d, J = 12.4 Hz, 2H)、3.53(t, J = 4.6 Hz, 2H)、3.00 - 3.10(m, 2H)、2.60 - 2.80(m, 4H)、1.70 - 2.00(m, 5H)、1.45 - 1.60(m, 1H)。LCMS: 2.131分、473(M⁺)。 30

【0047】

実施例 4

(6-ヒドロキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) - [4-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ]フェニル]メタノン

【化16】



40

ジクロロメタン(1ml)中の実施例2の化合物(10mg、0.02125mmol)の溶液に、室温にて三臭化ホウ素(0.20ml、0.20mmol)を滴下する。反応物を30分間攪拌すると、TLCにより出発物質が残っていないことが示される。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水および食塩水で洗浄する。次いで、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により精製して、生成物7.9mg(81%)を得る。¹H NMR 7.13 - 7.27(m, 7H)、6.52 - 6.60(m, 4H)、6.24(dd, J = 10 Hz, 2H, 1H)、5.61(t, J = 9Hz, 1H) 4.00 50

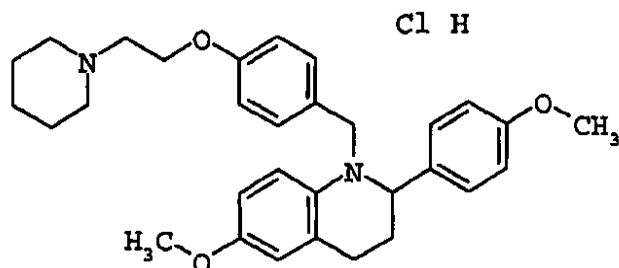
- 4.10(m、2H)、2.76 - 2.83(m、1H)、2.43 - 2.74(m、8H)、1.82 - 1.93(broad m、1H)、1.58 - 1.67(broad m、4H)、1.39 - 1.49(broad m、2H)。LCMS: 2.321分、457(M+)。

【0048】

実施例 5

6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン・塩酸塩

【化17】



10

250mlの丸底フラスコに、無水THF中の75mL実施例1の化合物(5.22g、0.01043mol)を入れ、次いで、 LiAlH_4 (0.80g、0.02108)を加える。次いで、反応混合物を15分間還流する。LC/MSにより、出発物質の消費が確認される。反応物を冷却し、氷を加えて反応を停止する。固体を濾去し、濾液を濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0 - 5% MeOH/ジクロロメタン)により精製する。生成物溶出液を集め、溶媒を減圧除去して、油状物を得る。油状物にエーテルを加え、過剰の1.0M HClエーテル溶液を加える。生成物の塩酸塩が沈殿し、これを濾過により集める。固体をエーテルおよびヘキサンで洗浄する。1.5571g(30.7%)を得る。 ^1H NMR [CD_3OD (3.30)]: 6.60 - 7.53(broad m、11H)、4.60 - 4.23(m、2H)、4.40(s、2H)、3.84(s、6H)、3.58 - 3.64(m、6H)、3.09(t、 $J = 12$ Hz、4H)、2.40 - 2.61(broad s、1H)、1.80 - 2.01(m、5H)、1.50 - 1.60(m、1H)。LCMS: 2.421分、487(M+)。

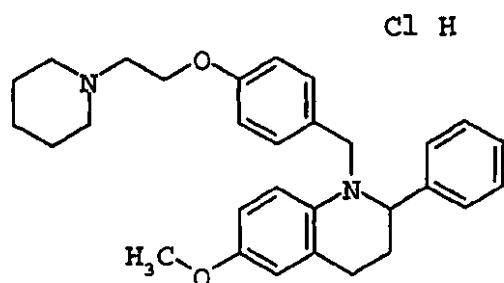
20

【0049】

実施例 6

6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン・塩酸塩

【化18】



30

実施例2の化合物を用い、実施例5と同様の方法で、6 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン・塩酸塩を製造する。 ^1H NMR [CD_3OD (3.30)]: 6.50 - 7.90(broad m、12H)、4.40(t、 $J = 4.8$ Hz、2H)、3.68 - 4.00(broad s、2H)、3.56 - 3.64(m、6H)、3.30(s、3H)、3.08(t、 $J = 11$ Hz、4H)、2.35 - 2.74(broad s、1H)、1.80 - 1.98(m、5H)、1.30 - 1.60(m、1H)。LCMS: 2.446分、457(M+)。

40

【0050】

実施例 7

2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - オール

50

[illegible]

10

20

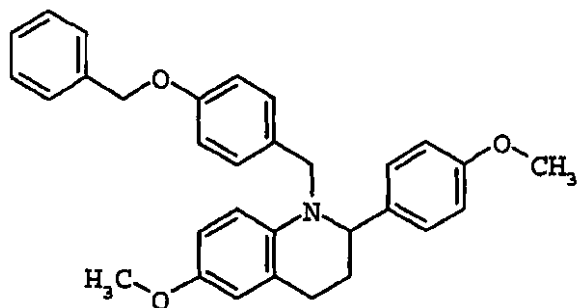
2 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - オール

30

40

1 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン

【化 2 1】



50mLの丸底フラスコに、製造例 3 (165.0mg、0.6126mmol)の化合物、4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (299.0mg、1.285mmol)および無水THF(15mL)を入れ、窒素下に置く。この溶液に、1.0Mホスファジン - P₄t - ブチル 塩基 (1M/ヘキサン溶液0.55ml、0.55mmol)を加える。2時間後、反応をTLC(ジクロロメタン)でチェックする。出発物質は存在しない。反応物をシリカゲルに予備吸着させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50 - 75% ジクロロメタン/ヘキサン)により単離して、幾らかの少量不純物を含む287.3 mg (> 100%)の生成物を得る。¹H NMR: 7.36 - 7.44(m, 5H)、7.12(app. t, J = 8.8 Hz, 4H)、6.90(app. d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.83(app. d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.61 - 6.40(m, 2H)、6.49(d, J = 9.6 Hz, 1H)、5.03(s, 2H)、4.54 - 4.58(m, 2H)、4.14(d, 16.8 Hz, 1H)、3.79(s, 3H)、3.73(s, 3H)、2.60 - 2.64(m, 2H)、2.19 ~ 2.27(m, 1H)、2.01 - 2.06(m, 1H)。LCMS: 3.406分、466(M⁺)。

10

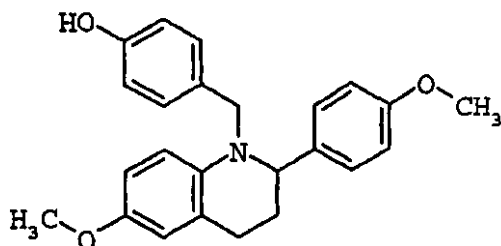
20

【 0 0 5 3 】

製造例 7

4 - [6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル - メチル]フェノール

【 化 2 2 】



30

25mlの丸底フラスコに、酢酸エチル(10ml)中の製造例 6 の化合物 (287.3mg、0.6125mmol)を入れ、10% Pd/C(86mg、0.0808mmol)を加える。混合物に窒素を10分間スパージする。次いで、混合物に水素を周期的にスパージし水素充填バルーンにて、一定の圧力下に維持する。LCMSにより、反応を3時間追跡する。次いで、反応物をセライトで濾過する。濾液から溶媒を除去して、57.1 mg (24.8%)の粗所望生成物を油状物で得る。生成物は精製しない。¹H NMR: 7.08(t, J = 9 Hz, 4H)、6.83(d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.75(d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.65(s, 2H)、6.40 - 6.60(m, 1H)、4.72(s, 1H)、4.42 - 4.68(m, 2H)、3.79(s, 3H)、3.60 - 3.80(broad m, 3H)、2.60 - 2.65(m, 2H)、2.20 - 2.30(m, 1H)、2.00 - 2.05(m, 1H)。LCMS: 2.888分、376(M⁺)。

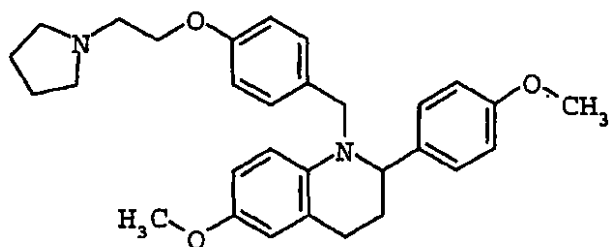
40

【 0 0 5 4 】

実施例 9

6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンジル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン

【 化 2 3 】



50mLの丸底フラスコに、製造例7の化合物(57.1mg、0.1521mmol)、1-(2-クロロエチル)-ピロリジン・塩酸塩(85.2mg、0.5009mmol)、無水テトラヒドロフラン(20mL)および1.0Mホスファジン-P₄t-ブチル塩基を入れる。反応混合物を窒素下に置き、4時間加熱還流する。次いで、反応物を室温にて一夜(14時間)攪拌する。反応物をさらに2時間加熱還流する。反応混合物をシリカゲルに予備吸着させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(5-10%ジクロロメタン/ヘキサン)により分離して、幾らかの未知の不純物が混入した油状物を得る。この物質は、これ以上精製しない。部分¹H NMR: 7.07-7.10(m、4H)、6.81-6.84(m、4H)、6.61-6.62(m、2H)、6.45-6.48(m、1H)、3.78(s、3H)、3.72(3H)。LCMS: 2.462分、473(M⁺)。

10

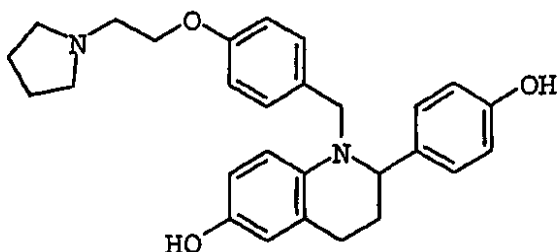
【0055】

実施例10

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-オール

20

【化24】



30

50mL丸底フラスコにて、ジクロロメタン(15mL)に実施例9の化合物を溶解し、1.0M三臭化ホウ素(0.80mL、0.80mmol)を加える。出発物質が存在しなくなるまでLCMSによって追跡する。次いで、メタノールを加えて反応を停止する。次いで、混合物をシリカゲルに予備吸着させ、2回のフラッシュクロマトグラフィー(10-20%メタノール/ジクロロメタン)により分離する。最後にフラッシュクロマトグラフィー(アセトン、20%メタノール/ジクロロメタン)により、第3の精製を行う。次いで、逆相クロマトグラフィーにより、生成物を精製して、TFA塩として16.2mgを得る。部分¹H NMR [CD₃OD(3.30)]: 7.16(d、J=8 Hz、2H)、6.97-7.01(m、2H)、6.94(d、J=8.8 Hz、2H)、6.70(d、J=8.8 Hz、2H)、6.38-6.49(m、3)、4.48-4.52(m、2H)、4.29(t、J=4.8 Hz、2H)、4.02-4.07(m、1H)、3.65-3.77(m、2H)、3.63(t、J=4.8 Hz、2H)、3.15-3.23(m、2H)、2.57-2.62(m、2H)、2.00-2.10(m、3H)、2.10-2.30(m、3)。LCMS: 2.084分、445(M⁺)。

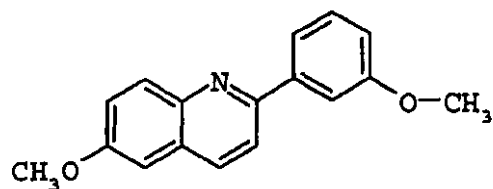
40

【0056】

製造例8

6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-キノリン

【化25】



THF(3 mL)中の6-メトキシキノリン-N-オキシド(175 mg、1.0 mmol)の溶液に、室温にてクロロギ酸メチル(77 μ L、1.0 mmol)を加える。混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、3-メトキシフェニルマグネシウムブロミド(1M溶液2mL、2 mmol)を滴下する。混合物を室温に暖めながら16時間攪拌する。溶媒を減圧除去し、得られる残渣を水および CH_2Cl_2 に分配する。有機相を水および食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサン)により、6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-キノリン(123 mg、46%収率)を得る。

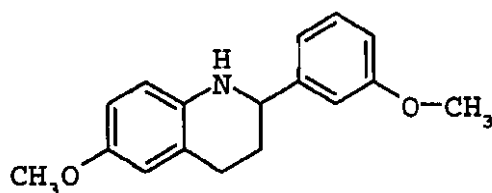
^1H NMR: 3.90(s, 3H)、3.92(s, 3H)、6.97(app.d, 1H)、7.08(s, 2H)、7.38(m, 2H)、7.65(d, 1H)、7.71(app.s, 1H)、7.81(d, 1H)、8.10(m, 2H)。

【0057】

製造例 9

6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

【化26】



EtOH(3 mL)中の6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-キノリン(96 mg、0.36 mmol)の攪拌溶液に、0 $^{\circ}$ Cにて $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (86 mg、0.36 mmol)を加える。反応混合物を30分間攪拌した後、 NaBH_4 (55mg、1.45 mmol)を加える。混合物を室温に暖めながら16時間攪拌する。次いで、追加の NaBH_4 (50 mg)を加え、3時間攪拌を継続する。溶媒を減圧除去し、得られる残渣を水および CH_2Cl_2 に分配する。有機相を水および食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(0-50% EtOAc/ヘキサン)により、6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリンを得る。

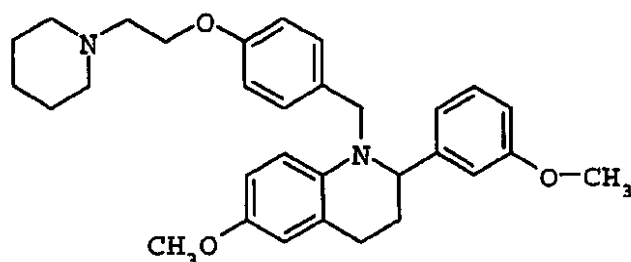
^1H NMR: 1.95(m, 1H)、2.08(m, 1H)、2.71(m, 1H)、2.2.90(m, 2H)、3.7s(s, 3H)、3.81(s, 3H)、4.34(dd, 1H)、6.50(d, 2H)、6.71(m, 2H)、6.81(dd, 1H)、6.95(m, 2H)、7.25(m, 1H)。

【0058】

実施例 11

6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

【化27】



THF(1.5 mL)中の6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-

キノリン(20 mg、0.074 mmol)の溶液に、室温にて1-[2-(4-クロロメチル-フェノキシ)-エチル]-ピペリジン・塩酸塩(PCT Int. Appl. Publ. No. WO 99/19293)(43 mg、0.149 mmol)、次いで、ホスファゼンP1塩基(150 mg)を加える。混合物を60℃にて18時間加熱する。次いで、粗生成物シリカゲルカラムにロードし、0-100% EtOAc/ヘキサンで溶離して、未知の副生成物が混入した6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリンを得る。

部分¹H NMR: 1.44(br.m)、1.63(br.m、4H)、2.51(br.m)、3.72(s、3H)、3.75(s、3H)、4.08(m)、4.58(m)、6.50(d)、6.63(m)、6.73(s)、6.78(d)、6.84(d)、6.88(d)、7.10(d)、7.2~7.3(m)。

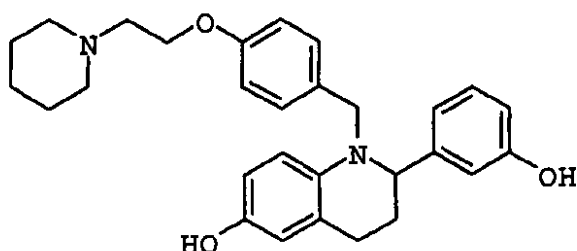
10

【0059】

実施例 12

2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-オール

【化28】



20

CH₂Cl₂中の6-メトキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン(18 mg、0.037 mmol)の溶液に、室温にて、AlCl₃(25 mg)、次いでプロパンチオール(50 μL)を加える。混合物を室温にて3時間攪拌し、次いで、メタノールを加えて反応を停止する。次いで、生成物をシリカゲルカラムにロードし、0-30% MeOH/EtOAcで溶離して、33 mgの生成物を得る。次いで、逆相プレパラティブHPLCによって生成物をさらに精製して、2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-オールのトリフルオロ酢酸塩(9.8 mg、46%収率)を得る。

30

¹H NMR(CD₃OD): 1.50(br.m、1H)、1.80(br.m、3H)、1.92(br.m、2H)、2.08(br.m、1H)、2.22(br.m、1H)、2.58(br.s、2H)、3.03(br.t、2H)、3.5-3.6(m、4H)、4.08(br.d、1H)、4.25(m、2H)、4.50(br.m、2H)、6.40(s、2H)、6.47(s、1H)、6.65(m、3H)、6.90(d、2H)、7.09(t、1H)、7.16(d、2H)。LCMS: 2.17分、m/z = 459(M+H)⁺。

【0060】

生物試験手順

一般的製造手順

ER結合アッセイ

1 ウエル当たり0.025 μCiの³H-エストラジオール(NEN #NET517、118 Ci/mmol、1 mCi/ml)、10 ng/ウエルのERアルファまたはERベータ受容体(PanVera)を用い、50mM Hepes、pH 7.5、1.5mM EDTA、150mM NaCl、10%グリセロール、1mg/ml 卵白アルブミンおよび5mM DTTを含む緩衝液中で競合的結合アッセイを行う。10種類の異なる濃度にて競合化合物を加える。1マイクロモルの17-B エストラジオールの存在下、非特異的結合を決定する。結合反応物(140マイクロリットル)を室温にて4時間インキュベートし、次いで、70マイクロリットルのcold DCC緩衝液を各反応物に加える(DCC緩衝液は、アッセイ緩衝液50ml当たり、0.75gのチャコール(Sigma)および0.25gのデキストラン(Pharmacia)を含む)。プレートをオービタルシェーカーで4℃にて8分間混合する。次いで、プレートを3,000 rpmで4℃にて10分間遠心分離する。混合物の120マイクロリットルのアリコートを用いた別の96ウェルの白色平底プレートに移し、Wallac Optiphase 「Hisafe 3」シンチレーション液175マイクロリッ

50

トルを各ウエルに加える。プレートを密封し、オービタルシェーカーで激しく振とうする。2.5時間のインキュベーションの後、Wallac Microbetaカウンターでプレートを読む。データを用いて、10マイクロモルにおける IC_{50} および阻害%を計算する。 3H -エストラジオールに対する K_d は、ERアルファおよびERベータ受容体に対する飽和結合によって決定される。Cheng - Prusoffの方程式を用いて、化合物に対する IC_{50} 値を K_i に変換し、飽和結合アッセイによって K_d を決定する。

【0061】

イシカワアルカリホスファターゼアッセイ

イシカワヒト子宮内膜腫瘍細胞を、10%ウシ胎児血清(FBS)(V/V)、(Gibco BRL)を補足したMEM(最小必須培地、Earle's塩およびL-グルタミン、Gibco BRL、Gaithersburg、MDを含む)中に維持する。アッセイの一日前に、成長培地を、5%デキストラン・コーテッド・チャコール ストリップト・ウシ胎児血清(DCC-FBS)(Hyclone、Logen、UT)、L-グルタミン(2mM)、MEM ピルビン酸ナトリウム(1 mM)、HEPES(N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'-[2-エタンスルホン酸] 2 mM)すべてGibco BRL製)を補足したアッセイ培地DMEM/F-12(3:1)(ダルベッコ変法イーグル培地：栄養混合物F-12、3:1混合物、フェノールレッド・フリー、Gibco BRL)に変更する。一夜インキュベーションした後、イシカワ細胞を、 Ca^{+2} および Mg^{+2} を含まないダルベッコリン酸緩衝食塩水(1X)(D-PBS)(Gibco BRL)で濯ぎ、0.25%トリプシン/EDTA、フェノールレッドフリー(Gibco BRL)と3分間インキュベーションすることによってトリプシン処理する。細胞をアッセイ培地に再懸濁し、250,000細胞/mlに調整する。100 μ L 中約25,000個の細胞を平底96ウエルマイクロ培養プレート(Costar 3596)に加え、5% CO_2 加湿インキュベーター中、37 $^{\circ}C$ にて24時間インキュベートする。翌日、アッセイ培地にて化合物のシリーズ希釈物を調製する(アッセイにおける最終濃度の6倍にて)。アッセイは、アゴニストおよびアンタゴニストモードの二元モードで行う。アゴニストモードについては、プレートに25マイクロリットル/ウエルのアッセイ培地、次いで25マイクロリットル/ウエルの希釈化合物を入れる(最終濃度の6倍にて)。アンタゴニストモードについては、25マイクロリットル/ウエルの6nM E_2 (- エストラジオール、Sigma、St. Louis、MO)、次いで、25マイクロリットル/ウエルの希釈を入れる(最終濃度の6倍にて)。5% CO_2 加湿インキュベーター中、37 $^{\circ}C$ にてさらに48時間インキュベートした後、ウエルから培地を吸引し、100マイクロリットルの新鮮なアッセイ培地を各マイクロ培養物に加える。化合物のシリーズ希釈物を調製し、前述のように細胞に加える。5% CO_2 加湿インキュベーター中、37 $^{\circ}C$ にてさらに72時間インキュベートした後、培地を除去し、プレートをダルベッコのリン酸緩衝食塩水(1X)(D-PBS)(Gibco BRL)で濯ぐことによりアッセイを停止する。プレートを5分間乾燥し、-70 $^{\circ}C$ にて少なくとも1時間凍結させる。次いで、プレートをフリーザーから取り出し、室温で解凍する。各ウエルに、100マイクロリットルの1-Step(登録商標)PNPP(Pierce Chemical Company、Rockford、IL)を加える。20分間インキュベートした後、プレートを分光光度計で405nmにて読む。データを線形補間にフィットさせて、 EC_{50} (アゴニストモードについて)または IC_{50} (アンタゴニストモードについて)値を誘導する。アゴニストモードについて、各化合物の効力%を、タモキシフェンに対する反応に対して計算する。アンタゴニストモードについて、各化合物の効力%を、 E_2 (1nM)単独に対して計算する。

【0062】

MCF-7増殖アッセイ

MCF-7乳腺ガン細胞(ATCC HTB 22)を、10%ウシ胎児血清(FBS)(V/V)、L-グルタミン(2 mM)、ピルビン酸ナトリウム(1 mM)、HEPES((N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'-[2-エタンスルホン酸]10 mM)、非必須アミノ酸(0.1mM)およびペニシリンストレプトマイシン(1X)を補足したMEM(最小必須培地、フェノールレッドフリー、Gibco BRL)中で維持する。アッセイの7日前に、MCF-7細胞を、10% FBSの代わりに10%デキストラン・コーテッド・チャコール ストリップト・ウシ胎児血清(DCC-FBS)アッセイ培地を補足する以外は維持培地と同じであるアッセイ培地に切り替える。10XトリプシンEDTA(フェノールレッドフリー、Gibco BRL)を用いてMCF-7細胞をフラスコから取り出し、(Ca^{++}/Mg^{++} フリーHB

10

20

30

40

50

SS(フェノールレッドフリー)中1Xに希釈する。細胞を、アッセイ培地中、80,000細胞/mlに調整する。約8,000細胞(100マイクロリットル)を96ウエルのCytostar Tシンチレーションプレート(Amersham)の各ウエルに加え、5% CO₂加湿インキュベーター中、37℃にて24時間インキュベートして、移動した後、細胞を付着させ、平衡化する。アッセイ培地中、最終所望濃度の4倍にて、薬物のシリース希釈物を調製する。薬物希釈物の50マイクロリットルのアリコート(最終アッセイ濃度の4倍にて)を複製ウエルに移し、次いで、アゴニストモードについては50マイクロリットルのアッセイ培地を加え、アンタゴニストモードについては50マイクロリットルの40pMのE2を加えて、最終体積を200マイクロリットルにする。アゴニストプレートのそれぞれについて、基底レベル(培地)および最大刺激レベル(1マイクロモルのE2における)を決定する。アンタゴニストプレートのそれぞれについて、基底レベル(培地)およびE2(10pM)単独コントロールを決定する。5% CO₂加湿インキュベーター中、37℃にてさらに48時間インキュベートした後、0.01 μCiの¹⁴C-チミジン(52 mCi/mmol、50 μCi/μL、Amersham)を含む20マイクロリットルのアッセイ培地を各ウエルに加える。同じインキュベーターにおいてプレートを一夜インキュベートし、次いで、Wallac Microbeta カウンターで計数する。データを平均して、アンタゴニストモードについてIC₅₀および1マイクロモル当りの阻害%を計算する。アゴニストモードについては、EC₅₀および最大E2刺激パーセントおよび最大刺激濃度を計算する。

10

【0063】

表

化合物(実施例番号)	K _i (ERα)	K _i (ERβ)	IC ₅₀ (MCF7)	イシカワEC ₅₀	アゴニスト効力%	IC ₅₀	効力%
1	A*	A	B†	22.9	18		18
2	A	A	B		-5		28
3*	87.8	1155.1	989	239.21	29		17
4	28.9	376.3	618	84.77	44	667	47
7	0.4	4.4	477	219.09	28		17
8	1.3	4.1	532	28.38	31	716	63
10	1.1	4.9	68	33.5	18	553	40
12*	0.6	5.9	385	142.41	29	892	31

20

* Aは、10マイクロモルにおける<50%結合を意味する。

30

† Bは、1マイクロモルにおける<50%阻害を意味する。

^a は、トリフルオロ酢酸(TFA)塩を意味する。

【0064】

一般的ラット調製手順

75日齢(特記しない限り)の雌性スプラグ・ドーリー・ラット(体重200~225g)をCharles River Laboratories(Portage, MI)から入手する。実験動物は、Charles River Laboratoriesにおいて、両方の卵巣切除(OVX)か、または偽手術処置のいずれかを行い、次いで、1週間後に発送される。到着後、実験動物は、1ケージ当り、3または4匹ずつ金属製吊りケージで飼育し、食餌(カルシウム含量約0.5%)および水を1週間自由に摂取させる。室温は、最小相対湿度40%にて22.2 ± 1.7℃に維持する。室内の光周期は、明期12時間および暗期12時間である。

40

投与計画組織採取: 1週間の順化期間の後(したがって、OVXの2週間後)、式(I)の化合物(「F-1」)の毎日の投与を開始する。特記しない限り、1%カルボキシメチルセルロース懸濁液として、または20%シクロデキストリンに溶解して、17β-エチニルエストラジオールまたはF-1を経口投与する。実験動物に4日間毎日投与する。投与計画にしたがって、実験動物の体重を量り、ケタミン:キシラジン(2:1、v:v)混合物で麻酔し、心臓穿刺により血液サンプルを採取する。次いで、CO₂で窒息させることによって実験動物を屠殺する。正中切開により子宮を切除し、湿潤子宮重量を測定する。17β-エチニルエストラジオールをSigma Chemical Co.、St. Louis、MOから入手する。

【0065】

50

心臓血管疾患 / 高脂血症

上記血液サンプルを室温にて2時間凝固させ、3000rpmで10分間遠心分離して血清を得る。Boehringer Mannheim Diagnostics 高性能コレステロールアッセイを用いて血清コレステロールを決定する。要約すると、コレステロールを酸化して、コレスト - 4 - エン - 3 - オンと過酸化水素にする。次いで、過酸化水素を、ペルオキシダーゼの存在下、フェノールおよび4 - アミノフェナゾンと反応させて、500 nmにて分光光度計で読むためのp - キノンイミン色素を製造する。次いで、標準曲線に対してコレステロール濃度を計算する。全アッセイは、Biomek Automated Workstationを用いて自動化される。

【 0 0 6 6 】

子宮好酸球ペルオキシダーゼ (EP0) アッセイ

酵素分析を行うまで、上記の子宮を4 に維持する。次いで、0.005% Triton X - 100を含む50体積の50mM トリス緩衝液 (pH8.0) 中で子宮をホモジナイズする。トリス緩衝液中の0.01% 過酸化水素および10mMの0 - フェニレンジアミン (最終濃度) を加え、450nmにおける吸光度の増加を1分間モニターする。子宮における好酸球が存在すると、化合物のエストロゲン活性が現れる。反応曲線の最初の直線部分にかけて、15秒間隔の最大速度が決定される。

10

【 0 0 6 7 】

骨損失 (骨粗鬆症) テスト手順

前述の一般的調製手順にしたがって、ラット (1つの処置グループ当たり6匹) を45日間毎日処置し、第36日に二酸化炭素窒息によって屠殺する。本明細書に記載するように測定すると最大の骨密度の減少に至るには35日間で十分であることがわかる。完全卵巣切除に関連するエストロゲン欠乏を確認するために、屠殺の時点で子宮を切除し、外来性の組織がない状態で解剖し、液体内容物を排出した後、湿潤重量を測定する。子宮重量は、通常、卵巣切除に回答して約75%減少する。次いで、子宮を10%中性緩衝ホルマリンに入れ、続いて組織学的分析を行う。

20

右大腿骨を摘出し、発生するX線をデジタル化し、末端の骨幹端において画像解析プログラム (NIH image) によって分析する。これらの実験動物からの脛骨の隣接面も定量的コンピュータ断層撮影によって走査する。上記手順にしたがって、20%ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン中のF - Iまたはエチニルエストラジオール (EE₂) をテスト実験動物に経口投与する。F - Iは、エストロゲンまたはプロゲステロンと組み合わせて用いてもよい。

30

【 0 0 6 8 】

子宮線維症テスト手順

テスト1 : 子宮線維症を有する3~20名の女性にF - Iを投与する。投与する化合物の量は、0.1~1000mg/日であり、投与期間は3ヵ月である。子宮線維症における効果を投与期間中および投与停止後3ヶ月まで女性を観察する。

テスト2 : 投与期間が6ヵ月である以外は、テスト1と同じ手順を用いる。

テスト3 : 投与期間が1年である以外は、テスト1と同じ手順を用いる。

テスト4 : 持続性エストロゲン刺激を用いて、性的に成熟した雌性モルモットに平滑筋腫を誘発する。実験動物にエストラジオールを1週間に3~5回、2ヶ月間または腫瘍が発生するまで投与する。F - Iまたはビヒクルを3~16週間毎日投与し、次いで、実験動物を屠殺し、子宮を採取し、腫瘍の緩解について分析する。

40

テスト5 : ヒト平滑筋腫からの組織を、性的に成熟した去勢された雌性ヌードマウスの腹腔および / または子宮筋層に移植する。外因性エストロゲンを与えて、外植された組織の成長を誘発する。場合によっては、採取した腫瘍細胞を移植前にインビトロで培養する。F - Iまたはビヒクルの処置を胃洗浄によって、3~16週間毎日行い、移植片を除去し、成長または退行を測定する。屠殺時に、子宮を採取して、臓器の状態を評価する。

テスト6 : ヒト子宮線維腫からの組織を採取し、インビトロにて、初代非形質転換培養物として維持する。外科的試料片を、滅菌メッシュまたは篩を介して押し付けるか、または別法として周囲の組織から離して細かく切って、単細胞懸濁物を作成する。細胞を、10%

50

血清および抗生物質を含む培地に維持する。エストロゲンの存在下または不在下における成長速度を決定する。細胞を補体成分C3を産生する能力ならびに成長因子および成長ホルモンに対する反応についてアッセイする。インビトロにおいて、培養物をプロゲスチン、GnRH、F - Iおよびビヒクル処置後の増殖性反応について評価する。重要な細胞の特徴がインビトロで維持されるかどうかを決定するために、ステロイドホルモン受容体のレベルを週一回評価する。5 ~ 25人の患者からの組織を使用する。

テスト7 : Fuchs - Youngら、「Inhibition of Estrogen - Stimulated Growth of Uterine Leiomyomas by Selective Estrogen Receptor Modulators」、Mol. Car., 17(3):151 - 159(1996) (これは全体を参考文献として本発明に援用される) の記載にしたがって、平滑筋腫誘発ELT細胞系のエストロゲン刺激性増殖を阻害するF - Iの能力を測定する。

10

【0069】

子宮内膜症テスト手順

テスト1 : 12 ~ 13匹の成体CD系雌性ラットをテスト動物として用いる。動物を数の等しい3つのグループに分割する。すべての動物の発情周期をモニターする。発情前期の当日に、各雌性動物に外科手術を行う。各グループの雌性動物の左の子宮角を切除し、小四角片に切断し、該四角片を腸間膜血流に隣接した種々の部位にゆるく縫合する。さらに、グループ2の雌性動物の卵巣を切除する。外科手術の翌日から、グループ1および2の動物には水の腹腔内注入を14日間行い、グループ3の動物には1.0 mg / 体重kgのF - Iの腹腔内注入を14日間行う。14日間の処置後、各雌性動物を屠殺し、適用できる子宮内膜外植片、副腎、残っている子宮および卵巣を切除し、組織学的検査用に調製する。卵巣および副腎を秤量する。

20

テスト2 : 12 ~ 13匹の成体CD系雌性ラットをテスト動物として用いる。動物を数の等しい2つのグループに分割する。すべての動物の発情周期をモニターする。発情前期の当日に、各雌性動物に外科手術を行う。各グループの雌性動物の左の子宮角を切除し、小四角片に切断し、該四角片を腸間膜血流に隣接した種々の部位にゆるく縫合する。外科手術の約50日後に、グループ1の動物には水の腹腔内注入を21日間行い、グループ2の動物には1.0 mg / 体重kgのF - Iの腹腔内注入を同じ継続期間行う。21日間の処置後、各雌性動物を屠殺し、適用できる子宮内膜外植片および副腎を切除し、秤量する。外植片を成長の指標として測定する。発情周期をモニターする。

テスト3 : 子宮内膜組織のオートグラフを用いて、ラットおよび/またはウサギに子宮内膜症を誘発する。生殖的成熟度にある雌性動物の両側卵巣摘出を行い、エストロゲンを外来的に与えて、ホルモンを特定の一定レベルにする。自家移植した子宮内膜組織を5 ~ 150匹の動物の腹膜に移植し、エストロゲンを与えて、外植組織の成長を引き起こす。毎日の胃洗浄を3 ~ 16週間行うことによって、本発明化合物の処置を行い、移植片を除去し、成長または退化を測定する。屠殺時に、そのままの子宮角を採取して、子宮内膜の状態を評価する。

30

テスト4 : ヒト子宮内膜損傷からの組織を性的に成熟し、去勢した雌性ヌードマウスに移植する。外因性エストロゲンを与えて、外植組織の成長を引き起こす。移植前に、採取した子宮内膜細胞をインビトロで培養する場合もある。毎日の胃洗浄を3 ~ 16週間行うことによって、F - Iの処置を行い、移植片を除去し、成長または退化を測定する。屠殺時に、そのままの子宮を採取して、そのままの子宮内膜の状態を評価する。

40

テスト5 : ヒト子宮内膜損傷からの組織を採取し、インビトロにて、初代非形質転換培養物として維持する。外科的試験片を滅菌メッシュまたは篩を介して押し付けるか、または別法として、周囲の組織から離して細かく切って、単細胞懸濁物を作成する。細胞を、10%血清および抗生物質を含む培地に維持する。エストロゲンの存在または不在下における成長速度を決定する。補体成分C3を産生する能力ならびに成長因子および成長ホルモンに対する反応について細胞をアッセイする。インビトロにおいて、培養物をプロゲスチン、GnRH、F - Iおよびビヒクル処置後の増殖性反応について評価する。重要な細胞の特徴がインビトロで維持されるかどうかを決定するために、ステロイドホルモン受容体のレベルを週一回評価する。5 ~ 25人の患者からの組織を使用する。

50

【 0 0 7 0 】

エストロゲンとの併用による式(I)の化合物の使用

閉経期前後および閉経後の女性は、たとえば、体のほてりなどの内因性エストロゲンの循環の減少に関連するマイナスの影響に対抗するために、ホルモン置換療法(HRT)を受けることが多い。しかし、HRTには、子宮および乳ガンといったような特定のガンの危険率の増加が伴っている。F - IをHRTに併用して用いるとこれらの危険を抑制することができる。

【 0 0 7 1 】

乳ガンの予防

本発明はまた、新たに乳ガンを発症する危険性があるレシピエントへのF - Iの投与に関する。本明細書で用いる用語「新た(de novo)」は、まず第一に、正常乳腺細胞がガン細胞または悪性細胞に形質転換または変態することの欠如を意味する。このような形質転換は、進化の過程を介して同じまたは娘細胞における段階において起こるか、または単一の極めて重要なイベントにおいて起こる。この新たな過程は、変態、コロニー形成またはすでに形質転換したかまたは悪性の細胞の初代腫瘍部位から新しい位置への拡散とは対照的である。

乳ガンを発症する特別な危険性のない個人とは、新たな乳ガンを発症するかもしれない、正常な危険率以上の該疾患の可能性の徴候あるいは疑いがなく、かつ該疾患に罹っているという診断をかつて受けたことがない者である。乳ガンの発症の一因となる最も大きな危険因子は、該疾患に罹患することの個人歴、またはたとえその存在の徴候がない緩和状態であるとしても、該疾患の早期の発生である。もう1つの危険因子は、該疾患の家族歴である。

発ガン物質N - ニトロソ - N - メチルウレアの投与によるラットにおける乳腺腫瘍の誘発は、乳ガンの研究にとって広く受け入れられている動物モデルであり、化学防御剤の効果を分析するのに適していることがわかっている。

【 0 0 7 2 】

2つの別の実験において、55日齢の雌性スプラッグ - ドーリーラットに、種々の量のF - I、(Z) - 2 - [4 - (1,2 - ジフェニル - 1 - プテニル)フェノキシ] - N,N - ジメチルエタンアミン塩基(タモキシフェン塩基)またはコントロールを混合した食餌を自由に与える前に、1週間に50 mg / 体重kgのN - ニトロソ - N - メチルウレアの静脈内(実験1)または腹腔内(実験1)投与を行う。

実験1において、60 mg/kgの食餌および20 mg/kgの食餌の食餌投与量は、テスト動物にとって、およそ3および1 mg/体重kgに匹敵する投与量に相当する。

実験2において、20、6、2および0.6 mg/kgの食餌の食餌投与量は、テスト動物にとって、およそ1、0.3、0.1および0.03 mg/体重kgに匹敵する投与量に相当する。

毒性の徴候についてラットを観察し、週に一度秤量し、腫瘍形成を触診する。13週後(実験1)または18週後(実験2)にラットを屠殺し、腫瘍を確認し、検死解剖にて秤量する。

【 0 0 7 3 】

治療的使用方法および用量

本発明はまた、式(I)の化合物を用いる前述の方法を含み、必要に応じて、患者に有効量のエストロゲンまたはプロゲステンを投与することを含む、エストロゲン欠乏に関連する疾患の抑制方法および内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患の抑制方法を提供する。患者は、本発明化合物が望ましくないエストロゲンおよびプロゲステンの副作用を抑制しながら、各医薬的作用剤の利点を受けるので、これらの処置は、骨粗鬆症の治療および血清コレステロールの低下に特に有用である。下記のいずれの閉経後テストにおいても、これらの併用処置の活性は、併用処置が女性における閉経後の症状を軽減するのに有用であることを示す。

【 0 0 7 4 】

種々の形態のエストロゲンおよびプロゲステンが市販されている。エストロゲンベースの

10

20

30

40

50

作用薬として、たとえば、エチニルエストロゲン(0.01~0.03 mg/日)、メストラノール(0.05~0.15 mg/日)およびプレマリン(登録商標)(Wyeth - Ayerst; 0.3~2.5 mg/日)などの結合型エストロゲン性ホルモンが挙げられる。プロゲスチンベースの作用薬としては、たとえば、プロベラ(登録商標)(Upjohn; 2.5~10 mg/日)などのメドロキシプロゲステロン、ノルエチルノドレル(1.0~10.0 mg/日)およびノルエチンドロン(0.5~2.0 mg/日)が挙げられる。好ましいエストロゲンベース化合物は、プレマリン(登録商標)であり、ノルエチルノドレルおよびノルエチンドロンが、好ましいプロゲスチンベース作用薬である。

【0075】

エストロゲンおよびプロゲスチンベース作用薬それぞれの投与方法は、当業界で公知のものに一致する。本発明方法の大部分について、式(I)の化合物が、毎日1~3回、継続的に投与される。しかし、周期的治療は、子宮内膜症の治療には特に有用であるが、あるいは疾患の痛みの発作が起きている間に急性手段として用いてもよい。再狭窄の場合、治療は、血管形成術などの医療処置後の短い(1~6ヶ月)の間隔に限定される。

10

【0076】

本明細書で用いる用語「患者」は、エストロゲン欠乏に関連する疾患を抑制することを必要とするか、あるいは内因性エストロゲンに対する異常な生理反応に関連する疾患を抑制することを必要とする温血動物または哺乳動物を意味する。当然のことながら、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスターおよびヒトなどの霊長類が、該用語の意味の範囲内にある患者の例である。好ましい患者は、ヒトである。最も好ましい患者は、閉経後の人間の女性である。

20

【0077】

本明細書で用いる用語「抑制する」は、予防、制止、抑止および進行もしくは重篤度の遅延化、停止または逆行ならびに食い止めおよび/または存在する特徴の治療といったような、その一般的に容認された意味を含むように定義される。本発明方法は、必要に応じて、医療的治療および/または予防的治療の両方を含む。

【0078】

用語「エストロゲン欠乏」は、最適レベルのエストロゲンが欠けている状態を含意することを意味する。このレベルは、組織の機能に応じて、組織により異なる。したがって、エストロゲン欠乏が、エストロゲンの完全欠乏である場合もあり、また欠乏が、適切な組織機能にとってエストロゲンレベルが低すぎることを意味する場合もある。他の状態も原因となりうるが、人間の女性において、エストロゲン欠乏の2つの最も一般的な原因は閉経および卵巣切除である。エストロゲン欠乏は、骨粗鬆症ならびに高脂血症、大動脈の平滑筋細胞の増殖(再狭窄)、一酸化窒素の生成の減少(高血圧症)および酵素PAI-1(プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1)の生成の減少、すなわち血栓症などの心臓血管における影響といったような身体状態をもたらす。

30

【0079】

尿失禁、膣の乾燥、自己免疫疾患の発生の増加および肌の張りの喪失などの閉経に関連する他の病変の軽減化または改善もまた、式(I)の化合物の投与によって達成される。

閉経後のエストロゲン欠乏に関連する身体状態の治療における有用性に加えて、本発明化合物はまた、閉経前および後の両方において、組織における内因性エストロゲンに対する不適当な反応に関連する疾患状態の治療に有用である。

40

組織における内因性エストロゲンに対する異常な細胞反応に関連する病的状態の1つの例は、エストロゲン依存性乳ガンである。エストロゲン依存性乳房腫瘍細胞は、エストロゲンの存在下に増殖し、この疾患の治療は、これらの細胞におけるエストロゲンのすべての活動を停止させることであった。

もう1つのエストロゲン依存性病変は、子宮線維症(子宮筋腫)である。本質的に、子宮線維症は、子宮壁において線維性組織の蓄積がある身体状態である。この状態は、女性の月経困難症および不妊症の原因である。この状態の正確な原因はよくわかっていないが、証拠によって、それが、エストロゲンに対する線維性組織の不適切な反応であることが示唆される。子宮線維症の最も一般的な治療は、費用もかかり、腹部癒着の形成や感染などの

50

面倒な事態の原因となることもある外科的処置である。

【0080】

この範疇に入るさらに別の疾患は、激しい痛み、子宮内膜または腹腔への出血を伴い、しばしば、不妊症をもたらす重篤な月経困難症の状態である子宮内膜症である。この状態の症状の原因は、ホルモンコントロールに対して不適切に反応する、不適切な組織に位置する異所性の子宮内膜成長であると思われる。

本明細書で用いる用語「治療有効量」は、本明細書に記載した種々の病的状態の症状を軽減することができる本発明化合物の量を意味する。本発明にしたがって投与される化合物の特定の用量は、もちろん、たとえば、投与される化合物、投与経路、患者の生命状態および治療される病変状態などの事例を取り巻く特定の状況によって決定される。本発明化合物のヒトに対する代表的な一日用量は、非毒性用量レベルである約1 mg～約600 mg/日である。好ましい一日用量は、一般に、約15 mg～約300 mg/日である。最も好ましい用量範囲は、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mgおよび100 mgであり、一日1～3回投与する。

10

【0081】

本発明化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内といったような種々の経路で投与することができる。これらの化合物は、投与前に製剤されるのが好ましく、その選択は、主治医によって決定される。したがって、本発明の別の態様は、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩、必要に応じて、エストロゲンまたはプロゲスチンおよび医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物である。

20

このような製剤中の有効成分の総量は、製剤の0.1重量%～99.9重量%である。「医薬的に許容しうる」とは、担体、希釈剤、賦形剤および塩が、他の製剤成分それぞれの作用に影響を及ぼしてはならず、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

【0082】

本発明の医薬製剤は、周知であって容易に入手しうる成分を用い、当業界で公知の手順によって製造することができる。たとえば、式(I)の化合物をエストロゲンまたはプロゲスチン化合物と共に、あるいは無しで、通例の賦形剤、希釈剤または担体と製剤することができ、錠剤、カプセル剤、懸濁液剤、散剤などの剤形にすることができる。このような製剤に適した賦形剤、希釈剤および担体の例として、以下のものが挙げられる：デンプン、糖類、マンニトールおよびシリカ誘導体などの充填剤および増量剤；カルボキシメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチンおよびポリビニルピロリドンなどの結合剤；グリセロールなどの保湿剤；炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールなどの界面活性剤；カオリンおよびベントナイトなどの吸着性担体；およびタルク、ステアリン酸カルシウムならびにマグネシウムおよび固体ポリエチルグリコールなどの滑沢剤。

30

【0083】

本発明化合物は、簡便な経口投与用のエリキシル剤または液剤として、またはたとえば、筋肉内、皮下または静脈内経路などの非経口投与に適した液剤としても製剤することができる。さらに、本発明化合物は、徐放性剤形などとしての製剤に適している。該製剤は、それらが、有効成分を単独で、または好ましくは特定の生理的位置において、あるいは、一定の時間をおいて放出するように構築することができる。コーティング、包膜および保護マトリックスは、たとえばポリマー物質またはワックスから製造することができる。式(I)の化合物は、一般に、単独または本発明の医薬的作用剤と併用して、慣例の製剤において投与される。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094788 A1(51) International Patent Classification: C07D 215/20,
A61K 31/47, A61P 5/50

(21) International Application Number: PCT/US02/11878

(22) International Filing Date: 9 May 2002 (09.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/292,704 22 May 2001 (22.05.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): **WALLACE, Owen, Brendan** [US/US]; 4341 Chase Circle, Zionsville, IN 46077 (US).(74) Agents: **BOUDREAUX, William, R.** et al.; Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE, DK (utility model), EE, ES, FI (utility model), FR, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD,

SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

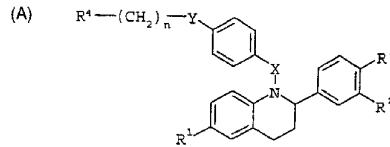
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW; ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW; ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: 2-SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES AND DERIVATIVES THEREOF; COMPOSITIONS AND METHODS

WO 02/094788 A1



endogenous estrogen.

(I)

(57) Abstract: The current invention provides novel 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ols and derivatives thereof of the formula (I) (A); pharmaceutical compositions thereof, optionally in combination with estrogen or progestin; methods for inhibiting a disease associated with estrogen deprivation; and methods for inhibiting a disease associated with an aberrant physiological response to

WO 02/094788 A1 

GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NF, SN, TD, TG) For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:
— with international search report

WO 02/094788

PCT/US02/11878

2-SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES AND DERIVATIVES
THEREOF, COMPOSITIONS AND METHODS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The present invention relates to 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines and derivatives thereof, compositions containing those compounds, their use as selective estrogen receptor modulators, and their use in inhibiting bone loss, cardiovascular disease, and breast and uterine carcinoma.

Menopause, the transition in women from the reproductive to the non-
10 reproductive stage of life, is characterized by the cessation of menstruation and occurs at an average age of fifty years. The postmenopausal state is characterized by changes in the levels of circulating sex hormones, the most dramatic of which is the reduction in plasma levels of 17 β -estradiol to less than ten percent of premenopausal values. Clinical and epidemiological studies have shown that the postmenopausal state is an important risk
15 factor for a number of chronic disorders, notably osteoporosis and cardiovascular disease. In view of the fact that the current life span of women is about eighty years, women spend approximately one-third of their lives in the postmenopausal state. This means that the potential for chronic effects of the postmenopausal state on women's health is greater today than at the turn of the century when life expectancy was considerably shorter.

20 Osteoporosis describes a group of diseases which are characterized by the net loss of bone mass per unit volume. The consequence of this loss of bone mass and resulting bone fracture is the failure of the skeleton to provide adequate structural support for the body. The most vulnerable bone tissue to the effects of postmenopausal osteoporosis is the trabecular bone. This tissue is often referred to as spongy or cancellous bone and is
25 particularly concentrated near the ends of the bone (near the joints) and in the vertebrae of the spine. The trabecular tissue is characterized by small osteoid structures which inter-connect with each other, as well as the more solid and dense cortical tissue which makes up the outer surface and central shaft of the bone. This inter-connected network of trabeculae gives lateral support to the outer cortical structure and is critical to the
30 biomechanical strength of the overall structure.

Following the cessation of menses, most women lose from about 20% to about 60% of the bone mass in the trabecular compartment of the bone within 3 to 6 years. This

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-2-

rapid loss is generally associated with an increase of bone resorption and formation. However, the resorptive cycle is more dominant and the result is a net loss of bone mass.

In postmenopausal osteoporosis, it is primarily the net resorption and loss of the trabeculae which leads to the failure and fracture of bone. In light of the loss of the trabeculae in postmenopausal women, it is not surprising that the most common fractures are those associated with bones which are highly dependent on trabecular support, for example the vertebrae, the neck, and the weight bearing bones such as the femur and the fore-arm. Indeed, hip fracture, collics fractures, and vertebral crush fractures are hallmarks of postmenopausal osteoporosis.

There are an estimated 25 million women in the United States alone who are afflicted with this disease. The results of osteoporosis are personally harmful and also account for a large economic loss due its chronicity and the need for extensive and long term support (hospitalization and nursing home care). This is especially true in more elderly patients. Additionally, although osteoporosis is not generally thought of as a life threatening condition, a 20% to 30% mortality rate is related with hip fractures in elderly women. A large percentage of this mortality rate can be directly associated with postmenopausal osteoporosis.

Cardiovascular disease is the leading cause of death among women. Compared to men, premenopausal women are relatively protected from cardiovascular disease; however, this protection is gradually lost following menopause. The nature of estrogen's ability to regulate serum lipids is not well understood, but evidence indicates that estrogen can up-regulate the low density lipid (LDL) receptors in the liver which act to remove excess cholesterol. Additionally, estrogen appears to have some effect on the biosynthesis of cholesterol, and other beneficial effects on cardiovascular health.

At the present time, one generally accepted method for treatment of disorders resulting in the postmenopausal state from the decline in estrogen levels is estrogen replacement therapy. The therapy may take the form of administering estrogen alone in so-called unopposed estrogen replacement therapy (ERT) or in the form of coadministering estrogen and progestin in a so-called hormonal replacement therapy (HRT) regimen. There are, however, major liabilities associated with chronic administration of estrogen in postmenopausal women having to do with adverse effects on the breast and uterus. Women on ERT develop endometrial cancer at rates three to six

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-3-

times higher than nonusers after three to six years of use; after ten years of ERT, the risk ratio increases to tenfold.

To combat these deleterious effect of ERT, the coadministration of progestin along with estrogen in a combined hormonal replacement therapy (HRT) is employed, since progestin acts to limit uterine stimulation and thus reduce the risk of uterine cancer.

Because of these known and suspected or feared liabilities of estrogen therapy, prescription of and patient compliance with chronic estrogen replacement therapy has been poor. It has been estimated that, in the United States among postmenopausal women for whom ERT or HRT has been prescribed, fewer than forty percent continue therapy beyond one year.

As a consequence, there is a need for the development of postmenopausal therapy agents which possess the ideal pharmacological profile: for example agents which produce the beneficial effects of estrogen upon skeletal tissue and the cardiovascular system without producing the adverse effects of estrogen upon the breast and the uterus. Agents possessing such an estrogen profile would reverse the effects of estrogen deficiency in certain tissues while at the same time bypassing or failing to act in tissues in which estrogen produces adverse effects. The term selective estrogen receptor modulators or "SERMs" has been applied such compounds which possess this tissue selective profile. SERMs are defined as compounds producing estrogen agonism in one or more desired target tissues such as bone, liver, etc., together with estrogen antagonism and/or minimal (i. e. clinically insignificant) agonism in reproductive tissues such as the breast or uterus.

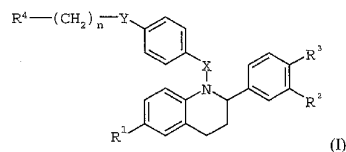
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-4-

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of the formula



5

wherein

R¹ is -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), or -OSO₂(C₂-C₆ alkyl);

10 R² and R³ are each independently -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) or halo;

R⁴ is 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morpholino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, or 1-hexamethyleneimino;

n is 1, 2 or 3;

15 X is -C(O)- or -CH₂-; and

Y is -O-, -S-, -NH-, -NMe-, or -CH₂-;

or an enantiomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 In a second embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), alone or in combination with estrogen or progestin, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 In a further embodiment, the present invention provides medical methods of employing compounds of the present invention, for alleviating symptoms of estrogen deprivation, including bone loss, for example, osteoporosis; cardiovascular disease, for example hypertension, thrombosis and lowering serum cholesterol.

In an alternative embodiment of the medical method of the present invention, the compounds of the present invention are employed in the treatment of disease conditions

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-5-

associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen including uterine fibroid disease or uterine fibrosis, endometriosis, and estrogen dependent cancers.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 General terms used in the description of compounds herein described bear their usual meanings. For example, "C₁-C₆ alkyl" refers to straight or branched aliphatic chains of 1 to 6 carbon atoms including moieties such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, n-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, and the like. Likewise, "C₁-C₄ alkyl" refers to straight or branched aliphatic chains of 1 to 4 carbon atoms including moieties
10 such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, n-butyl, and the like. Similarly, the term "C₁-C₄ alkoxy" represents a C₁-C₄ alkyl group attached through an oxygen molecule and include moieties such as, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, and the like.

The term "NMe" refers to methylamino.

15 The term "halo" refers to bromo, chloro, fluoro and iodo.

As used herein, the term "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable. The three-dimensional structures are called configurations. As used herein, the term "enantiomer" refers to two stereoisomers whose molecules are
20 nonsuperimposable mirror images of one another. The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached. As used herein, the term "diastereomers" refers to stereoisomers which are not enantiomers. In addition, two diastereomers which have a different configuration at only one chiral center are referred to herein as "epimers". The terms "racemate", "racemic mixture" or "racemic modification" refer to a mixture of equal parts of enantiomers.

The term "enantiomeric enrichment" as used herein refers to the increase in the amount of one enantiomer as compared to the other. A convenient method of expressing the enantiomeric enrichment achieved is the concept of enantiomeric excess, or "ee", which is found using the following equation:

30
$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-6-

wherein E^1 is the amount of the first enantiomer and E^2 is the amount of the second enantiomer. Thus, if the initial ratio of the two enantiomers is 50:50, such as is present in a racemic mixture, and an enantiomeric enrichment sufficient to produce a final ratio of 70:30 is achieved, the ee with respect to the first enantiomer is 40%. However, if the final ratio is 90:10, the ee with respect to the first enantiomer is 80%. An ee of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column. Choice of the appropriate chiral column, eluent and conditions necessary to effect separation of the enantiomeric pair is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. In addition, the specific stereoisomers and enantiomers of compounds of formula I can be prepared by one of ordinary skill in the art utilizing well known techniques and processes, such as those disclosed by J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-838448, published April 29, 1998. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography.

Some of the compounds of the present invention have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral centers, the compounds of the present invention occur as racemates, mixtures of enantiomers and as individual enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, and diastereomers are within the scope of the present invention.


The terms "R" and "S" are used herein as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term "R" (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term "S" (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon their atomic number (in order of decreasing atomic number). A partial list of priorities and a


WO 02/094788


PCT/US02/11878

-7-

discussion of stereochemistry is contained in "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) at pages 103-120.

The designation "  " refers to a bond that protrudes forward out of the plane of the page.

5 The designation "  " refers to a bond that protrudes backward out of the plane of the page.

The designation "  " refers to a bond wherein the stereochemistry is not defined.

As used herein, the term "estrogen" includes steroidal compounds having
10 estrogenic activity such as, for example, 17 β -estradiol, estrone, conjugated estrogen (Premarin[®]), equine estrogen 17 α -ethynyl estradiol, and the like. As used herein, the term "progestin" includes compounds having progestational activity such as, for example, progesterone, norethynodrel, norgestrel, megestrol acetate, norethindrone, and the like.

Preferred compounds of this invention include compounds of formula I wherein Y
15 is -O-.

Certain R³ and R⁴ groups also demonstrate preferable characteristics. For example, those compounds of formula I wherein R⁴ is 1-pyrrolidinyl, 1-hexamethyleneimino, or 1-piperidinyl are preferred. A further preferred subgroup of the preferred 1-pyrrolidinyl, 1-hexamethyleneimino, or 1-piperidinyl compounds include
20 those compounds wherein R¹, R², and R³ are each independently -H, -OH or -OCH₃.

Particularly preferred compounds of formula I include those having all of the aforementioned limitations, that is, compounds wherein Y is -O-; R¹, R², and R³ are each independently -H, -OH, or -OCH₃, particularly wherein R¹ and R² are -OH and R³ is -H or wherein R¹ and R³ are -OH and R² is -H; and R⁴ is 1-pyrrolidinyl or 1-piperidinyl.

25 Although the free-base or acid forms of formula I compounds can be used in the methods of the present invention, it is preferred to prepare and use a pharmaceutically acceptable salt form. Thus, the compounds used in the methods of this invention form pharmaceutically acceptable acid or base addition salts with a wide variety of organic and inorganic acids and bases, and include the physiologically acceptable salts which are often
30 used in pharmaceutical chemistry. Such salts are also part of this invention. Typical inorganic acids used to form such salts include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, hypophosphoric, and the like. Salts derived from organic

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-8-

acids, such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl substituted alkanic acids, hydroxyalkanoic and hydroxyalkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, may also be used. Such pharmaceutically acceptable salts thus include acetate, phenylacetate, trifluoroacetate, acrylate, ascorbate, benzoate, chlorobenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, o-acetoxybenzoate, naphthalene-2-benzoate, bromide, isobutyrate, phenylbutyrate, b-hydroxybutyrate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,4-dioate, caprate, caprylate, chloride, cinnamate, citrate, formate, fumarate, glycollate, heptanoate, hippurate, lactate, malate, maleate, hydroxymaleate, malonate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, nitrate, oxalate, phthalate, terephthalate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, propionate, phenylpropionate, salicylate, sebacate, succinate, suberate, sulfate, bisulfate, pyrosulfate, sulfite, bisulfite, sulfonate, benzenesulfonate, p-bromophenylsulfonate, chlorobenzenesulfonate, ethanesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate, methanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, p-toluenesulfonate, xylenesulfonate, tartarate, and the like. Preferred salts are the hydrochloride and oxalate salts.

Typical bases used to form pharmaceutically acceptable addition salts would be inorganic bases, such as, sodium hydroxide, potassium hydroxide, alkali carbonates or bicarbonates, calcium carbonate, magnesium carbonate, and the like. Additionally, organic bases may be utilized to form addition salts, e.g., alkyl amines, such as, triethylamine, dimethylamine, i-propylamine, and the like.

The pharmaceutically acceptable acid or base addition salts are typically formed by reacting a compound of formula I with an equimolar or excess amount of acid or base. The reactants are generally combined in a mutual solvent such as diethyl ether or ethyl acetate. The salt normally precipitates out of solution within about one hour to 10 days and can be isolated by filtration or the solvent can be stripped off by conventional means.

Specific examples of compounds contemplated as falling within the scope of the present invention include, but are not limited to the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

[6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-9-

- (6-methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 5 (6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 6-methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 6-methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 10 2-(4-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol;
 2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol;
 6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 15 6-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline; and
 2-(3-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol; and
 20 2-(4-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol.

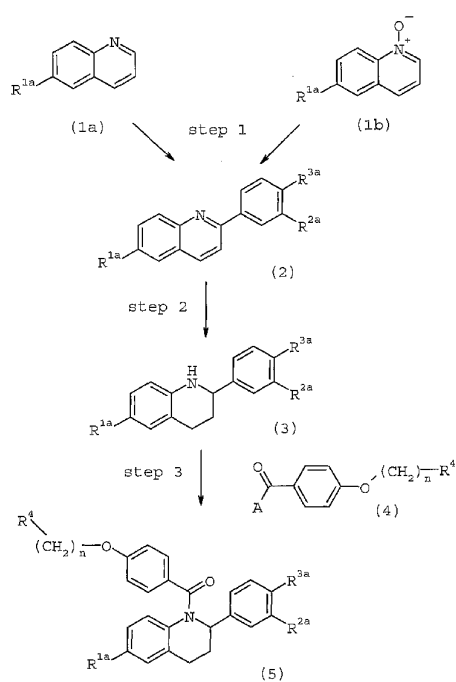
- The compounds of formula (I) can be prepared by utilizing procedures and techniques well known and appreciated by one of ordinary skill in the art. A general synthetic scheme for preparing compounds of formula (I) wherein X is -C(O)- and Y is -
 25 O- is set forth in Scheme A, wherein all substituents, unless otherwise indicated, are previously defined.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-10-

SCHEME A



In Scheme A, R^{1a}, R^{2a}, and R^{3a} are each independently -H, -OH, or -OPg, where
 5 Pg is a hydroxy protecting group; and A is a suitable activating group defined more fully below. In compounds of formula (1a), (1b), (2), (3), et seq., the Pg protecting groups R^{1a}, R^{2a}, and R^{3a} are phenolic protecting groups of the type taught by T. Greene, et al. in Chapter 3 of "Protective Groups in Organic Synthesis," Second Edition, John Wiley &

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-11-

Sons, Inc., New York, 1991, pp.143-170. The preferred protecting groups are alkyl ether groups, with methyl being particularly preferred.

In Scheme A, step 1, the 2-phenylquinoline of formula (2) may be prepared by either reacting R^{1a}-substituted quinoline of formula (1a) with a R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl lithium or R^{1a}-substituted quinoline-N-oxide (1b) with a R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl magnesium halide under Grignard conditions. The Grignard reaction and the reactions using organolithium compounds are of the type taught by Gilman et al., *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2017 (1946); Gilman and Gainer, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 887 (1947); and Comins, D.L., Brown, J.D., *Tetrahedron Lett.* 27, 4549 (1986).

For example, the R^{1a}-substituted quinoline-N-oxide (1b) is reacted with methyl chloroformate at a temperature range of from about -90°C to about -50°C, more preferably about -78°C. The reaction is typically conducted under anhydrous conditions in a suitable aprotic organic solvent such as anhydrous tetrahydrofuran. The R^{1a}-substituted quinoline-N-oxide (1b) and the methyl chloroformate are preferably present in the reaction zone in an approximately equimolar quantity. A slight excess of either reactant is not detrimental to the reaction. The reaction is allowed to proceed for a period of time ranging from about 20 minutes to about 5 hours. A substantially equimolar amount of R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl magnesium halide is then added. The reaction is then quenched with a proton source such as, for example, sodium bicarbonate or methanol. The solvent is removed and the resulting mixture is extracted, concentrated and purified according to techniques well known in the art.

Appropriate R^{1a}-substituted quinolines of formula (1a) and appropriate R^{1a}-substituted quinoline-N-oxides (1b) are commercially available or are prepared by techniques and procedures well known in the art.

Further, appropriate R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl lithiums and R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl magnesium halides are commercially available or prepared by techniques well known in the art. For example, a solution of the appropriate R^{2a}, R^{3a}-substituted phenyl is reacted with an organolithium compound such as n-butyllithium or t-butyllithium, more preferably t-butyllithium, for a period of time ranging from about 5 minutes to about 30 minutes and more preferably about 15 minutes; at a temperature range of from about -90°C to about -50°C, more preferably about -78°C. The organolithium compound will be present in the quantity of from about 1.0 to 1.1 equivalents for every mole of R^{2a}, R^{3a}-

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-12-

substituted phenyl utilized, and more preferably will be present in an approximately equimolar quantity. The reaction is typically conducted under anhydrous conditions in a suitable aprotic organic solvent such as tetrahydrofuran.

In Scheme A, step 2, the 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (3) is prepared by reducing 2-phenylquinoline of formula (2). For example, 2-phenylquinoline of formula (2) is dissolved in a suitable alcoholic solvent, such as absolute ethanol. Sodium metal is then added and the reaction is allowed to cool to room temperature. The reaction mixture may then be diluted with water and extracted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, ethyl acetate, or chloroform. The combined extracts may then be washed with water and brine, the organic layer is separated and dried and the solvent is evaporated in vacuo to provide the 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (3) which may be used without further purification.

Alternatively, reduction of 2-phenylquinoline of formula (2) may be attained using sodium borohydride in ethanol with nickel chloride catalyst, in a method analogously described by Nose and Kudo, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 1529 (1988).

In Scheme A, step 3, the 1,2-disubstituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (5) may be prepared by amidating the 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (3) with the substituted benzoyl derivative of compound (4).

For example, 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (3) is reacted with 1 to 1.1 molar equivalents of an appropriate acid derivative of structure (4) as its halide, anhydride, or mixed anhydride. The reaction is carried out in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, dichloromethane, acetone, ethyl acetate, toluene, or diethyl ether. The reaction is carried out in the presence of a base, such as N-methylmorpholine, sodium carbonate, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, potassium carbonate or sodium bicarbonate. The reaction is generally carried out at temperatures of from -78°C to ambient temperature. Generally, the reactions require 1 to 24 hours. The product (5) can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Appropriate compounds of formula (4) can be prepared as described herein from its appropriate benzoic acid derivative as set forth analogously in U.S. Pat. No. 5,962,475, the disclosure of which is hereby incorporated by reference. Appropriate benzoic acid derivatives of compounds of formula (4) are set forth in U.S. Pat. No. 4,418,068, U.S. Pat.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-13-

No. 5,631,369, and U.S. Pat. No. 5,852,193, the disclosures of which are hereby incorporated by reference.

In compounds of formula (4), the activating group, A, is selected from groups well known in the art to activate acids for the purposes of carrying out amidation reactions and
5 include acid halides such as the fluoride, chloride and bromide; mixed acid anhydrides with C₁-C₆ alkanolic acids, C₁-C₆ alkylsulfonic acids, arylsulfonic acids, C₁-C₆ alkylsulfonic acids, perfluorinated C₁-C₆ alkanolic acids, C₁-C₆ alkylcarbonates, arylcarbonates, and the like. The preferred compounds of formula (4) are those in which A is halogen, most preferably chlorine.

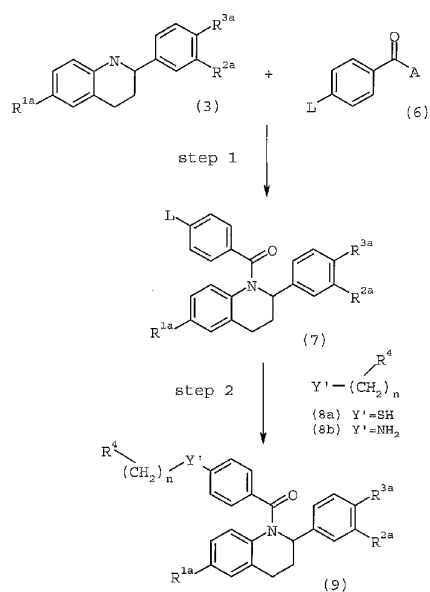
10 A general synthetic scheme for preparing compounds of formula (I) wherein X is -C(O)- and Y is -S-, -CH₂-, -NH-, or -NMe- is analogously described in U.S. Pat. No. 5,962,475 and is further set forth in Scheme B, wherein all substituents, unless otherwise indicated, are previously defined.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-14-

SCHEME B



The leaving group, L, in compounds of formula (6) is selected from those groups known in the art to participate in nucleophilic aromatic substitution reactions (see J.

- March, "Advanced Organic Chemistry," 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 587. Suitable leaving groups include fluoro, chloro, bromo, nitro, (lower alkyl)phenylsulfonyl, (lower alkyl)sulfonyl, phenylsulfonyl, azido, trialkylammonium, phenoxy, alkoxy, thioalkoxy, and amino.

- For purposes of the present invention, the preferred leaving groups include fluoro, chloro, bromo, nitro, (lower alkyl)phenylsulfonyl, and lower alkylsulfonyl, with fluoro, bromo, and nitro being most preferred.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-15-

In compounds of formula (6), the activating group, A, is as defined above for the compounds of formula (4) in Scheme A.

In Scheme B, step 1, 2-(L-substituted phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrofuran (7) may be prepared by amidating the 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula (3) with the activated benzoyl derivative of formula (6) according to the procedure set forth in Scheme A, step 3.

In Scheme B, step 2, the product resulting from the amidation reaction, (7), is reacted next with a compound of formula (8) in which R^4 and n have the meanings ascribed to them above. In the case where Y' is -SH in compounds of formula (8a), the reaction between (7) and (8a) is carried out by mixing the two reagents in the presence of a strong base in a polar aprotic solvent. Suitable strong bases include alkylolithiums, alkali metal amides, or metal hydrides such as lithium, potassium or sodium hydride, or lithium aluminum hydride or sodium aluminum hydride.

Suitable polar aprotic solvents include N,N-dimethyl-formamide, N-methyl pyrrolidinone, N,N'-dimethylpropylurea, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, and the like.

Alternatively, the sulfhydryl compound, (8a), can be separately converted to the corresponding anion by reaction with a strong base in a polar aprotic solvent, and the resulting anion subsequently reacted with compound (7).

In the case where Y' is -NH₂, as in compound (8b), the preferred reaction conditions involve reaction of (7) with (8b) in dimethylsulfoxide in the presence of the phase transfer reagent 18-crown-6 and 37% potassium fluoride adsorbed on alumina at a temperature of about 120°C.

Following the acylation reaction between compounds (3) and (4) in Scheme A, step 3 or between compounds (7) and (8) of Scheme B, step 2, the protecting groups of the resulting products, (5) or (9), may be removed by methods taught in the art to produce the deprotected analogs thereof (for deprotection reagents and reaction conditions, see T. Greene, et al. cited above and the references cited therein). In the case where R^{1a} , R^{2a} and/or R^{3a} are the preferred protecting group, methyl, the deprotective removal of the methyl groups can be carried out either by the use of an alkali metal ethanethiolate (see G. I. Petruell, et al., *Tetrahedron Letters*, 1327 (1970); idem. *Aust. J. Chem.*, 25: 1719 (1972) and A. S. Kende, et al., *Tetrahedron Letters*, 22: 1779 (1981) or by the use of either boron tribromide in methylene chloride at a temperature of between about -80°C to 20°C for a

WO 02/094788

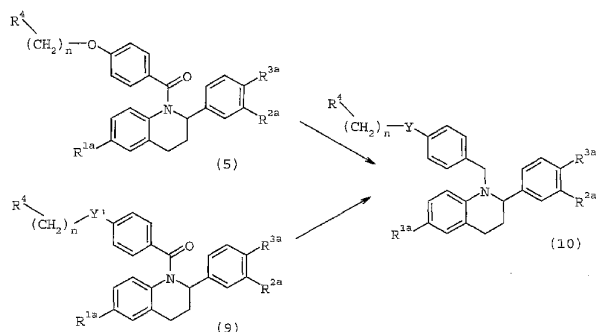
PCT/US02/11878

-16-

period of 6-12 hours (J. F. W. McOmie, et al., *Org. Syn., Coll. Volume V*, 412 (1973)) or $\text{BBr}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ in ethylene chloride at a temperature of about 80°C to 85°C (P. G. Williard, et al., *Tetrahedron Letters*, 21: 3731 (1981)).

- Compounds of the present invention wherein X is $-\text{CH}_2-$ are prepared according to the procedure set forth in Scheme C. In Scheme C, all substituents, unless otherwise indicated, are previously defined.

SCHEME C



- Compounds of the present invention in which X is $-\text{CH}_2-$ are prepared by dissolution of compounds of formulae (5) or (9) in an appropriate solvent, preferably anhydrous tetrahydrofuran, and reaction with a reducing agent, such as, for example, lithium aluminum hydride, under an inert gas such as nitrogen. The reduced product (10) can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

- When a $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ or $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ group is desired at R^1 , R^2 , and/or R^3 a mono-, di-, or trihydroxy compound of formula I, is reacted with an agent such as acyl chloride, bromide, cyanide, or azide, or with an appropriate anhydride or mixed anhydride. The reactions are conveniently carried out in a basic solvent such as pyridine, lutidine, quinoline or isoquinoline, or in a tertiary amine solvent such as triethylamine, tributylamine, methylpiperidine, and the like. The reaction also may be carried out in an inert solvent such as ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dioxane,

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-17-

dimethoxyethane, acetonitrile, acetone, methyl ethyl ketone, and the like, to which at least one equivalent of an acid scavenger, such as a tertiary amine, has been added. If desired, acylation catalysts such as 4-dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine may be used. See, e.g., Haslam, et al., *Tetrahedron*, **36**:2409-2433 (1980).

5 The acylation reactions which provide the aforementioned R¹, R², and/or R³ groups are carried out at moderate temperatures in the range from about -25°C to about 100°C, frequently under an inert atmosphere such as nitrogen gas. However, ambient temperature is usually adequate for the reaction.

Such acylations of the hydroxy group also may be performed by acid-catalyzed reactions of the appropriate carboxylic acids in inert organic solvents or neat. Acid catalysts such as sulfuric acid, polyphosphoric acid, methanesulfonic acid, and the like are used.

The aforementioned R¹, R², and/or R³ groups also may be provided by forming an active ester of the appropriate acid, such as the esters formed by such known reagents as dicyclohexylcarbodiimide, acylimidazoles, nitrophenols, pentachlorophenol, N-hydroxysuccinimide, and 1-hydroxy-benzotriazole. See, e.g., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **38**:1979 (1965), and *Chem. Ber.*, 788 and 2024 (1970).

When a compound is desired in which R¹, R², and/or R³ are -OSO₂(C₄-C₆ alkyl), the suitable starting mono-, di- or trihydroxy compound is reacted with, for example, a derivative of the appropriate sulfonic acid such as a sulfonyl chloride, bromide, or sulfonyl ammonium salt, as taught by King and Monoir, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**:2566-2567 (1975). The mono-, di- or trihydroxy compound also can be reacted with the appropriate sulfonic anhydride. Such reactions are carried out under conditions such as were explained above in the discussion of reaction with acid halides and the like.

25 Compounds of formula I can be prepared so that R¹, R², and/or R³ are different biological protecting groups or, preferably, the same biological protecting group. Preferred protecting groups include -CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)C₆H₅, and -SO₂(CH₂)₃CH₃.

30 Examples. All reactions are carried out under a nitrogen atmosphere. All solvents are ACS grade and are used as supplied. All reagents are commercially available and used without further purification unless otherwise noted. LCMS data is recorded on a

WO 02/094788

PCT/US02/11878

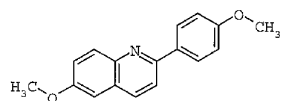
-18-

Hewlett Packard 1100 series at 35°C. The method used is 5% acetonitrile - 95% water (0.05% TFA) to 95% acetonitrile - 5% water (0.05% TFA) over two minutes and hold for three minutes on a Waters Symmetry C18 2.1x50mm column. ¹H NMR spectra are recorded at 400 MHz on a Varian 400 spectrometer in CDCl₃ (δ 7.26) unless otherwise

5 noted.

Preparation 1

6-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-quinoline



1.0 A 500 mL round-bottom flask is charged with 6-methoxy quinoline-N-oxide (8g, 0.04566 mol.) and placed under nitrogen. The solid is then dissolved in anhydrous THF (100mL) and cooled to -78 °C with a dry ice / acetone bath, whereupon some of the dissolved solid begins to precipitate. From an addition funnel, methylchloroformate (4.4ml, 0.05694 mol.) is added dropwise. The bath is removed 10 minutes after the

1.5 addition, and replaced after 20 minutes. A dropwise addition of 0.5 M anisylmagnesium bromide (112 mL, 0.0560 mol.) is then made. The bath is removed after the addition and the reaction is allowed to warm to room temperature. The reaction is quenched with 5% sodium bicarbonate solution. The THF is removed in vacuo and the resulting mixture is diluted with water and extracted with methylene chloride. The extracts are collected and

2.0 dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (2-5% EtOAc/dichloromethane) to yield 6.30g (52%) of the desired product. ¹H NMR: δ 8.03-8.11 (m, 4H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9 Hz, 3Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.88 (s, 1H). LCMS: 2.188 min, 266 (M⁺).

2.5

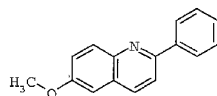
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-19-

Preparation 2

6-Methoxy-2-phenyl-quinoline

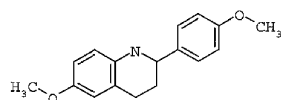


6-Methoxy-2-phenyl quinoline is prepared in a manner analogous to that of

- 5 Preparation 1 using phenyl magnesium bromide. ¹H NMR: δ 8.07-8.15 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

Preparation 3

- 10 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



- A 500 mL round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 1 (3g, 0.01131 mol) and absolute ethanol (150 mL). The mixture is placed under nitrogen and brought to reflux. Sodium metal pellets are added periodically until no starting material remains by TLC (30% EtOAc/ hexanes). The reaction is cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with methylene chloride. The combined extracts are then washed with water and brine. The organic is separated and dried with anhydrous sodium sulfate. The solvent is removed in vacuo to yield 3.05g (100%) of a gold oil. No purification is necessary. ¹H NMR: δ 7.32 (app. d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (app. d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61-6.65 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.73 (dt, J = 16.4 Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H).

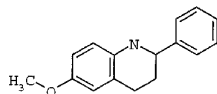
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-20-

Preparation 4

6-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



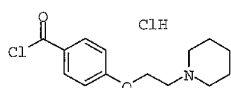
6-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline is prepared in a manner

- 5 analogous to that of Preparation 3 using 6-Methoxy-2-phenyl quinoline. ^1H NMR: δ 7.28-7.43 (m, 5H), 6.63-6.67(m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.74 (dt, $J = 16.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H).

10

Preparation 5

4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride hydrochloride



- A 500mL round-bottom flask is charged with 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoic acid hydrochloride, (25g, 0.08748mol) and thionyl chloride (150mL, 2.0564mol). The mixture is brought to reflux for 15 minutes whereupon it becomes a clear solution. The reaction is cooled to room temperature and the excess thionyl chloride is removed to give a quantitative yield of the desired product. ^1H NMR: δ 8.08 (app. d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (app. d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.71 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.43 (quart., $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 3H), 1.37-1.49 (m, 1H).

20

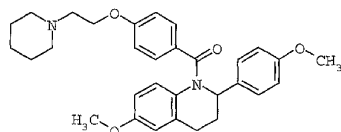
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-21-

EXAMPLE 1

[6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone



- 5 A 250 mL round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 3 (3.05g, 0.01132 mol), 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride hydrochloride (4.5g, 0.01479 mol), dichloromethane (125 mL), and triethylamine (10 mL, 0.07175). The stirred solution is placed under nitrogen and followed by LC/MS until no starting material remained. The reaction is washed with saturated sodium carbonate solution, water, and
- 10 brine. The organic is separated and dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (0-5% MeOH/dichloromethane) to yield 5.33g (92%) of the desired product. ¹H NMR: δ 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (app. d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (app. d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (app. d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.50 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.74 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.57-2.80 (m, 3H), 2.49 (s, 4H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.59 (quint. J = 5.6 Hz, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H). LCMS: 2.247 min, 501 (M⁺).
- 15

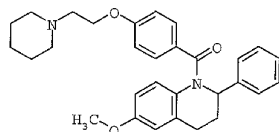
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-22-

EXAMPLE 2

(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl)methanone



5 A 250mL round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 4 (3.05g, 0.01274mol), 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride hydrochloride (4.65g, 0.01529mol), dichloromethane (100mL), and triethylamine (10mL, 0.07175mol). The reaction is stirred overnight under nitrogen. The reaction is incomplete, 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride hydrochloride (3g, 0.009861mol) and triethylamine (10mL, 10 0.07175mol) are added and the reaction is refluxed. The reaction is washed with sat. sodium bicarbonate solution, water, and brine. The organic is separated and dried with sodium sulfate. The solution is concentrated and the crude product isolated by flash chromatography on silica (0-5% methanol/dichloromethane). The product contains ~33% of 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoic acid methyl ester as an inseparable impurity 15 [LC/MS: 1.815 min., 264 (M⁺)]. The product is carried on without any further purification. ¹H NMR: δ 7.16-7.27 (m, 7H), 6.70 (app. d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 5.66 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.61-2.81 (m, 5H), 2.50 (s, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 4H), 1.40-1.49 (m, 2H). LCMS: 2.253 min, 471 (M⁺).

20

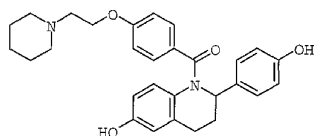
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-23-

EXAMPLE 3

[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-2-piperidin-1-ylethoxy]phenyl]methanone



5 A 25 ml round-bottom flask is charged with the compound of Example 1 (41.3mg, 0.0824mmol) and dichloromethane (10mL). The solution is cooled to 0 °C and 1.0M boron tribromide (0.50mL, 0.50mmol) is added. The reaction is allowed to warm to room temperature. The reaction is followed by LCMS. An equal amount of boron tribromide is added after cooling the reaction to 0° C. This is done three more times over the

10 course of several hours until the reaction appeared complete by LCMS. The reaction is neutralized with methanol and the solvent removed. The residue is taken up in ethyl acetate and washed with water. The water is extracted several times with ethyl acetate. The solvent is concentrated and the material is purified by reverse phase HPLC. An amount of 10.6mg is obtained as the TFA salt. ¹H NMR [CD₃OD (δ 3.30)]: δ 7.22 (d, J =

15 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65-6.78 (m, 4H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.45-5.49 (broad s, 1H), 4.33 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 5H), 1.45-1.60 (m, 1H). LCMS: 2.131 min., 473 (M+).

20

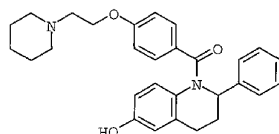
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-24-

EXAMPLE 4

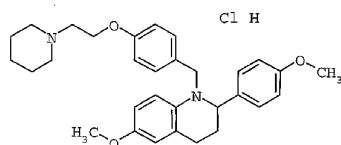
(6-Hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone



To a solution of the compound of Example 2 (10mg, 0.02125mmol) in dichloromethane (1ml) at room temperature is added boron tribromide (0.20ml, 0.20mmol) dropwise. The reaction is stirred for 30 minutes after which time TLC shows no starting material remained. The mixture is diluted with dichloromethane and washed with sat. sodium bicarbonate solution, water, and brine. The organic phase is then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (100% ethyl acetate) to yield 7.9mg (81%) of product. ^1H NMR δ 7.13-7.27 (m, 7H), 6.52-6.60 (m, 4H), 6.24 (dd, J = 10 Hz, 2Hz, 1H), 5.61 (t, J = 9Hz, 1H) 4.00-4.10 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.43-2.74 (m, 8H), 1.82-1.93 (broad m, 1H), 1.58-1.67 (broad m, 4H), 1.39-1.49 (broad m, 2H). LCMS: 2.321 min., 457 (M⁺).

EXAMPLE 5

6-Methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline hydrochloride



A 250 ml round-bottom flask is charged with the compound of Example 1 (5.22g, 0.01043mol) in 75mL of anhydrous THF followed by the addition of LiAlH_4 (0.80g, 0.02108). The reaction mixture is then brought to reflux for 15 minutes. LC/MS confirms the consumption of the starting material. The reaction is cooled and quenched

WO 02/094788

PCT/US02/11878

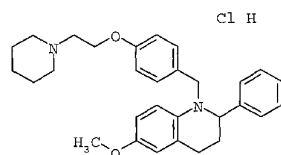
-25-

with ice. The solids are removed by filtration and the filtrate is concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (0-5% MeOH/dichloromethane). The product elutions are collected and the solvent removed in vacuo to yield an oil. The oil is taken up in ether and an excess of 1.0 M HCl in ether is added. The hydrochloride salt of the product precipitates and is collected by filtration. The solid is washed with ether and hexanes. An amount of 1.5571 g (30.7%) is obtained. ¹H NMR [CD₃OD (δ 3.30)]: δ 6.60-7.53 (broad m, 11H), 4.60-4.23 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.58-3.64 (m, 6H), 3.09 (t, J = 12 Hz, 4H), 2.40-2.61 (broad s, 1H), 1.80-2.01 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H). LCMS: 2.421 min., 487 (M⁺).

10

EXAMPLE 6

6-Methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline hydrochloride



15 6-Methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline hydrochloride is prepared in a manner analogous to that of Example 5 using the compound of Example 2. ¹H NMR [CD₃OD (δ 3.30)]: δ 6.50-7.90 (broad m, 12H), 4.40 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.68-4.00 (broad s, 2H), 3.56-3.64 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (t, J = 11 Hz, 4H), 2.35-2.74 (broad s, 1H), 1.80-1.98 (m, 5H), 1.30-1.60 (m, 1H).
20 LCMS: 2.446 min, 457 (M⁺).

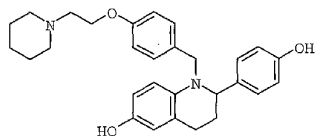
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-26-

EXAMPLE 7

2-(4-Hydroxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol



5 A 100 round-bottom flask is charged with the compound of Example 5 (1.5571g, 0.003200 mol) and 30ml of dichloromethane. The solution is placed under nitrogen and cooled to 0 °C before adding boron tribromide (1.5ml, 0.01587mol). The reaction is followed by LC/MS until complete. The reaction is quenched with methanol and saturated sodium bicarbonate solution and extracted with 1% methanol in
 10 dichloromethane. The extracts are dried with anhydrous sodium sulfate and preadsorbed onto silica gel. The material is then purified by flash chromatography (0-5% methanol/dichloromethane). The solid is removed to give a red/orange solid. The solid is washed with acetonitrile which removed much of the red color. An amount of 704.2mg (50%) is obtained. ¹H NMR [CD₃OD (δ 3.30)]: δ 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J =
 15 8.8, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.38-6.45 (m, 3H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 3H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.52-2.55 (m, 6H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.63 (quint., J = 5.6 Hz, 4H), 1.48 (app. d, J = 4.8 Hz, 2H). LCMS: 2.032 min, 459 (M⁺).

20

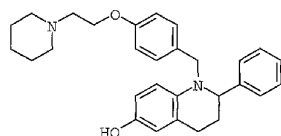
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-27-

EXAMPLE 8

2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol

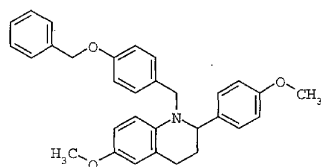


2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol is prepared in a manner analogous to that of Example 7 using the compound of Example 6.

¹H NMR [CD₃OD (δ 3.30)]: δ 7.25-7.28 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41-6.46 (m, 3H), 4.50-4.56 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.63 (quint., J = 5.7 Hz, 4H), 1.48 (app. d, J = 4.8 Hz, 2H). LCMS: 2.287 min, 443 (M⁺).

Preparation 6

1-(4-Benzyloxy-benzyl)-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



A 50mL round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 3 (165.0mg, 0.6126mmol), 4-benzyloxybenzyl chloride (299.0mg, 1.285mmol), and anhydrous THF (15mL) and placed under nitrogen. To this solution, 1.0 M Phosphazene-P₄ t-butyl base (0.55ml of 1M/hexanes, 0.55mmol) is added. The reaction is checked by TLC (dichloromethane) after two hours. No starting material is present. The reaction is preadsorbed onto silica and the product isolated by flash chromatography (50-75% dichloromethane/hexanes) to yield 287.3 mg (>100%) of product with some minor impurities. ¹H NMR: δ 7.36-7.44 (m, 5H), 7.12 (app. t, J = 8.8 Hz, 4H), 6.90 (app. d, J =

WO 02/094788

PCT/US02/11878

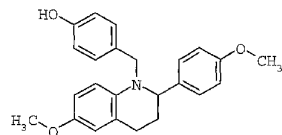
-28-

8.4 Hz, 2H), 6.83 (app. d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.61-6.40 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.54-4.58 (m, 2H), 4.14 (d, 16.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H). LCMS: 3.406 min., 466 (M^+).

5

Preparation 7

4-[6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl-methyl]phenol



A 25ml round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 6 (287.3mg, 0.6125mmol) in ethyl acetate (10ml), and 10% Pd/C (86mg, 0.0808mmol) is added. The mixture is sparged with nitrogen for 10 minutes. The mixture is then periodically sparged with hydrogen gas and kept under constant pressure with a hydrogen filled balloon. The reaction is followed for 3 hours by LCMS. The reaction is then filtered through Celite. The solvent is removed from the filtrate to leave 57.1 mg (24.8%) of the crude desired product as an oil. The product is carried on without purification. ^1H NMR: δ 7.08 (t, $J = 9$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.40-6.60 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.42-4.68 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.80 (broad m, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H). LCMS: 2.888 min., 376 (M^+).

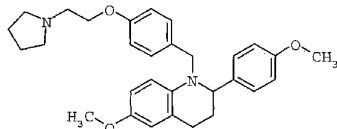
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-29-

EXAMPLE 9

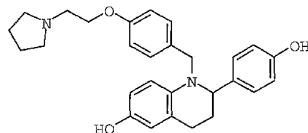
6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



- 5 A 50mL round-bottom flask is charged with the compound of Preparation 7 (57.1mg, 0.1521mmol), 1-(2-chloroethyl)-pyrrolidine hydrochloride (85.2mg, 0.5009mmol), anhydrous tetrahydrofuran (20mL), and 1.0M Phosphazene- P_4 t-butyl base. The reaction mixture is placed under nitrogen and heated to reflux for 4 hours. The reaction is then allowed to stir at room temperature overnight (14 hours). The reaction is
- 10 heated to reflux for another two hours. The reaction mixture is preadsorbed onto silica and the product separated by flash chromatography (5-10% dichloromethane/hexanes) to leave an oil contaminated with some unknown impurity. The material is carried on without further purification. Partial 1H NMR: δ 7.07-7.10 (m, 4H), 6.81-6.84 (m, 4H), 6.61-6.62 (m, 2H), 6.45-6.48 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (3H). LCMS: 2.462 min., 473
- 15 (M^+).

EXAMPLE 10

2-(4-Hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol



- 20 In a 50mL round-bottom flask, the compound of Example 9 is dissolved in dichloromethane (15mL) and 1.0M boron tribromide (0.80mL, 0.80mmol) is added. After $\frac{1}{2}$ hour, more boron tribromide (0.30mL, 0.30mmol) is added. The reaction is followed by LCMS until no starting material is present. The reaction is then quenched

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-30-

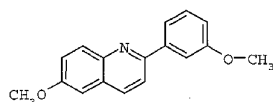
with methanol. The mixture is then preadsorbed onto silica gel and separated by flash chromatography (10-20% methanol/dichloromethane) twice. Finally, a third purification is made by flash chromatography (acetone, 20% methanol/dichloromethane). The product is then purified by reverse-phase chromatography to give 16.2mg as the TFA salt. Partial

5 ^1H NMR [CD_3OD (δ 3.30)]: δ 7.16 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.38-6.49 (m, 3), 4.48-4.52 (m, 2H), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 3). LCMS: 2.084 min., 445 (M+).

10

Preparation 8

6-Methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-quinoline



To a solution of 6-methoxyquinoline-N-oxide (175 mg, 1.0 mmol) in THF (3 mL) at room temperature is added methyl chloroformate (77 μL , 1.0 mmol). The mixture is

15 cooled to 0°C and 3-methoxyphenylmagnesium bromide (2mL of 1M, 2 mmol) is added dropwise. The mixture is stirred for 16 h while warming to room temperature. The solvent is removed in vacuo and the resulting residue is partitioned between water and CH_2Cl_2 . The organic phase is washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Flash chromatography (0-20% EtOAc/hexanes) yields 6-methoxy-2-(3-

20 methoxy-phenyl)-quinoline (123 mg, 46% yield).

^1H NMR: δ 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.97 (app. d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.71 (app. s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.10 (m, 2H).

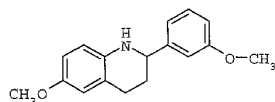
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-31-

Preparation 9

6-Methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline

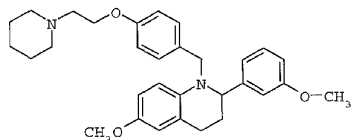


To a stirred solution of 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-quinoline (96 mg, 0.36 mmol) in EtOH (3 mL) at 0 °C is added $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (86 mg, 0.36 mmol). The reaction mixture is stirred for 30 min before the addition of NaBH_4 (55 mg, 1.45 mmol). The mixture is stirred for 16 h while warming to room temperature. An additional portion of NaBH_4 (50 mg) is then added and stirring is continued for 3 h. The solvent is removed in vacuo and the resulting residue is partitioned between water and CH_2Cl_2 . The organic phase is washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Flash chromatography (0-50% EtOAc/hexanes) yields 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline.

^1H NMR: δ 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.2.90 (m, 2H), 3.7s (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.34 (dd, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.25 (m, 1H).

EXAMPLE 11

6-Methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline



To a solution of 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (20 mg, 0.074 mmol) in THF (1.5 mL) at room temperature is added 1-[2-(4-chloromethyl-phenoxy)-ethyl]-piperidine hydrochloride (PCT Int. Appl. Publ. No. WO 99/19293) (43 mg, 0.149 mmol) followed by phosphazene P1 base (150 mg). The

WO 02/094788

PCT/US02/11878

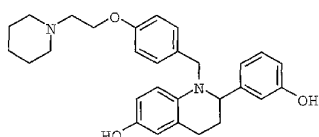
-32-

mixture is then heated to 60 °C for 18 h. The crude product is then loaded on a silica gel column and is eluted with 0-100% EtOAc/hexanes to yield 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline which is contaminated with an unidentified byproduct.

- 5 Partial ^1H NMR: δ 1.44 (br. m), 1.63 (br. m, 4H), 2.51 (br. m), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.08 (m), 4.58 (m), 6.50 (d), 6.63 (m), 6.73 (s), 6.78 (d), 6.84 (d), 6.88 (d), 7.10 (d), 7.2 – 7.3 (m).

EXAMPLE 12

- 10 2-(3-Hydroxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol



- To a solution of 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (18 mg, 0.037 mmol) in CH_2Cl_2 at room temperature is added AlCl_3 (25 mg) followed by propanethiol (50 μL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours and is then quenched with MeOH. The product is then loaded on a silica gel column and is eluted with 0-30% MeOH/EtOAc to yield 33 mg of product. The product is then further purified by reverse phase prep. HPLC to afford the trifluoroacetate salt of 2-(3-hydroxy-phenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol (9.8 mg, 46% yield).

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.50 (br. m, 1H), 1.80 (br. m, 3H), 1.92 (br. m, 2H), 2.08 (br. m, 1H), 2.22 (br. m, 1H), 2.58 (br. s, 2H), 3.03 (br. t, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 4.08 (br. d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (br. m, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.16 (d, 2H). LCMS: 2.17 min, $m/z = 459$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-33-

Biological Test Procedure
General Preparation Procedure

ER Binding Assay

- 5 Competition binding assay is run in a buffer containing 50mM Hepes, pH 7.5, 1.5mM EDTA, 150mM NaCl, 10% glycerol, 1mg/ml ovalbumin and 5mM DTT, using 0.025 μ Ci per well 3 H-Estradiol(NEN #NET517 at 118 Ci/mmol, 1 mCi/ml), 10 ng/well ERAlpha or ERbeta receptor (PanVera). Competing compounds are added at 10 different concentrations. Non-specific binding is determined in the presence of 1 μ M of 17-B
- 10 Estradiol. The binding reaction (140 μ l) is incubated for 4 hours at room temperature, then 70 μ l of cold DCC buffer is added to each reaction (DCC buffer contains per 50 ml of assay buffer, 0.75g of charcoal (Sigma) and 0.25g of dextran (Pharmacia)). Plates are mixed 8 minutes on an orbital shaker at 4°C. Plates are then centrifuged at 3,000 rpm at 4°C for 10 minutes. An aliquot of 120 μ l of the mix is transferred to another 96-well,
- 15 white flat bottom plate (Costar) and 175 μ l of Wallac Optiphase "Hisafe 3" scintillation fluid is added to each well. Plates are sealed and shaken vigorously on an orbital shaker. After an incubation of 2.5hrs, read plates in a Wallac Microbeta counter. The data is used to calculate an IC50 and % Inhibition at 10 μ M. The K_d for 3 H-Estradiol is determined by saturation binding to ER alpha and ER beta receptors. The IC₅₀ values for compounds are
- 20 converted to K_i using Cheng-Prusoff equation and the K_d determined by saturation binding assay.

Ishikawa Alkaline Phosphatase Assay

- Ishikawa human endometrial tumor cells are maintained in MEM (minimum
- 25 essential medium, with Earle's salts and L-Glutamine, Gibco BRL, Gaithersburg, MD), supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (V/V), (Gibco BRL). One day prior to assay, growth media is changed to assay medium, DMEM/F-12 (3:1) (Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12, 3:1 Mixture, phenol red-free, Gibco BRL) supplemented with 5% dextran coated charcoal stripped fetal bovine serum (DCC-
- 30 FBS) (Hyclone, Logen, UT), L-Glutamine (2mM), MEM sodium pyruvate (1 mM), HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N' - [2-ethanesulfonic acid] 2 mM) all from Gibco BRL). After an overnight incubation, ishikawa cells are rinsed with Dulbecco's

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-34-

Phosphate Buffered Saline (1X) (D-PBS) without Ca^{+2} and Mg^{+2} (Gibco BRL), and trypsinized by a 3 minute incubation with 0.25% Trypsin/EDTA, phenol red-free (Gibco BRL). Cells are resuspended in assay medium and adjusted to 250,000 cells/ml. Approximately 25,000 cells in a 100ul media are added to flat-bottom 96 wells microculture plates (Costar 3596) and incubated at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator for 24 hours. The next day, serial dilutions of compounds are prepared in assay medium (at 6 times the final concentration in the assay). The assay is run in dual mode, agonist and antagonist modes. For the agonist mode, plates receive 25 μl /well of assay medium followed by 25 μl /well of diluted compounds (at 6x the final concentrations). For the antagonist mode, plates receive 25 μl /well of 6 nM E_2 (β -Estradiol, Sigma, St. Louis, MO) followed by 25 μl /well of diluted compounds (at 6x the final concentrations). After an additional 48-hour incubation at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator, media is aspirated from wells and 100 μl fresh assay medium is added to each microculture. Serial dilutions of compounds are prepared and added to the cells as described above. After an additional 72 hour incubation at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator, the assay is quenched by removing media and rinsing plates twice in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (1X) (D-PBS) (Gibco BRL). The plates are dried for 5 min and frozen at -70°C for at least 1 hour. The plates are then removed from the freezer and allowed to thaw at room temperature. To each well, 100 μl of 1-Step™ PNPP (Pierce Chemical Company, Rockford, IL) is added. After a 20-minute incubation, plates are read on a spectrophotometer at 405nm. The data is fitted to a linear interpolation to derive EC50 (for agonist mode) or IC50 (for antagonist mode) values. For the agonist mode, a % efficacy for each compound is calculated versus the response to Tamoxifen. For the antagonist mode, a % efficacy for each compound is calculated versus E_2 (1nM) alone.

MCF-7 Proliferation Assay

MCF-7 breast adenocarcinoma cells (ATCC HTB 22) are maintained in MEM (minimal essential medium, phenol red-free, Gibco BRL) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (V/V), L-glutamine (2 mM), sodium pyruvate (1 mM), HEPES ((N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid])10 mM), non-essential amino acids(0.1mM)and Penicillin Streptomycin(1X). Seven days prior to assay, MCF-7 cells are switched to assay media which is the same as maintenance medium except

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-35-

supplemented with 10% dextran-coated charcoal-stripped fetal bovine serum (DCC-FBS) assay medium in place of 10% FBS. MCF-7 cells are removed from flasks using 10X Trypsin EDTA (phenol red free, Gibco BRL) and diluted to 1X in (Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free HBSS (phenol red-free). Cells are adjusted to 80,000 cells/ml in assay medium.

- 5 Approximately 8,000 cells (100 μ l) are added to each well in 96 well Cytostar T scintillation plates (Amersham) and incubated at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator for 24 hours to allow cell adherence and equilibration after transfer. Serial dilutions of drugs are prepared in assay medium at 4x the final desired concentration). A 50 μ l aliquot of drug dilutions (at 4x the final assay concentration) is transferred to duplicate wells
- 10 followed by 50 μ l assay medium for the agonist mode or 50 μ l of 40pM of E2 for the antagonist mode to a final volume of 200 μ l. For each of the agonist plates, a basal level (media) and a maximum stimulated level (with 1 μ M E2) is determined. For each of the antagonist plates, a basal level (media) and a E2 (10pM) alone control is determined. After an additional 48 hours at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator, 20 μ l of assay
- 15 medium containing 0.01 μ Ci of ¹⁴C-thymidine (52 mCi/mmol, 50 μ Ci/ μ l, Amersham) is added to each well. The plates are incubated overnight in the same incubator and then counted on the Wallac Microbeta counter. The data is averaged to calculate an IC₅₀ and % inhibition @ 1 μ M for the antagonist mode. For the agonist mode, an EC₅₀ and percent of maximum E2 stimulation and concentration of maximum stimulation is calculated.

20

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-36-

TABLE

Compnd (Ex. No.)	K _i (ER α)	K _i (ER β)	IC50 (MCF7)	Ishikawa EC50	Agonist % Eff	IC50	% Eff
1	A*	A	B [†]	22.9	18		18
2	A	A	B		-5		28
3*	87.8	1155.1	989	239.21	29		17
4	28.9	376.3	618	84.77	44	667	47
7	0.4	4.4	477	219.09	28		17
8	1.3	4.1	532	28.38	31	716	63
10	1.1	4.9	68	33.5	18	553	40
12*	0.6	5.9	385	142.41	29	892	31

*A means < 50% binding at 10 microMolar

[†]B means < 50% inhibition at 1 micromolar

* signifies the trifluoroacetic acid (TFA) salt

5

General Rat Preparation Procedure

Seventy-five day old (unless otherwise indicated) female Sprague Dawley rats (weight range of 200 to 225g) are obtained from Charles River Laboratories (Portage, MI). The animals are either bilaterally ovariectomized (OVX) or exposed to a Sham surgical procedure at Charles River Laboratories, and then shipped after one week. Upon arrival, they are housed in metal hanging cages in groups of 3 or 4 per cage and have ad libitum access to food (calcium content approximately 0.5%) and water for one week. Room temperature is maintained at $22.2^{\circ} \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ with a minimum relative humidity of 40%. The photoperiod in the room was 12 hours light and 12 hours dark.

15 Dosing Regimen Tissue Collection: After a one week acclimation period (therefore, two weeks post-OVX) daily dosing with a compound of formula (I) ("F-I") is initiated. 17 α -ethynyl estradiol or F-I is given orally, unless otherwise stated, as a suspension in 1% carboxymethylcellulose or dissolved in 20% cyclodextrin. Animals are dosed daily for 4 days. Following the dosing regimen, animals are weighed and

20 anesthetized with a ketamine: Xylazine (2:1, v:v) mixture and a blood sample is collected by cardiac puncture. The animals are then sacrificed by asphyxiation with CO₂, the uterus is removed through a midline incision, and a wet uterine weight is determined. 17 α -ethynyl estradiol is obtained from Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

25

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-37-

Cardiovascular Disease/Hyperlipidemia

The blood samples from above are allowed to clot at room temperature for 2 hours, and serum is obtained following centrifugation for 10 minutes at 3000 rpm. Serum cholesterol is determined using a Boehringer Mannheim Diagnostics high performance cholesterol assay. Briefly the cholesterol is oxidized to cholest-4-en-3-one and hydrogen peroxide. The hydrogen peroxide is then reacted with phenol and 4-aminophenazone in the presence of peroxidase to produce a p-quinone imine dye, which is read spectrophotometrically at 500 nm. Cholesterol concentration is then calculated against a standard curve. The entire assay is automated using a Biomek Automated Workstation.

Uterine Eosinophil Peroxidase (EPO) Assay

The uteri from above are kept at 4°C until time of enzymatic analysis. The uteri are then homogenized in 50 volumes of 50 mM Tris buffer (pH - 8.0) containing 0.005% Triton X-100. Upon addition of 0.01% hydrogen peroxide and 10 mM O-phenylenediamine (final concentrations) in Tris buffer, increase in absorbance is monitored for one minute at 450 nm. The presence of eosinophils in the uterus is an indication of estrogenic activity of a compound. The maximal velocity of a 15 second interval is determined over the initial, linear portion of the reaction curve.

Inhibition of Bone Loss (Osteoporosis) Test Procedure

Following the general preparation procedure described above, the rats are treated daily for thirty-five days (6 rats per treatment group) and sacrificed by carbon dioxide asphyxiation on the 36th day. The thirty-five day time period is sufficient to allow maximal reduction in bone density, measured as described herein. At the time of sacrifice, the uteri are removed, dissected free of extraneous tissue, and the fluid contents are expelled before determination of wet weight in order to confirm estrogen deficiency associated with complete ovariectomy. Uterine weight is routinely reduced about 75% in response to ovariectomy. The uteri are then placed in 10% neutral buffered formalin to allow for subsequent histological analysis.

The right femurs are excised and digitized X-rays generated and analyzed by an image analysis program (NIH image) at the distal metaphysis. The proximal aspect of the tibiae from these animals are also scanned by quantitative computed tomography. In

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-38-

accordance with the above procedures, F-I or ethynyl estradiol (EE₂) in 20% hydroxypropyl β -cyclodextrin are orally administered to test animals. F-I is also useful in combination with estrogen or progestin.

5 Uterine Fibrosis Test Procedures

Test 1: Between 3 and 20 women having uterine fibrosis are administered F-I. The amount of compound administered is from 0.1 to 1000 mg/day, and the period of administration is 3 months. The women are observed during the period of administration, and up to 3 months after discontinuance of administration, for effects on uterine fibrosis.

10

Test 2: The same procedure is used as in Test 1, except the period of administration is 6 months.

15 Test 3: The same procedure is used as in Test 1, except the period of administration is 1 year.

Test 4: Prolonged estrogen stimulation is used to induce leiomyomata in sexually mature female guinea pigs. Animals are dosed with estradiol 3-5 times per week by injection for 2-4 months or until tumors arise. Treatment consisting of F-I or vehicle is administered daily for 3-16 weeks and then animals are sacrificed and the uteri harvested and analyzed for tumor regression.

25 Test 5: Tissue from human leiomyomas are implanted into the peritoneal cavity and/or uterine myometrium of sexually mature, castrated, female, nude mice. Exogenous estrogen is supplied to induce growth of the explanted tissue. In some cases, the harvested tumor cells are cultured in vitro prior to implantation. Treatment consisting of F-I or vehicle is supplied by gastric lavage on a daily basis for 3-16 weeks and implants are removed and measured for growth or regression. At the time of sacrifice, the uteri are harvested to assess the status of the organ.

30

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-39-

Test 6: Tissue from human uterine fibroid tumors is harvested and maintained, in vitro, as primary non-transformed cultures. Surgical specimens are pushed through a sterile mesh or sieve, or alternately teased apart from surrounding tissue to produce a single cell suspension. Cells are maintained in media containing 10% serum and antibiotic. Rates of growth in the presence and absence of estrogen are determined. Cells are assayed for their ability to produce complement component C3 and their response to growth factors and growth hormone. In vitro cultures are assessed for their proliferative response following treatment with progestins, GnRH, F-I, and vehicle. Levels of steroid hormone receptors are assessed weekly to determine whether important cell characteristics are maintained in vitro. Tissue from 5-25 patients is utilized.

Test 7: F-I's ability to inhibit estrogen-stimulated proliferation of leiomyoma-derived ELT cell lines is measured substantially as described in Fuchs-Young, et al., "Inhibition of Estrogen-Stimulated Growth of Uterine Leiomyomas by Selective Estrogen Receptor Modulators", Mol. Car., 17(3):151-159 (1996), the teachings of which are herein incorporated by reference.

Endometriosis Test Procedures

Test 1: Twelve to thirty adult CD strain female rats are used as test animals. They are divided into three groups of equal numbers. The estrous cycle of all animals is monitored. On the day of proestrus, surgery is performed on each female. Females in each group have the left uterine horn removed, sectioned into small squares, and the squares are loosely sutured at various sites adjacent to the mesenteric blood flow. In addition, females in Group 2 have the ovaries removed. On the day following surgery, animals in Groups 1 and 2 receive intraperitoneal injections of water for 14 days whereas animals in Group 3 receive intraperitoneal injections of 1.0 mg of F-I per kilogram of body weight for the same duration. Following 14 days of treatment, each female is sacrificed and the endometrial explants, adrenals, remaining uterus, and ovaries, where applicable, are removed and prepared for histological examination. The ovaries and adrenals are weighed.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-40-

Test 2: Twelve to thirty adult CD strain female rats are used as test animals. They are divided into two equal groups. The estrous cycle of all animals is monitored. On the day of proestrus, surgery is performed on each female. Females in each group have the left uterine horn removed, sectioned into small squares, and the squares are loosely
5 sutured at various sites adjacent to the mesenteric blood flow. Approximately 50 days following surgery, animals assigned to Group 1 receive intraperitoneal injections of water for 21 days whereas animals in Group 2 receive intraperitoneal injections of 1.0 mg of F-I per kilogram of body weight for the same duration. Following 21 days of treatment, each female is sacrificed and the endometrial explants and adrenals are removed and weighed.
10 The explants are measured as an indication of growth. Estrous cycles are monitored.

Test 3: Autographs of endometrial tissue are used to induce endometriosis in rats and/or rabbits. Female animals at reproductive maturity undergo bilateral oophorectomy, and estrogen is supplied exogenously thus providing a specific and constant level of
15 hormone. Autologous endometrial tissue is implanted in the peritoneum of 5-150 animals and estrogen supplied to induce growth of the explanted tissue. Treatment consisting of a compound of the present invention is supplied by gastric lavage on a daily basis for 3-16 weeks, and implants are removed and measured for growth or regression. At the time of sacrifice, the intact horn of the uterus is harvested to assess status of endometrium.
20

Test 4: Tissue from human endometrial lesions is implanted into the peritoneum of sexually mature, castrated, female, nude mice. Exogenous estrogen is supplied to induce growth of the explanted tissue. In some cases, the harvested endometrial cells are cultured in vitro prior to implantation. Treatment consisting of F-I supplied by gastric
25 lavage on a daily basis for 3-16 weeks, and implants are removed and measured for growth or regression. At the time of sacrifice, the uteri are harvested to assess the status of the intact endometrium.

Test 5: Tissue from human endometrial lesions is harvested and maintained in
30 vitro as primary non-transformed cultures. Surgical specimens are pushed through a sterile mesh or sieve, or alternately teased apart from surrounding tissue to produce a single cell suspension. Cells are maintained in media containing 10% serum and

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-41-

antibiotic. Rates of growth in the presence and absence of estrogen are determined. Cells are assayed for their ability to produce complement component C3 and their response to growth factors and growth hormone. In vitro cultures are assessed for their proliferative response following treatment with progestins, GnRH, F-I, and vehicle. Levels of steroid hormone receptors are assessed weekly to determine whether important cell characteristics are maintained in vitro. Tissue from 5-25 patients is utilized.

Use of Formula (I) Compound in Conjunction with Estrogen

Peri- and post-menopausal women often undergo hormone replacement therapy (HRT) to combat negative consequences associated with the drop in circulating endogenous estrogen, e.g., to treat hot flashes. However, HRT has been associated with increased risks of certain cancers including uterine and breast cancer. F-I may be employed in conjunction with HRT to inhibit these risks.

1.5 Prevention of Breast Cancer

This invention also relates to the administration of F-I to a recipient who is at risk of developing de novo breast cancer. The term "de novo", as used herein, means the lack of transformation or metamorphosis of normal breast cells to cancerous or malignant cells in the first instance. Such a transformation may occur in stages in the same or daughter cells via an evolutionary process or may occur in a single, pivotal event. This de novo process is in contrast to the metastasis, colonization, or spreading of already transformed or malignant cells from the primary tumor site to new locations.

A person who is at no particular risk of developing breast cancer is one who may develop de novo breast cancer, has no evidence or suspicion of the potential of the disease above normal risk, and who has never had a diagnosis of having the disease. The greatest risk factor contributing to the development of breast carcinoma is a personal history of suffering from the disease, or an earlier occurrence of the disease, even if it is in remission with no evidence of its presence. Another risk factor is family history of the disease.

Induction of mammary tumors in rats by administration of the carcinogen N-nitroso-N-methylurea is a well-accepted animal model for the study of breast cancer and has been found suitable for analyzing the effect of chemopreventive agents.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-42-

In two separate studies, 55-day old female Sprague-Dawley rats are given an intravenous (Study 1) or intraperitoneal (Study 2) dose of 50 mg of N-nitroso-N-methylurea per kilogram of body weight one week prior to feeding ad libitum a diet into which varying amounts of F-1, (Z)-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethylethanamine base (tamoxifen base), or control are blended.

In Study 1, the dietary doses of 60 mg/kg of diet and 20 mg/kg of diet translates into roughly comparable doses of 3 and 1 mg/kg of body weight for the test animals.

In Study 2, the dietary doses of 20, 6, 2, and 0.6 mg/kg of diet translates roughly into comparable doses of 1, 0.3, 0.1 and 0.03 mg/kg of body weight for the test animals.

Rats are observed for evidence of toxicity and are weighed and palpated for tumor formation once a week. The animals are sacrificed after thirteen weeks (Study 1) or eighteen weeks (Study 2) and tumors are confirmed and weighed at autopsy.

Therapeutic Methods of Use and Dosages

The present invention also provides a method of inhibiting a disease associated with estrogen deprivation and a method for inhibiting a disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen which comprises the aforementioned method using compounds of Formula I and optionally comprises administering to a patient an effective amount of estrogen or progestin. These treatments are particularly useful for treating osteoporosis and lowering serum cholesterol because the patient will receive the benefits of each pharmaceutical agent while the compounds of the present invention would inhibit undesirable side-effects of estrogen and progestin. Activity of these combination treatments in any of the post-menopausal tests, *infra*, indicates that the combination treatments are useful for alleviating the symptoms of post-menopausal symptoms in women.

Various forms of estrogen and progestin are commercially available. Estrogen-based agents include, for example, ethynyl estrogen (0.01 - 0.03 mg/day), mestranol (0.05 - 0.15 mg/day), and conjugated estrogenic hormones such as Premarin® (Wyeth-Ayerst; 0.3 - 2.5 mg/day). Progestin-based agents include, for example, medroxyprogesterone such as Provera® (Upjohn; 2.5 - 10 mg/day), norethynodrel (1.0 - 10.0 mg/day), and nonethindrone (0.5 - 2.0 mg/day). A preferred estrogen-based compound is Premarin®, and norethynodrel and norethindrone are preferred progestin-based agents.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-43-

The method of administration of each estrogen- and progestin-based agent is consistent with that which is known in the art. For the majority of the methods of the present invention, compounds of Formula I are administered continuously, from 1 to 3 times daily. However, cyclical therapy may especially be useful in the treatment of endometriosis or may be used acutely during painful attacks of the disease. In the case of restenosis, therapy may be limited to short (1-6 months) intervals following medical procedures such as angioplasty.

As used herein, the term "patient" refers to a warm-blooded animal or mammal which is in need of inhibiting a disease associated with estrogen deprivation or in need of inhibiting a disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen. It is understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, hamsters, and primates, including humans, are examples of patients within the scope of the meaning of the term. Preferred patients include humans. Most preferred patients include postmenopausal female humans.

As used herein, the term "inhibit" is defined to include its generally accepted meaning which includes preventing, prohibiting, restraining, and slowing, stopping or reversing progression, or severity, and holding in check and/or treating existing characteristics. The present method includes both medical therapeutic and/or prophylactic treatment, as appropriate.

The term "estrogen deprivation" is meant to imply the condition where the optimal level of estrogen is absent. This level varies from one tissue to another depending on the function of the tissue. Thus, in some cases, estrogen deprivation may be the total absence of estrogen, whereas in other cases, deprivation may involve estrogen levels which are too low for proper tissue function. In human women, the two most common causes of estrogen deprivation are menopause and ovariectomy, although other conditions can be causative. Estrogen deprivation can lead to conditions including osteoporosis and cardiovascular effects such as hyperlipidemia, proliferation of aortal smooth muscle cells (restenosis), decrease in nitric oxide production (hypertension) and decrease in production of the enzyme PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), i.e. thrombosis.

Reduction or amelioration of other pathologies associated with menopause such as urinary incontinence, vaginal dryness, increase in the incidence of auto-immune disease, and loss of skin tone, may also be achieved by administering compounds of Formula I.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-44-

In addition to their usefulness in treating conditions associated with estrogen deprivation following menopause, the compounds of the present invention are also useful in the treatment of disease states associated with inappropriate response to endogenous estrogen in tissues both prior to and subsequent to menopause.

5 One example of a pathological condition associated with abnormal cellular responses to endogenous estrogen in tissues is estrogen dependent breast cancer. Estrogen dependent breast tumor cells proliferate in the presence of estrogen and the treatment of this disease has been to stop all action of estrogen on these cells.

Another estrogen dependent pathology is uterine fibrosis (uterine fibroid disease).
10 Essentially, uterine fibrosis is a condition where there is a deposition of fibroid tissue on the wall of the uterus. This condition is a cause of dysmenorrhea and infertility in women. The exact cause of this condition is poorly understood but evidence suggests that it is an inappropriate response of fibroid tissue to estrogen. The most common treatment of uterine fibrosis involves surgical procedures both costly and sometimes a source of
15 complications such as the formation of abdominal adhesions and infections.

Yet another disease in this category is endometriosis, a condition of severe dysmenorrhea, which is accompanied by severe pain, bleeding into the endometrial masses or peritoneal cavity and often leads to infertility. The cause of the symptoms of this condition appear to be ectopic endometrial growths located in inappropriate tissues
20 which respond inappropriately to hormonal control.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of compound of the present invention which is capable of alleviating the symptoms of the various pathological conditions herein described. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular
25 circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated. A typical daily dose for human use will contain a nontoxic dosage level of from about 1 mg to about 600 mg/day of a compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 15 mg to about 300 mg/day. Most preferred
30 doses range may constitute 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, and 100 mg, administered once to three times per day.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-45-

The compounds of this invention can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal. These compounds preferably are formulated prior to administration, the selection of which will be decided by the attending physician. Thus, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally containing an effective amount of estrogen or progestin, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The total active ingredients in such formulations comprises from 0.1% to 99.9% by weight of the formulation. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

Pharmaceutical formulations of the present invention can be prepared by procedures known in the art using well known and readily available ingredients. For example, the compounds of formula I, with or without an estrogen or progestin compound, can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, suspensions, powders, and the like. Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols.

The compounds also can be formulated as elixirs or solutions for convenient oral administration or as solutions appropriate for parenteral administration, for example, by intramuscular, subcutaneous or intravenous routes. Additionally, the compounds are well suited to formulation as sustained release dosage forms and the like. The formulations can be so constituted that they release the active ingredient only or preferably in a

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-46-

particular physiological location, possibly over a period of time. The coatings, envelopes, and protective matrices may be made, for example, from polymeric substances or waxes.

Compounds of formula I, alone or in combination with a pharmaceutical agent of the present invention, generally will be administered in a convenient formulation.

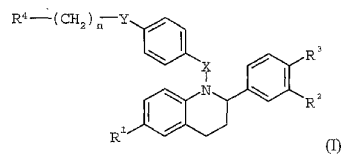
WO 02/094788

PCT/US02/11878

-47-

WE CLAIM:

1. A compound of the formula



5

wherein

R^1 is -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), or -OSO₂(C₂-C₆ alkyl);

- 10 R^2 and R^3 are each independently -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) or halo;

R^4 is 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morpholino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, or 1-hexamethyleneimino;

n is 1, 2 or 3;

- 15 X is -C(O)- or -CH₂-; and

Y is -O-, -S-, -NH-, -NMe-, or -CH₂-;

or an enantiomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 2. A compound according to Claim 1 wherein X is -CH₂-, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to Claim 2 wherein Y is -O-.

- 25 4. A compound according to Claim 3 wherein n is 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to Claim 4 wherein R^1 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-48-

6. A compound according to Claim 5 wherein R^4 is 1-piperidinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A compound according to Claim 3 wherein one of R^2 or R^3 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A compound according to Claim 5 wherein one of R^2 or R^3 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A compound according to Claim 6 wherein one of R^2 and R^3 is -H or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. A compound according to Claim 1 wherein X is -C(O)-, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. A compound according to Claim 10 wherein Y is -O-.
12. A compound according to Claim 11 wherein n is 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. A compound according to Claim 12 wherein R^1 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. A compound according to Claim 13 wherein R^4 is 1-piperidinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. A compound according to Claim 11 wherein one of R^2 or R^3 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
16. A compound according to Claim 13 wherein one of R^2 or R^3 is -OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
17. A compound according to Claim 14 wherein one of R^2 and R^3 is -H or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-49-

18. A compound according to Claim 1 selected from the group consisting of:
 [6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 (6-methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 (6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone;
 6-methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 6-methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 2-(4-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol;
 2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol;
 6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
 2-(4-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol;
 6-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline; and
 2-(3-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
19. A compound according to Claim 1 wherein said compound is 2-(4-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
20. A compound according to Claim 1 wherein said compound is 2-(3-hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/094788

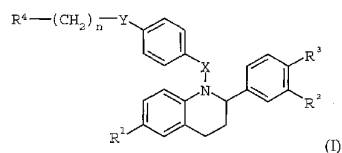
PCT/US02/11878

-50-

21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and, optionally, an effective amount of estrogen or progestin, in combination with a pharmaceutically acceptable salt, diluent, or excipient.

5

22. A method for inhibiting a disease associated with estrogen deprivation comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the formula



10

wherein

R^1 is -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), or -OSO₂(C₂-C₆ alkyl);

R^2 and R^3 are each independently -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) or halo;

R^4 is 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morpholino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, or 1-hexamethyleneimino;

n is 1, 2 or 3;

X is -C(O)- or -CH₂-; and

Y is -O-, -S-, -NH-, -NMe-, or -CH₂-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method according to Claim 22 wherein said patient is a human.

25

24. A method according to Claim 23 wherein the human is a postmenopausal female.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-51-

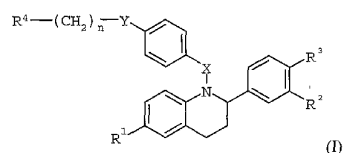
25. A method according to Claim 22 wherein the compound is administered prophylactically.

26. A method according to Claim 22 wherein said symptom of estrogen deprivation is bone loss.

27. A method according to Claim 26 wherein said bone loss is osteoporosis.

28. A method according to Claim 22 wherein said symptom of estrogen deprivation is cardiovascular disease.

29. A method for inhibiting a disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the formula



wherein

R^1 is -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), or -OSO₂(C₂-C₆ alkyl);

R^2 and R^3 are each independently -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl), -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) or halo;

R^4 is 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morpholino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, or 1-hexamethyleneimino;

n is 1, 2 or 3;

X is -C(O)- or -CH₂-; and

Y is -O-, -S-, -NH-, -NMe-, or -CH₂-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-52-

30. A method according to Claim 29 wherein said patient is a human.
31. A method according to Claim 30 wherein the human is a postmenopausal female.
- 5 32. A method according to Claim 29 wherein the compound is administered prophylactically.
33. A method according to Claim 29 wherein the disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen is estrogen dependent cancer.
- 10 34. A method according to Claim 33 wherein said cancer is breast cancer.
35. A method according to Claim 29 wherein the disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen is endometriosis.
- 15 36. A method according to Claim 29 wherein the disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen is uterine fibrosis.
- 20 37. A compound of any of Claims 1 to 20 for use as a pharmaceutical.
38. The use of a compound of any of Claims 1 to 20 in the preparation of a medicament for inhibiting a disease associated with estrogen deprivation.
- 25 39. The use according to Claim 38 wherein said symptom of estrogen deprivation is bone loss.
40. The use according to Claim 39 wherein said bone loss is osteoporosis.
- 30 41. The use according to Claim 38 wherein said symptom of estrogen deprivation is cardiovascular disease.
42. The use of a compound of any of Claims 1 to 20 in the preparation of a medicament for inhibiting a disease associated with an aberrant physiological response to endogenous estrogen.
- 35

WO 02/094788

PCT/US02/11878

-53-

43. The use of Claim 42 wherein said disease is estrogen dependent cancer.
44. The use of Claim 43 wherein said cancer is breast cancer.
- 5 45. The use of Claim 42 wherein said disease is endometriosis.
46. The use of Claim 42 wherein said disease is uterine fibrosis.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/11878
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/20 A61K31/47 A61P5/30 According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 686 465 A (MERAND YVES ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) column 10; tables 15,17	1-46
Y	SHARMA A P ET AL: "Structure-Activity-Relationship of Antiestrogens. Effect of the Side Chain and Its Position on the Activity of 2,3-Diaryl-2H-1-benzopyrans" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 33, 1990, pages 3216-3222, XP002170868 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 July 2002		10/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/US 02/11878
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 22-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC1/US 02/11878

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5686465 A	11-11-1997	US 5840735 A	24-11-1998
		US 5395842 A	07-03-1995
		US 6060503 A	09-05-2000
		AT 216880 T	15-05-2002
		AU 681338 B2	28-08-1997
		AU 2939392 A	28-06-1993
		AU 4677297 A	19-02-1998
		CA 2124932 A1	10-06-1993
		WO 9310741 A2	10-06-1993
		DE 69232590 D1	06-06-2002
		EP 0615448 A1	21-09-1994
		FI 942568 A	27-07-1994
		IL 103941 A	26-07-2000
		JP 3273010 B2	08-04-2002
		JP 10273479 A	13-10-1998
		JP 2784846 B2	06-08-1998
		JP 7501528 T	16-02-1995
		JP 2002060384 A	26-02-2002
		NO 942027 A	04-07-1994
		NZ 245339 A	26-01-1996
		NZ 272456 A	24-04-1997
		NZ 314240 A	25-11-1998
		RU 2142945 C1	20-12-1999
		ZA 9209309 A	01-06-1994
		AU 674480 B2	19-12-1996
		AU 2498695 A	14-09-1995
		AU 664613 B2	23-11-1995
		AU 3873993 A	05-08-1993
		AU 4392989 A	03-05-1990
		CA 2001938 A1	30-04-1990
		EP 0367576 A2	09-05-1990
		HU 52114 A2	28-06-1990
		HU 208150 B	30-08-1993
		JP 2243698 A	27-09-1990
		JP 2000256390 A	19-09-2000
		KR 142881 B1	15-07-1998
		PT 92168 A ,B	31-05-1990
		US 5631249 A	20-05-1997
		US 5686437 A	11-11-1997
		US 5204337 A	20-04-1993
		US 5393785 A	28-02-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

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

(72)発明者 オーウェン・ブレンダン・ウォレス

アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、チェイス・サークル 4 3 4 1 番

Fターム(参考) 4C031 DA01 DA04

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 DA09 DA10 GA07 GA12 GA16 MA01
MA03 MA04 MA05 NA14 ZA36 ZA81 ZA96 ZA97 ZB26 ZC03
ZC11 ZC75