

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5129738号
(P5129738)

(45) 発行日 平成25年1月30日 (2013. 1. 30)

(24) 登録日 平成24年11月9日 (2012. 11. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/54	(2006. 01)	C O 7 D 215/54	C S P
A 6 1 K 31/47	(2006. 01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 5/06	(2006. 01)	A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 15/08	(2006. 01)	A 6 1 P 15/08	

請求項の数 10 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2008-509436 (P2008-509436)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月2日 (2006. 5. 2)
 (65) 公表番号 特表2008-540378 (P2008-540378A)
 (43) 公表日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/061976
 (87) 国際公開番号 W02006/117370
 (87) 国際公開日 平成18年11月9日 (2006. 11. 9)
 審査請求日 平成21年4月21日 (2009. 4. 21)
 (31) 優先権主張番号 05103738.0
 (32) 優先日 平成17年5月4日 (2005. 5. 4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512059936
 エム・エス・ディー・オス・ペー・フェー
 オランダ国、5349・アー・ペー・オス
 、クローステルストラート・6
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢敦
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

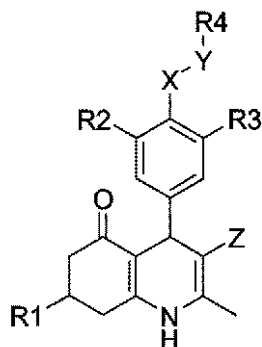
(54) 【発明の名称】 不妊症の治療用医薬としての4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

(式中、

R¹ は、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニルまたは(2 - 6 C) アルキニルであり；

R² は、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、フッ素化(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキル、またはフッ素化(1 - 4 C) アルキルであり；または R³ が R⁹ , R

R^{10} - アミノスルホニルである場合、 R^2 はHであってもよく；

R^3 は、OH、 NO_2 、CN、フッ素化(1 - 4 C)アルコキシ、(1 - 4 C)アルコキシカルボニル、(3 - 4 C)アルケニルオキシカルボニル、(1 - 4 C)アルコキシカルボニルオキシ、(3 - 4 C)アルケニルオキシカルボニルオキシ、 R^7 、 R^8 - アミノ、 R^9 、 R^{10} - アミノ、 R^9 、 R^{10} - アミノカルボニル、 R^9 、 R^{10} - アミノスルホニルまたはフェニル(1 - 4 C)アルコキシであり(フェニル環は場合により、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C)アルキル、(2 - 4 C)アルケニル、(2 - 4 C)アルキニル、(1 - 4 C)アルコキシ、(ジ)(1 - 4 C)アルキルアミノから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)；

R^4 は、 R^{11} - フェニルまたは R^{11} - (2 - 5 C)ヘテロアリールであり(フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C)アルキル、(1 - 4 C)アルキルチオ、(1 - 4 C)アルコキシ、(2 - 4 C)アルケニル、(2 - 4 C)アルキニルから選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい)；

R^7 は、H、(1 - 4 C)アルキルであり；

R^8 は、(1 - 4 C)アルキルスルホニル、(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(2 - 4 C)アルケニルカルボニル、(3 - 6 C)シクロアルキルカルボニル、(1 - 4 C)アルコキシカルボニル、(3 - 4 C)アルケニルオキシカルボニル、(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(3 - 4 C)アルケニルオキシ(1 - 4 C)アルキルカルボニルフェニルカルボニル、(2 - 5 C)ヘテロアリールカルボニル、フェニル(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(2 - 5 C)ヘテロアリール(1 - 4 C)アルキルカルボニルであり(フェニル環またはヘテロ芳香族環は、場合によりヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C)アルキル、(2 - 4 C)アルケニル、(2 - 4 C)アルキニル、(1 - 4 C)アルコキシ、(ジ)(1 - 4 C)アルキルアミノから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)；

R^9 および R^{10} は、独立して、H、(1 - 6 C)アルキル、(3 - 6 C)シクロアルキル、(3 - 6 C)シクロアルキル(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシ(2 - 4 C)アルキルから選択されるか；または

R^9 および R^{10} は、場合により1以上の(1 - 4 C)アルキル置換基で置換されていてもよい(4 - 6 C)ヘテロシクロアルケニル環または(2 - 6 C)ヘテロシクロアルキル環中で結合していてもよく；

R^{11} は、H、(1 - 6 C)アルコキシカルボニル、 R^{12} 、 R^{13} - アミノ、(1 - 6 C)アルキルカルボニル、(1 - 6 C)アルキルスルホニル、 R^{14} - オキシ、 R^{14} 、 R^{15} - アミノ、 R^{14} 、 R^{15} - アミノカルボニル、 R^{14} 、 R^{15} - アミノスルホニルであり；

R^{12} は、H、(1 - 4 C)アルキルであり；

R^{13} は、(1 - 4 C)アルキルスルホニル、(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(3 - 6 C)シクロアルキルカルボニル、(1 - 4 C)アルコキシカルボニル、(3 - 4 C)アルケニルオキシカルボニル、(ジ)(1 - 4 C)アルキルアミノ(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(2 - 6 C)ヘテロシクロアルキル(1 - 4 C)アルキルカルボニル、(4 - 6 C)ヘテロシクロ - アルケニル(1 - 4 C)アルキルカルボニルまたは(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキルカルボニルであり；

R^{14} および R^{15} は、独立して、H、(1 - 6 C)アルキル、(3 - 4 C)アルケニル、(3 - 4 C)アルキニル、(3 - 6 C)シクロアルキル、(3 - 6 C)シクロアルキル(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(2 - 4 C)アルキル、アミノ(2 - 4 C)アルキル、(1 - 4 C)アルコキシ(2 - 4 C)アルキル、(ジ)(1 - 4 C)アルキルアミノ(2 - 4 C)アルキル、(2 - 6 C)ヘテロシクロアルキル(2 - 4 C)アルキル、(4 - 6 C)ヘテロシクロアルケニル(2 - 4 C)アルキル、フェニル(1 - 4 C)アルキルおよび(2 - 5 C)ヘテロアリール(1 - 4 C)アルキルから選択され；

10

20

30

40

50

Xは、Oまたは R^{16} -Nであり；

Yは、 CH_2 、C(O)または SO_2 であり；

Zは、CNまたは NO_2 であり；

R^{16} は、H、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキルカルボニルである)

に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体またはこの医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が(1-6C)アルキルである、請求項1に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項3】

R^2 がハロゲンである、請求項1または2に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項4】

R^3 が R^9 、 R^{10} -アミノスルホニルである、請求項1から3のいずれか1項に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項5】

R^9 および R^{10} が独立して(1-6C)アルキルである、請求項4に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項6】

R^4 が R^{11} -フェニルまたは R^{11} -(2-5C)ヘテロアリアルであり、フェニルまたはヘテロアリアル基が、場合により1個の(1-4C)アルコキシでさらに置換されていてもよい請求項1から5のいずれか1項に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項7】

R^{11} がHまたは R^{12} 、 R^{13} -アミノである、請求項6に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項8】

ZがCNである、請求項1から7のいずれか1項に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項9】

XがOである、請求項1から8のいずれか1項に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【請求項10】

Yが CH_2 である、請求項1から9のいずれか1項に記載の4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4-フェニル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン誘導体、これを含む医薬組成物および受精障害の治療用医薬を製造するための前記誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ゴナドトロピンは、代謝、体温調節および繁殖プロセスを含む様々な身体機能において重要な機能を果たす。ゴナドトロピンは特定の生殖細胞種類に対して作用して、卵巣および精巣分化およびステロイド産生を開始させる。下垂体ゴナドトロピンFSH(卵胞刺激ホルモン)は、たとえば、卵胞発生および成熟の刺激において中心的役割を果たし、一方、LH(黄体形成ホルモン)は排卵を誘発する(Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33: 787-807, 1990; Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35: 301-342

10

20

30

40

50

、1979)。現在、FSHは、卵巣刺激、すなわち、体外受精(IVF)のための卵巣過剰刺激および不妊の無排卵の女性において排卵を誘発するために(Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988)、ならびに男性の性腺機能低下および男性の不妊症について臨床的に適用される。

【0003】

ゴナドトロピンFSHは、ゴナドトロピン放出ホルモンおよびエストロゲンの影響下で下垂体前葉から、および妊娠中の胎盤から放出される。女性において、FSHは卵胞の発生を促進する卵巣に作用し、エストロゲンの分泌を調節する主なホルモンである。男性において、FSHは細精管の完全性に関与し、セルトリ細胞に作用して、配偶子形成を支持する。精製されたFSHは女性において不妊症を治療するために、および男性においてある種の精子形成障害に関して臨床的に用いられる。治療目的のゴナドトロピンはヒト尿源から単離することができ、純度が低い(Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988)。別法として、これらは組み換えゴナドトロピンとして調製することができる。組み換えヒトFSHは商業的に入手可能であり、生殖補助において使用されている(Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992)。

【0004】

FSHホルモンの作用は、Gタンパク質結合レセプターの大ファミリーのメンバーである特定の原形質膜レセプターにより媒介される。これらのレセプターは、7個のトランスメンブランドメインを有する1つのポリペプチドからなり、Gタンパク質と相互作用することができ、アデニレートサイクラーゼの活性化に至る。

【0005】

FSHレセプターは、卵巣卵胞成長過程において高度に特異的な標的であり、卵巣において排他的に発現される。レセプターのブロックングまたはシグナル化の阻害は、通常、FSH媒介レセプター活性化後に誘発され、卵胞発生を妨害し、従って排卵および受精を妨害する。低分子量FSH拮抗物質は、新規避妊薬の基礎を形成し、低分子量FSH作用物質は、天然のFSHと同じ臨床的目的で、すなわち、不妊症の治療および体外受精のための卵巣過剰刺激のために使用できる。

【0006】

アゴニスト特性を有する低分子量FSH模倣物質は国際出願WO2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.)およびWO 2002/09706 (Affymax Research Institute)において開示された。

【0007】

あるテトラヒドロキノリン誘導体が最近、国際出願WO2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.)において、作用物質特性または拮抗物質特性のいずれかを有するFSH調節物質として開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

FSHレセプターを選択的に活性化する低分子量ホルモン模倣物質が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

この目的のために、本発明は、一般式I:

【0010】

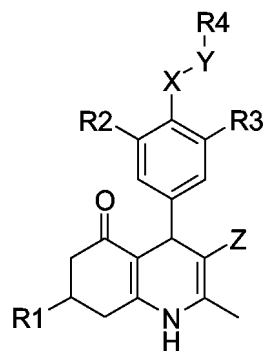
10

20

30

40

【化 3】



式 I

10

(式中、

R^1 は、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニルまたは(2 - 6 C) アルキニルであり；

R^2 は、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、フッ素化(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキル、またはフッ素化(1 - 4 C) アルキルであり；または R^3 が R^9 、 R^{10} - アミノスルホニルである場合、 R^2 はHであってもよく；

R^3 は、OH、 NO_2 、CN、フッ素化(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルコキシ(2 - 4 C) アルコキシ、ヒドロキシ(2 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、(3 - 4 C) アルケニルオキシカルボニル、(1 - 4 C) アルコキシカルボニルオキシ、(3 - 4 C) アルケニルオキシカルボニルオキシ、 R^7 、 R^8 - アミノ、 R^9 、 R^{10} - アミノ、 R^9 、 R^{10} - アミノカルボニル、 R^9 、 R^{10} - アミノスルホニルまたはフェニル(1 - 4 C) アルコキシであり(フェニル環は場合により、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C) アルキル、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(1 - 4 C) アルコキシ、(ジ)(1 - 4 C) アルキルアミノから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)；

20

R^4 は R^{11} - フェニルまたは R^{11} - (2 - 5 C) ヘテロアリールであり(フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルチオ、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニルから選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい)；

30

R^7 はH、(1 - 4 C) アルキルであり；

R^8 は(1 - 4 C) アルキルスルホニル、(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(2 - 4 C) アルケニルカルボニル、(3 - 6 C) シクロアルキルカルボニル、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、(3 - 4 C) アルケニルオキシカルボニル、(1 - 4 C) アルコキシ(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(3 - 4 C) アルケニルオキシ(1 - 4 C) アルキルカルボニルフェニルカルボニル、(2 - 5 C) ヘテロアリールカルボニル、フェニル(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(2 - 5 C) ヘテロアリール(1 - 4 C) アルキルカルボニルであり(フェニル環またはヘテロ芳香族環は、場合により、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1 - 4 C) アルキル、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(1 - 4 C) アルコキシ、(ジ)(1 - 4 C) アルキルアミノから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)；

40

R^9 および R^{10} は独立して、H、(1 - 6 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル(1 - 4 C) アルキルおよび(1 - 4 C) アルコキシ(2 - 4 C) アルキルから選択されるか；

または R^9 および R^{10} は、場合により1以上の(1 - 4 C) アルキル置換基で置換されていてもよい(4 - 6 C) ヘテロシクロアルケニル環または(2 - 6 C) ヘテロシクロアルキル環中で結合していてもよく；

R^{11} は、H、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、 R^{12} 、 R^{13} - アミノ、(1 - 6

50

C) アルキルカルボニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、 R^{14} - オキシ、 R^{14} , R^{15} - アミノ、 R^{14} , R^{15} - アミノカルボニル、 R^{14} , R^{15} - アミノスルホニルであり；

R^{12} は、H、(1 - 4 C) アルキルであり；

R^{13} は、(1 - 4 C) アルキルスルホニル、(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(3 - 6 C) シクロアルキルカルボニル、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、(3 - 4 C) アルケニルオキシカルボニル、(ジ)(1 - 4 C) アルキルアミノ(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(2 - 6 C) ヘテロシクロアルキル(1 - 4 C) アルキルカルボニル、(4 - 6 C) ヘテロシクロ - アルケニル(1 - 4 C) アルキルカルボニルまたは(1 - 4 C) アルコキシ(1 - 4 C) アルキルカルボニルであり；

R^{14} および R^{15} は独立して、H、(1 - 6 C) アルキル、(3 - 4 C) アルケニル、(3 - 4 C) アルキニル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ(2 - 4 C) アルキル、アミノ(2 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ(2 - 4 C) アルキル、(ジ)(1 - 4 C) アルキルアミノ(2 - 4 C) アルキル、(2 - 6 C) ヘテロシクロアルキル(2 - 4 C) アルキル、(4 - 6 C) ヘテロシクロアルケニル(2 - 4 C) アルキル、フェニル(1 - 4 C) アルキルおよび(2 - 5 C) ヘテロアリール(1 - 4 C) アルキルから選択され；

X は O または R^{16} - N であり；

Y は CH_2 、C(O) または SO_2 であり；

Z は CN または NO_2 であり；

R^{16} は H、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルカルボニルであり；

の 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体またはこの医薬的に許容される塩を提供する。

【0011】

本発明の 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体は、有効な FSH レセプター活性化剤であり、これらは作用物質のように挙動するので、天然の FSH と同じ臨床目的に使用でき、合成により調製でき、変更された安定性を示し、別々に投与できるという利点を有する。

【0012】

従って、本発明の FSH レセプター作用物質は、受精障害の治療、たとえば、制御された卵巣過剰刺激および IVF 法に使用できる。

【0013】

定義において用いられる(1 - 4 C) アルキルおよび(1 - 6 C) アルキルなる用語は、それぞれ 1 から 4 および 1 から 6 個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、イソブチルおよび tert - ブチルなどである。

【0014】

(2 - 4 C) アルコキシ(2 - 4 C) アルキルなる用語は、このアルキル基が、2 から 4 個の炭素原子を有し、2 から 4 個の炭素原子を有するアルキル基に結合した、アルコキシ基を意味する。

【0015】

フッ素化(1 - 4 C) アルキルおよびフッ素化(1 - 4 C) アルコキシなる用語は、それぞれ 1 から 4 個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキルおよびアルコキシ基であって、少なくとも 1 個のフッ素原子で置換されているものを意味する。

【0016】

(2 - 4 C) アルケニル、(3 - 4 C) アルケニルおよび(2 - 6 C) アルケニルなる用語は、それぞれ 2 から 4、3 から 4 および 2 から 6 個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルケニル基、たとえば、エテニル、2 - ブテニル、および n - ペンテニルを意味する。

【0017】

10

20

30

40

50

(2 - 4 C) アルキニルなる用語は、2 から 4 個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキニル基、たとえば、エチニルおよびプロピニルを意味する。

【 0 0 1 8 】

(3 - 6 C) シクロアルキルなる用語は、3 から 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【 0 0 1 9 】

(3 - 6 C) シクロアルキル (1 - 4 C) アルキルなる用語は、前記定義の (3 - 6 C) シクロアルキルアルキル基で置換された、前記定義の (1 - 4 C) アルキル基を意味する。

【 0 0 2 0 】

(2 - 6 C) ヘテロシクロアルキルなる用語は、2 から 6 個の炭素原子、好ましくは 3 から 5 個の炭素原子を有し、N、O および / または S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル基であって、ヘテロ原子または可能であるならば、炭素原子により結合し得るものを意味する。好ましいヘテロ原子は N または O である。最も好ましいのは、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イルおよびピペラジン - 1 - イルである。

【 0 0 2 1 】

(4 - 6 C) ヘテロシクロアルケニルとは、4 から 6 個の炭素原子、好ましくは 5 から 6 個の炭素原子、および N、O および / または S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルケニル基であって、ヘテロ原子または可能であるならば炭素原子により結合することができるものを意味する。好ましいヘテロ原子は N または O である。

【 0 0 2 2 】

(2 - 5 C) ヘテロアリールなる用語は、2 から 5 個の炭素原子および N、O および S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する複素芳香族基を意味し、たとえば、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、チエニルまたはフリルである。好ましいヘテロアリール基は、チエニル、フリルおよびピリジニルである。(2 - 5 C) ヘテロアリール基は、炭素原子またはヘテロ原子 (可能であるならば) により結合させることができる。

【 0 0 2 3 】

本明細書において用いられる (ジ) (1 - 4 C) アルキルアミノなる用語は、アルキル基で一置換または二置換されたアミノ基を意味し、このそれぞれは 1 から 4 個の炭素原子を含有し、前記定義と同じ意味を有する。

【 0 0 2 4 】

ハロゲンなる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し ; 塩素、臭素またはヨウ素が好ましい。

【 0 0 2 5 】

医薬的に許容される塩なる用語は、医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、接触して使用するのに適し、適度な利益 / リスク比に相応した塩を意味する。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。これらは、本発明の化合物の最終単離および精製の間に得ることができるか、または遊離塩基官能基に適した無機酸、たとえば、塩酸、リン酸、または硫酸、もしくは有機酸、たとえば、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸などと反応させることにより別々に得ることができる。酸官能基は、有機または無機塩基、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムと反応させることができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の一つの態様は、式 I の化合物 (式中、 R^1 は (1 - 6 C) アルキルである) に関する。さらに詳細には、本発明は R^1 が (1 - 4 C) アルキルである化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本発明の別の態様は、式 I の化合物（式中、 R^2 はハロゲンである）に関する、さらに詳細には、 R^2 は Br である。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物における R^3 は、 R^9 、 R^{10} - アミノスルホニルである。特に、 R^9 および R^{10} は独立して、（1 - 6 C）アルキルである。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の態様は、式中、 R^4 が R^{11} - フェニルまたは R^{11} - （2 - 5 C）ヘテロアリールであり、フェニルまたはヘテロアリール基が場合により 1 個の（1 - 4 C）アルコキシでさらに置換されていてもよい式 I の化合物に関する。特に、本発明は、 R^{11} が H または R^{12} 、 R^{13} - アミノである化合物に関する。

10

【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる態様は、式中、X が O である式 I の化合物に関する。

【 0 0 3 1 】

別の態様において、本発明は、式中、Y が CH_2 である式 I の化合物に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様は Z が CN である化合物に関する。

【 0 0 3 3 】

さらにもう一つ別の本発明の態様は、前記定義の R^1 から R^{16} および X、Y および Z 基の 1 以上の定義が、式 I の 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン化合物の定義に組み入れられる化合物に関する。

20

【 0 0 3 4 】

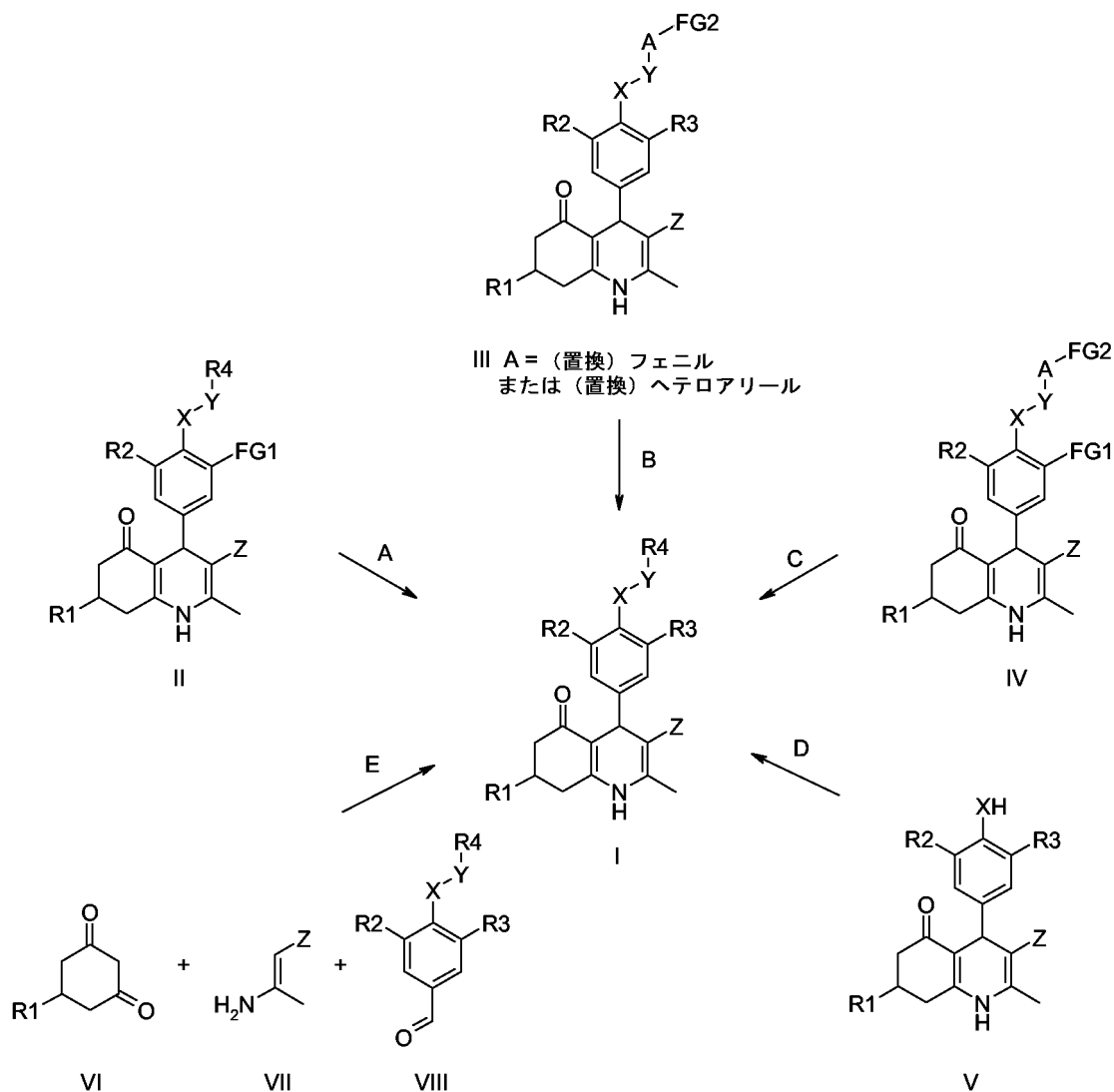
本発明のさらに別の態様は、結合分析において 10^{-8} M 未満の EC_{50} を有する式 I の化合物に関する（実施例 43 において記載するとおり）。

【 0 0 3 5 】

化合物の適切な一般的調製法を以下に概説する。

【 0 0 3 6 】

【化 4】



FG 1 および FG 2 は官能基である

A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール

【 0 0 3 7 】

いくつかの場合において、官能基を含む R^x - 基は、行われる反応の種類に応じて追加の一時的保護を必要とし、このことは当業者には容易に理解されるであろう (Protective groups in Organic Synthesis, T. W. Greene および P. G. M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999 参照)。

【 0 0 3 8 】

式 I の 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y および Z は前記定義の通りである) は、以下のいくつかの方法に従って調製することができる。方法 A は、一般構造式 II の適切に官能化された 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X、Y および Z は前記定義の通りであり、FG 1 は官能基、たとえば、ニトロ、アジド、(場合により保護されていてもよい) アミノ、(場合により保護されていてもよい) ヒドロキシル、カルボン酸、スルホニルクロリドなどであって、 R^3 について定義された基に変換することができる) から出発する。

【 0 0 3 9 】

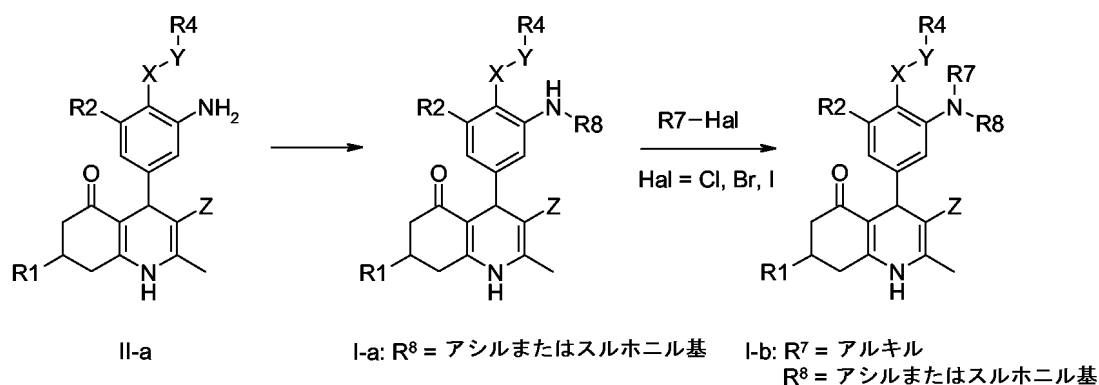
10

20

30

40

【化 5】



10

【 0 0 4 0 】

たとえば、一般式 II - a の化合物の N - アシル化または N - スルホニル化により、一般式 I - a (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、 R^7 は H であり、 R^8 はアシルまたはスルホニル基である) の化合物が得られる。

【 0 0 4 1 】

典型的な実験において、化合物 II - a を溶媒、たとえば、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、1 - メチル - ピロリジン - 2 - オンまたはピリジン中、適切に置換されたアシルハロゲン化物、酸無水物またはスルホニルハロゲン化物と、塩基、たとえば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (D i P E A) またはピリジンの存在下で反応させて、それぞれ式 I - a の N - アシル化または N - スルホニル化誘導体を得る。別法として、カップリング試薬、たとえば、ジイソプロピルカルボジイミド (D I C)、(3 - ジメチルアミノプロピル) - エチル - カルボジイミド (E D C I)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) および第三アミン塩基 (たとえば、D i P E A) の存在下での、溶媒、たとえば、N, N - ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン中、周囲温度または高温で、誘導体 II - a を適切に置換されたカルボン酸と反応させることにより、一般式 I - a の N - アシル化合物を得ることができる。

20

30

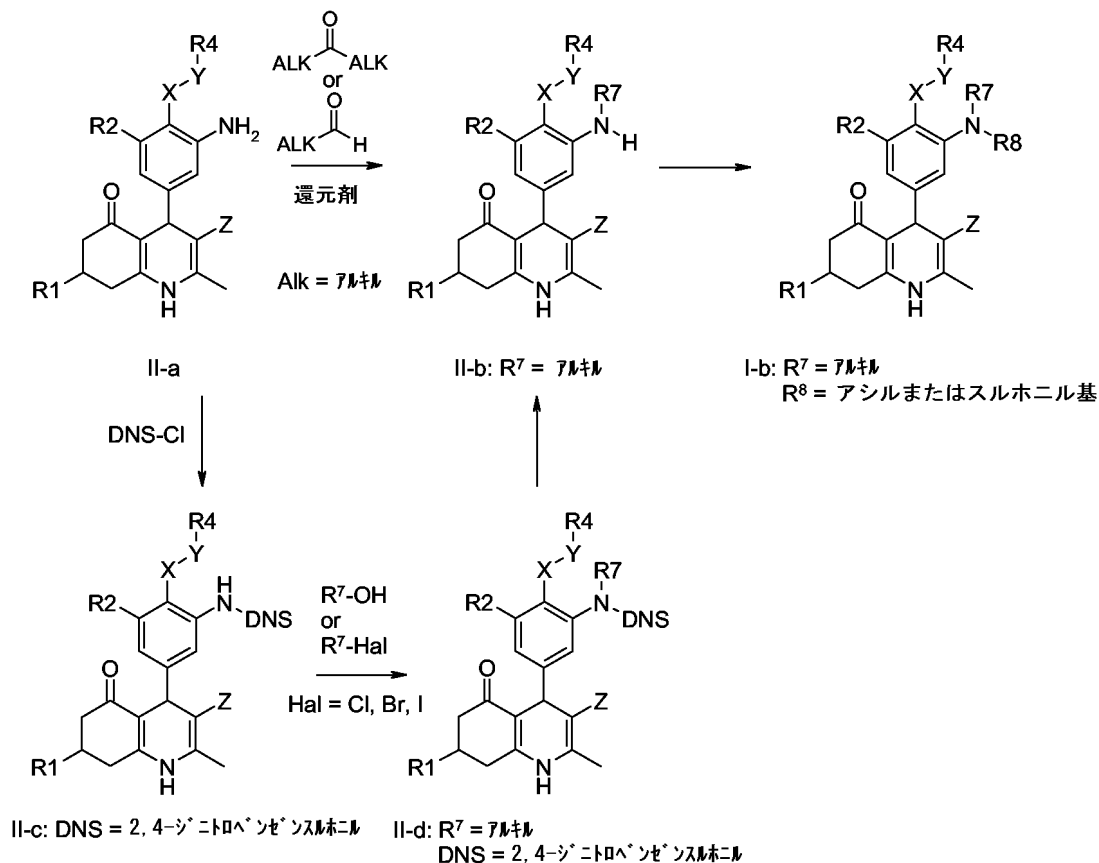
【 0 0 4 2 】

一般式 I - b (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、 R^7 は (1 - 4 C) アルキル基である) の化合物は、誘導体 I - a の、適切に置換された一般式 $R^7\text{-Hal}$ のアルキルハライドでの N - アルキル化により調製することができる。この反応は、典型的には、塩基、たとえば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウムの存在下、適切な溶媒、たとえば、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド、エタノール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサン中で行われる。

40

【 0 0 4 3 】

【化 6】



10

20

【 0 0 4 4 】

別法として、式 I - b の化合物は、アルキルアルデヒド（たとえば、アセトアルデヒド、（イソ）ブチルアルデヒド）、アセトンまたはブタノンを用いた、当分野において公知の還元的アルキル化により得ることができる。典型的には、一般式 II - a の化合物は、適切なカルボニル化合物および還元剤、たとえば、ナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドで、適切な溶媒、たとえば、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミドまたはこの混合物中、場合により酸、たとえば、酢酸の存在下で処理して、一般式 II - b の化合物を得る。一般式 II - b の化合物を次いで、一般式 I - a の化合物の II - a からの調製について記載されたのと同じ方法により、N - アシル化または N - スルホニル化して、一般式 I - b の化合物を得る。

30

【 0 0 4 5 】

一般式 II - b の化合物は、3段階シーケンスによって得ることもできる。まず、2, 4 - ジニトロベンゼンスルホニルクロリド (DNS - Cl) を用いた N - スルホニル化により、式 II - a の化合物を 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 II - c に変換することができる。

40

【 0 0 4 6 】

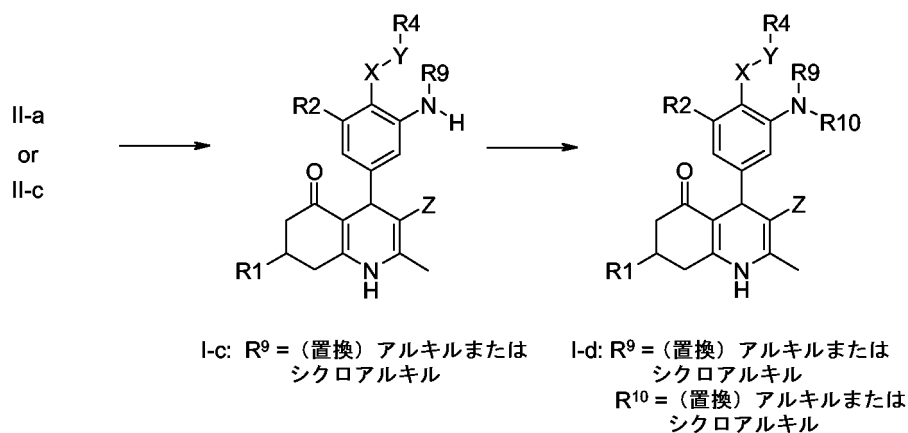
適した溶媒、たとえば、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン中、高温または周囲温度で、適切に置換された式 $R^7 - OH$ ($R^7 = \text{アルキル}$) の第一または第二アルコール、トリフェニルホスフィン（場合により樹脂結合）およびジアルキルアゾジカルボキシレートを用いた公知の Mitsunobu 反応を用いることにより、スルホンアミドをアルキル化して、一般式 II - d の化合物を得ることができる。別法として、式 $R^7 - Hal$ ($Hal = Cl, Br, I$) のアルキルハライドおよび適切な塩基、たとえば、 K_2CO_3 を溶媒、たとえば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサン中で使用して、一般式 II - c のスルホンアミドをア

50

ルキル化することができる。第一アミン、たとえば、プロピルアミンとのN-Sスルホンアミド結合を、適切な溶媒、たとえば、ジクロロメタン中で開裂させて、式II-bの化合物を得る。別法として、溶媒、たとえば、ジクロロメタン中、メルカプト酢酸および第三アミン塩基を用いて、N-Sスルホンアミド結合を開裂させることができる。これらの種類の反応の優先性は、文献において見出すことができる。たとえば：Tetrahedron Lett. 38 (1997) 5831-5834、Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 835-838 参照。

【0047】

【化7】

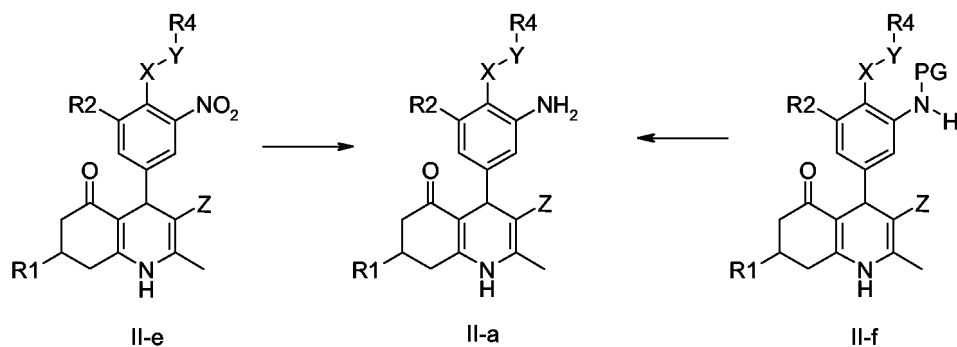


【0048】

誘導体II-bの調製について記載されたのと同じ方法を用いて、化合物II-aを(置換)アルキルアルデヒドまたは(環状)ケトン(たとえば、プロピオンアルデヒド、シクロヘキサノン、アセトンまたはアセトアルデヒド)と、還元的条件下で反応させるか、または誘導体II-cをR⁹-OHまたはR⁹-Halでアルキル化し、続いてDNS基を除去することにより、一般式I-c(式中、R¹、R²、R⁴、R⁹、X、YおよびZは前記定義のとおりである)の化合物が調製される。適切に置換されたアルデヒドまたはケトンを用いて化合物I-cを再度還元的アルキル化して、R¹⁰を導入し、一般式I-d(式中、R¹、R²、R⁴、R⁹、R¹⁰、X、YおよびZは前記定義のとおりである)の化合物を得る。数例において、II-aの還元的アルキル化は2度起こり、一般式I-d(式中、R⁹ = R¹⁰(たとえば、ホルムアルデヒドが用いられる場合、R⁹ = R¹⁰ = メチル))の化合物を得る。

【0049】

【化8】



【0050】

一般式II-aの化合物は、一般式II-eの化合物中のニトロ基を対応するアミノ基に還元することにより得ることができる。典型的には、化合物II-eを亜鉛末および酢酸で、適切な溶媒、たとえば、THFまたはジオキサン中、0 から還流温度の間の温度

で処理する。別の方法は、当業者に周知の方法および試薬を用いた、鉄、 SnCl_2 、または遷移金属触媒、たとえば、木炭上パラジウムまたは白金の存在下での水素での処理を含む。別法として、一般式 II - a の化合物は、一般式 II - f の化合物中の公知 N - 保護基（式 II - f 中、 $=\text{PG}$ ）、たとえば、アリルオキシカルボニル（Alloc）、フルオレン - 9 - イル - メトキシカルボニル（Fmoc）または tert - ブトキシカルボニル（Boc）基の開裂により得ることができ、対応する誘導体 II - a を得る。関連する保護基操作は、Protective groups in Organic Synthesis、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、John Wiley & sons、Inc.、New York、1999 において見出すことができる。

10

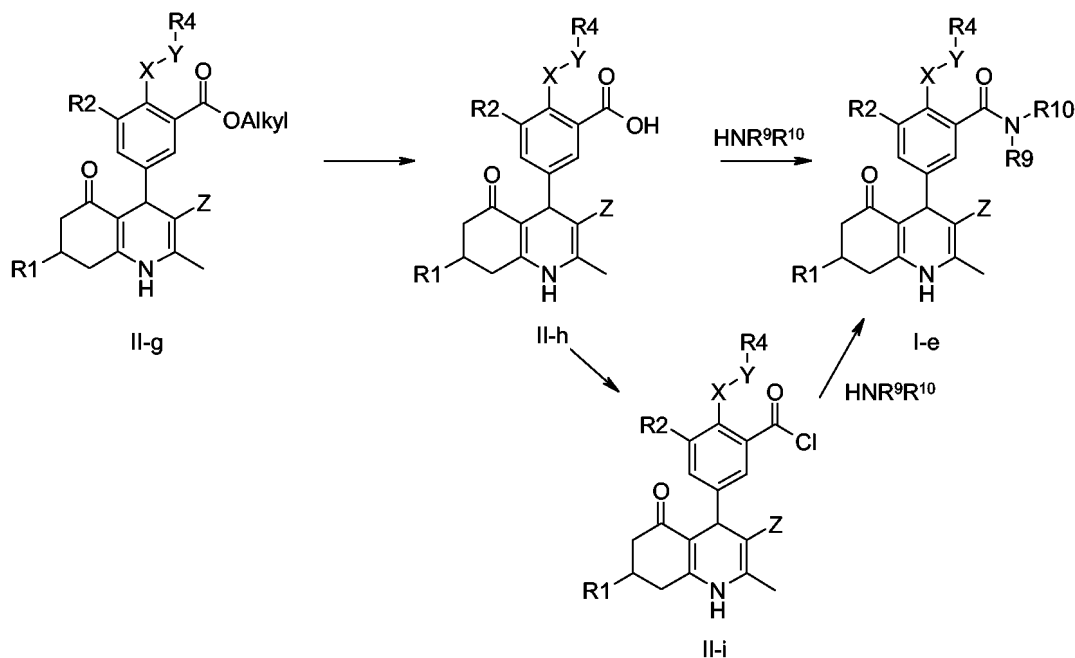
【0051】

対応するアルキルエステル II - g のケン化により得られる一般式 II - h のカルボン酸誘導体を、誘導体 I - a の II - a からの調製について前述されたカップリング剤を使用して、一般構造式 $\text{R}^9 \text{R}^{10} \text{NH}$ のアミンと縮合して、式 I - e（式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 Y および Z は前記定義のとおりである）の化合物を得ることができる。別法として、当分野において公知の方法により、一般式 II - h の化合物を一般式 II - i の対応する酸塩化物に変換することができる：一般式 II - h のカルボン酸をチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドおよび DMF で適切な溶媒、たとえば、ジクロロメタンまたはトルエン中で処理して、対応する酸塩化物 II - i を得る。その後、一般構造式 $\text{R}^9 \text{R}^{10} \text{NH}$ のアミンと、場合により適切な第三アミン塩基の存在下で反応させて、一般式 I - e の化合物を得る。

20

【0052】

【化9】



30

40

【0053】

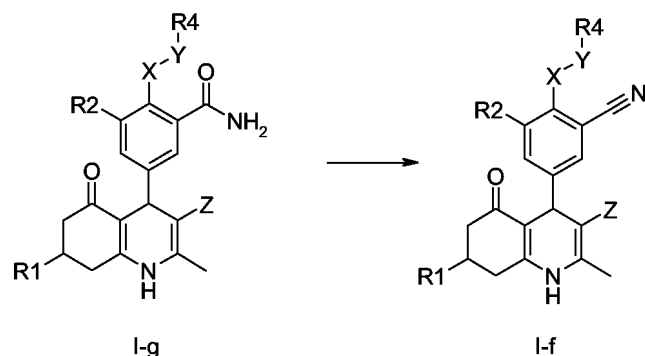
一般式 I - f（式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 、 Y および Z は前記定義のとおりであり、 R はシアノである）の化合物は、一般式 I - g のアミドを無水トリフルオロ酢酸および適切な塩基、たとえば、トリエチルアミンまたはピリジンを用いて、適切な溶媒、たとえば、ジクロロメタン、1,4 - ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中、0 または周囲温度で脱水することにより得ることができる。アリールニトリルを得るためのアミドの関連する脱水は、文献において見出すことができ、たとえば：Org. Prep. Proced. Int. 26 (1994) 429 - 438、Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714 - 720、J. Org. Chem. 57 (1992) 2700 - 27

50

05参照。式I - gの化合物は、誘導体I - eについて概説された合成法に従って調製される。

【0054】

【化10】



10

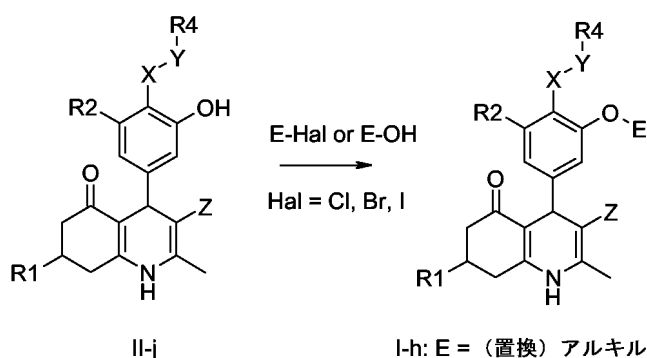
【0055】

一般式II - j (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X、YおよびZは前記定義のとおりである)の化合物は、たとえば、N,N - ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサンまたは1 - メチル - ピロリジン - 2 - オンなどの適切な溶媒中、塩基、たとえば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムで処理することにより、(置換)アルキルハライドE - Hal (E = アルキル、フッ素化アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、(置換)フェニルアルキルまたは(置換)ヘテロアリールアルキル; Hal = Cl, Br, I)でO - アルキル化することができ、一般式I - h (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X、YおよびZは前記定義のとおりであり、Eはアルキル、フッ素化アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、(置換)フェニルアルキルまたは(置換)ヘテロアリールアルキルである)の化合物を得る。別法として、誘導体II - cの化合物II - dへの変換について記載されるようなMitsunobu条件を用いて、この変換を行うことができる。

20

【0056】

【化11】



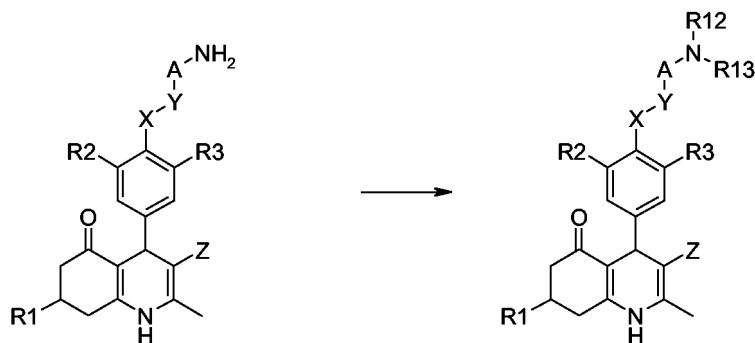
40

【0057】

一般式Iの化合物は、一般式IIIの化合物における官能基FG2の操作によっても得ることができる(方法B)。たとえば、一般式III - aの化合物のアミノ基を、誘導体II - aのI - aおよびI - bへの変換について記載したのと同じ方法で官能化して、一般式I - k (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 、 R^{13} 、X、YおよびZは前記定義のとおりであり、Aは(置換)フェニルまたは(置換)ヘテロアリール環である)の化合物を得る。

【0058】

【化 1 2】



III-a: A = (置換) フェニルまたは
(置換) ヘテロアリール

I-k: A = (置換) フェニルまたは
(置換) ヘテロアリール
R¹² = H または アルキル
R¹³ = アシル または スルホニル基

10

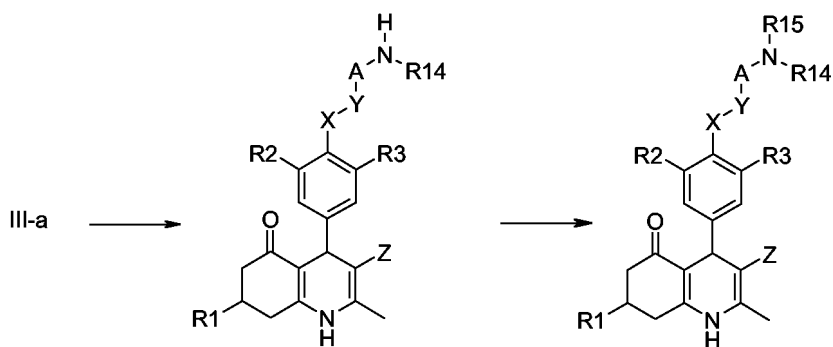
【0059】

一般式 I - 1 (式中、R¹、R²、R³、R¹⁴、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、R¹⁵ は H であり、A は (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール環である) の化合物は、II - b の化合物の II - a からの調製について記載されたのと同じ方法を用いた、一般式 III - a の化合物の還元的アルキル化によるか、または II - a からの II - c および II - d を経た誘導体 II - b の調製について記載された 3 工程シーケンスにより得ることができる。アルデヒドまたはケトンを用いた、ナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの存在下での、化合物 I - 1 の還元的アルキル化により、一般式 I - m (式中、R¹、R²、R³、R¹⁴、R¹⁵、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、A は (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール環である) の化合物を得る。

20

【0060】

【化 1 3】



I-l: A = (置換) フェニルまたは
(置換) ヘテロアリール
R¹⁴ = (置換) アルキル、
シクロアルキル

I-m: A = (置換) フェニルまたは
(置換) ヘテロアリール
R¹⁴ = (置換) アルキル、
シクロアルキル
R¹⁵ = (置換) アルキル、
シクロアルキル

30

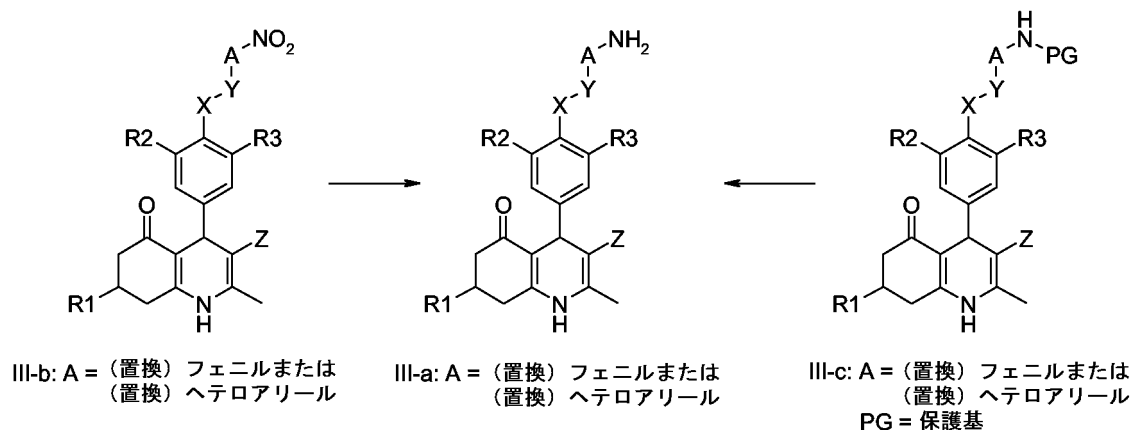
40

【0061】

一般式 III - a の化合物は、一般式 III - b または III - c の化合物から、それぞれ II - a の化合物の II - e または II - f からの調製と同様にして調製することができる。

【0062】

【化 1 4】



10

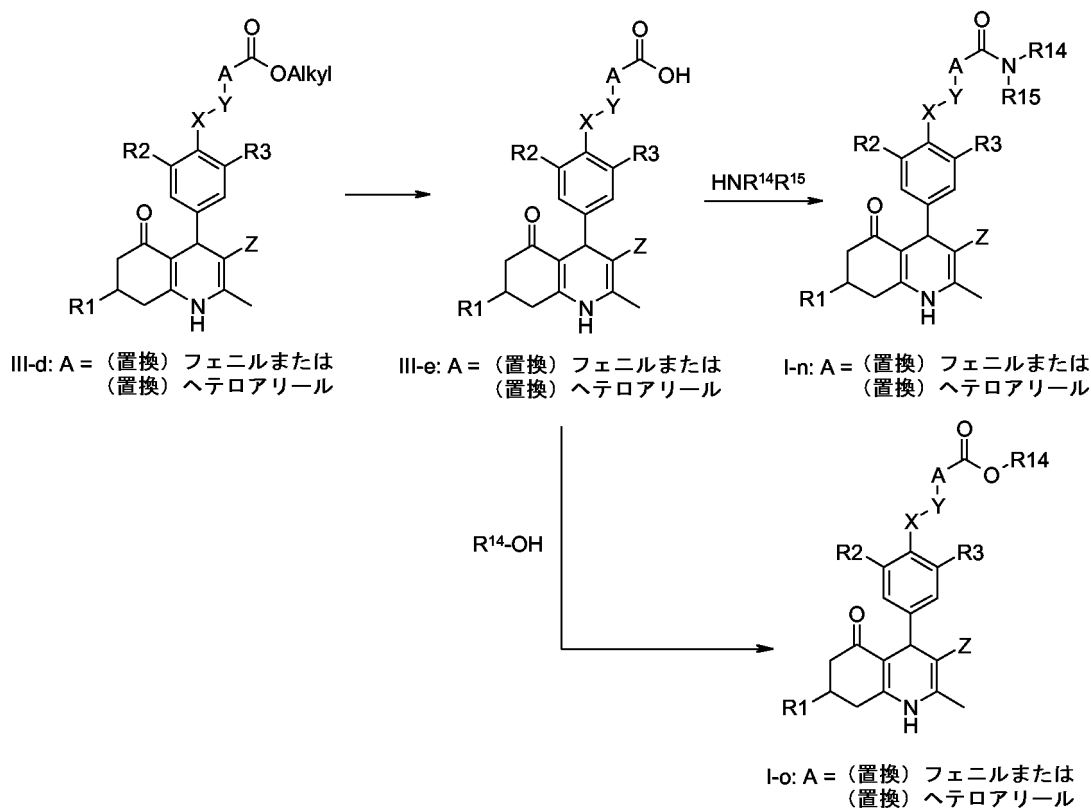
【0063】

アミド誘導体 I - n (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{14} 、 R^{15} 、X、YおよびZは前記定義のとおりであり、Aは(置換)フェニルまたは(置換)ヘテロアリール環である)は、I - eの化合物のII - hからの調製について記載されたのと同じ方法(酸塩化物を経由するか、またはカップリング試薬の使用による)により、カルボン酸III - eから調製することができる。

20

【0064】

【化 1 5】



30

40

【0065】

同様に、一般式 I - o (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{14} 、X、YおよびZは前記定義のとおりであり、Aは(置換)フェニルまたは(置換)ヘテロアリール環である)のエステルは、誘導体III - eおよび一般式 R^{14} -OHのアルコールから、III - eの対応するアミドI - nへの変換について記載されたのと同じ方法を用いて得ることができる。

50

。

【0066】

一般式ⅡⅡⅡ-eの化合物は、当業者に周知の、塩基または酸によるエステル開裂により、対応するアルキルエステルⅡⅡⅡ-dから調製することができる。

【0067】

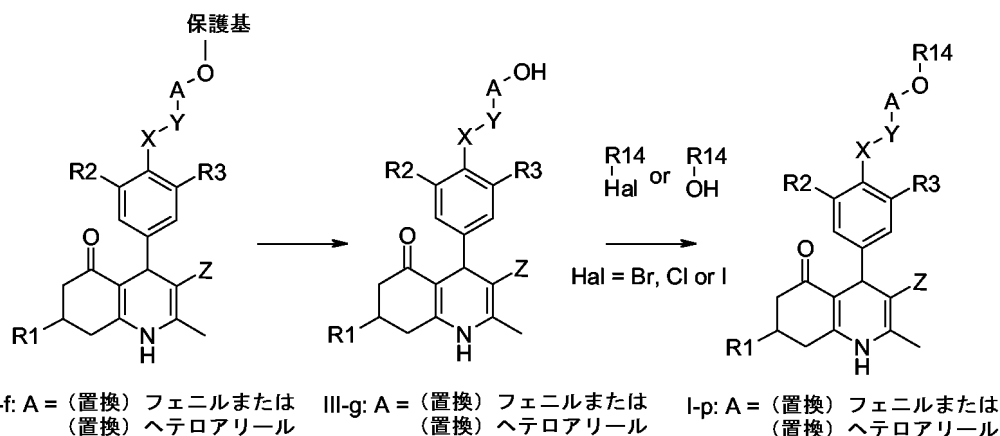
一般式Ⅰ-p(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{14} 、X、YおよびZは前記定義の通りであり、Aは(置換)フェニルまたは(置換)ヘテロアリール環である)の誘導体は、一般式ⅡⅡⅡ-gの化合物中のヒドロキシル基を、一般式 R^{14} -Hal(式中、HalはBr、ClまたはIである)のアルキルハライドでアルキル化することにより調製できる。典型的には、かかる反応は、非プロトン性溶媒、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中、塩基、たとえば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはトリエチルアミンの存在下、周囲温度または高温で行われる。別法として、一般式ⅡⅡⅡ-gの化合物の一般式Ⅰ-pのアリールエーテルへの変換は、Mitsunobuタイプのアルキル化条件下で行うことができる。かかる変換において、式ⅡⅡⅡ-gの化合物中のヒドロキシル基のアルキル化は、一般式 R^{14} -OHのアルコールと共に、(樹脂結合)トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはこの誘導体の作用のもとで、適した非プロトン性溶媒、たとえば、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン中で行われる。

10

【0068】

【化16】

20



30

【0069】

一般式ⅡⅡⅡ-gの誘導体は、一般式ⅡⅡⅡ-fの化合物中のヒドロキシル保護基の開裂により得ることができる。当業者に周知の適した保護基は、テトラヒドロピラニル(THP)またはtert-ブチルジメチルシリル(TBS)保護基である。THPおよびTBS基の開裂は、一般に、酸、たとえば、塩酸、トリフルオロメタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸での、適した溶媒、たとえば、テトラヒドロフランまたはメタノール中での処理により行われる。別法として、TBS基は、テトラヒドロフラン中テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドでの処理により除去できる。関連する保護基操作は、Protective groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999において見出すことができる。

40

【0070】

一般式Ⅰの化合物は、一般式ⅡⅡおよびⅡⅡⅡの化合物の変換について記載された方法に従って、一般式Ⅳの化合物中の両官能基FG1およびFG2の操作(方法C)によっても得ることができる。2つの官能基は同一であり得るが、同一である必要はない。当業者には、官能基FG1およびFG2が修飾される順序は、功を奏する合成結果を得るために重要であることは明らかである。明らかに、いくつかの場合において、(オルトゴナル

50

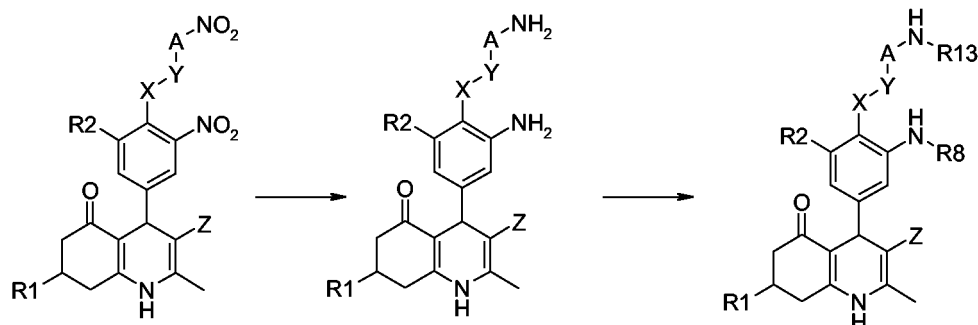
(o r t h o g o n a l)) 保護基の使用は必要である。

【 0 0 7 1 】

たとえば、一般式 I V - a のジニトロ化合物は、誘導体 I I - a の I I - e からの調製について記載された方法を用いて、ジアミノ化合物 I V - b に還元することができる。標準的 N - アシル化または N - スルホニル化により、一般式 I - q (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、A は (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール環であり、 $R^{13} = R^8$ である) の化合物が得られる。

【 0 0 7 2 】

【 化 1 7 】



IV-a: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール

IV-b: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール

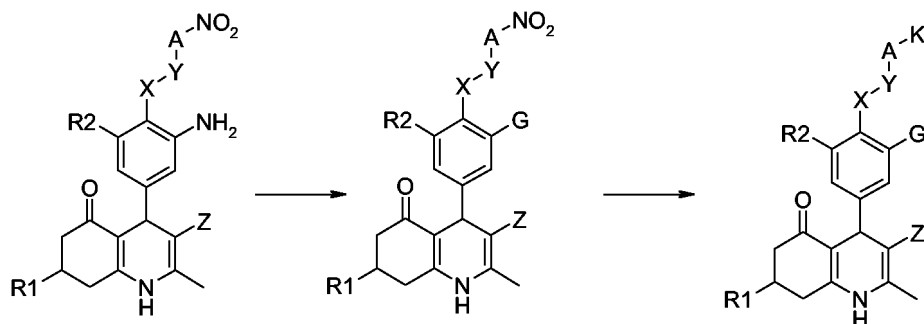
I-q: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール
 $R^8 = R^{13}$ = アシルまたはスルホニル基

【 0 0 7 3 】

置換基 (たとえば、 R^8 および R^{13}) の独立した変化を許容するために、一般式 I V の化合物中の官能基はオルトogonal (o r t h o g o n a l) な形態で官能化する必要がある。たとえば、一般式 I V - c の化合物は、誘導体 I - a、I - b、I - c および I - d の化合物 I I - a からの合成について記載されたのと同じ方法を用いて官能化することができ、一般式 I V - d (式中、 R^1 、 R^2 、X、Y および Z は前記定義のとおりである、A は (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール環であり、G は NR^7R^8 または NR^9R^{10} である) の化合物を得る。これらの化合物は、誘導体 I - r (式中、 R^1 、 R^2 、X、Y および Z は前記定義のとおりであり、A は (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール環であり、G は NR^7R^8 または NR^9R^{10} であり、K は $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{14}R^{15}$ である) に変換することができる。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 8 】



IV-c: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール

IV-d: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール
G = NR^7R^8 or NR^9R^{10}

I-r: A = (置換) フェニルまたは (置換) ヘテロアリール
G = NR^7R^8 or NR^9R^{10}
K = $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{14}R^{15}$

10

20

30

40

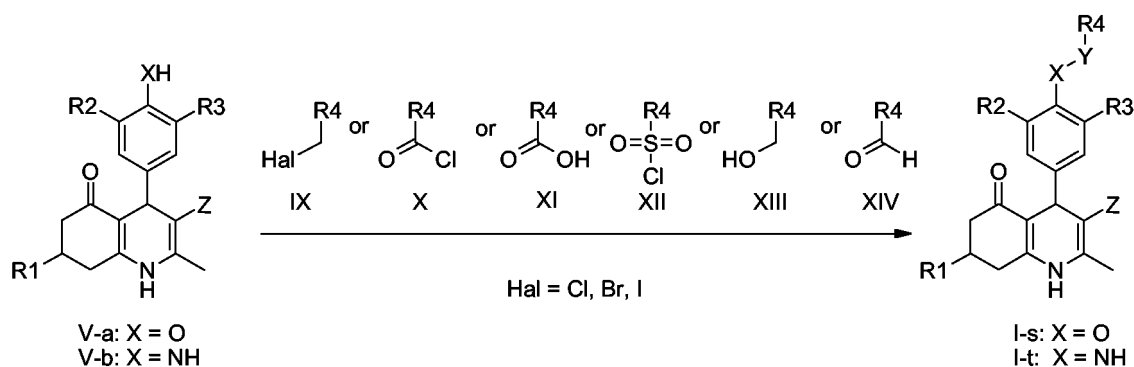
50

【 0 0 7 5 】

一般式 I の所望の化合物に到達するさらに別の可能性は、一般式 V の化合物の官能化である（方法 D）。一般式 V - a（式中、X = O）の化合物を用いて、化合物 I - s（式中、R¹、R²、R³、R⁴、Y および Z は前記定義のとおりであり、X = O）を、当業者に周知、標準的条件を用いた O - アルキル化、O - アシル化または O - スルホニル化により調製することができる。R⁴ 中の（ヘテロ）アリアル環の置換パターンは、すでに定義した通りである。典型的な実験において、溶媒、たとえば、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、1 - メチル - ピロリジン - 2 - オンまたはピリジン中、塩基、たとえば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（D i P E A）、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムの存在下、場合により触媒量のヨウ化カリウムまたはテトラブチルアンモニウムヨードの存在下で、化合物 V - a を一般式 I X の適切に置換された（ヘテロ）芳香族アルキルハライド、式 X のアシルクロリドまたは式 X I I のスルホニルクロリドと反応させて、それぞれ式 I - s の O - アルキル化、O - アシル化または O - スルホニル化誘導体を得る。

【 0 0 7 6 】

【 化 1 9 】



【 0 0 7 7 】

別法として、一般式 I - s（式中、Y は C H₂ である）の O - アルキル化化合物は、適切な溶媒、たとえば、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン中、高温または周囲温度での、式 X I I I のアルコール、トリフェニルホスフィン（場合により樹脂結合）およびジアルキルアゾジカルボキシレート（たとえば、ジエチルアゾジカルボキシレート）を用いた、当分野において公知の M i t s u n o b u 反応を用いて得ることができる。

【 0 0 7 8 】

さらに、一般式 I - c（式中、Y は C（O）である）の O - アシル化化合物は、式 X I の（ヘテロ）芳香族カルボン酸を、カップリング試薬、たとえば、ジイソプロピルカルボジイミド（D I C）、（3 - ジメチルアミノプロピル） - エチル - カルボジイミド（E D C I）、O - （ベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート（T B T U）または O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（H A T U）および第三アミン塩基（たとえば、D i P E A）の存在下、溶媒、たとえば、N, N - ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン中、周囲温度または高温で反応させることにより得ることができる。

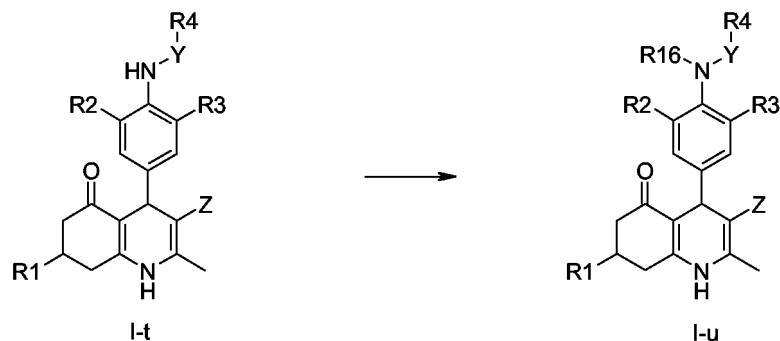
【 0 0 7 9 】

同様に、一般式 I - t の化合物は、化合物 V - b から、N - アルキル化、N - アシル化または N - スルホニル化により、化合物 I - s の合成について記載したものと同一方法を用い、式 I X - X I I I の試薬を用いて調製することができる。さらに、一般式 I - t（式中、Y は C H₂ である）の化合物は、式 X I V の（ヘテロ）芳香族アルデヒドを化合物

V - b および適した還元剤、たとえば、ナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドで還元的にアミノ化させることにより調製できる。別法として、一般式 V - b の化合物は、当業者に周知の方法による（ヘテロ）芳香族アルデヒド X I V との反応により対応するベンズイミンに変換でき、続いて還元剤、たとえば、ナトリウムボロヒドリドで還元して、化合物 I - t（式中、Y = CH₂である）を得る。

【 0 0 8 0 】

【 化 2 0 】



10

【 0 0 8 1 】

一般式 I - t（式中、R¹、R²、R³、R⁴、Y および Z は前記定義のとおりであり、X は NH である）の化合物は、誘導体 I - b の I - a からの調製について記載されたのと同じ方法によるか（Y = C(O) または SO₂ である場合）、または誘導体化合物 I I - b の I I - a からの調製について記載されたのと同じ方法により（Y = CH₂ の場合）、N - アルキル化して、一般式 I - u（式中、R¹⁶ は（1 - 4 C）アルキル基である）の化合物を得ることができる。

20

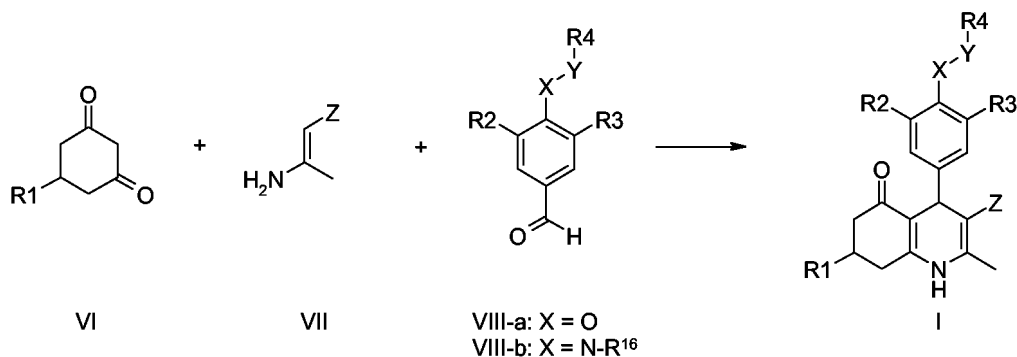
【 0 0 8 2 】

一般式 I（式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、Y および Z は前記定義のとおりである）の化合物は、一般式 V I のシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン、一般式 V I I のエナミンおよび一般式 V I I I - a - b のベンズアルデヒドから出発して、十分に裏付けされた 3 成分 H a n t z s c h 型シクロ縮合反応（方法 E）により調製することもできる。

30

【 0 0 8 3 】

【 化 2 1 】



40

【 0 0 8 4 】

関連する H a n t z s c h 型環縮合反応は：B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 1 2 (2 0 0 2) 1 4 8 1 - 1 4 8 4 , J . C h e m . S o c . , P e r k i n T r a n s . 1 (2 0 0 2) 1 1 4 1 - 1 1 5 6 , S y n l e t t (2 0 0 2) 8 9 - 9 2 , D r u g D e v . R e s . 5 1 (2 0 0 0) 2 2 5 - 2 3 2 , D r u g D e v . R e s . 5 1 (2 0 0 0) 2 3 3 - 2 4 3 , J . M e d . C h e m . 4 2 (1 9 9 9) 1 4 2 2 - 1 4 2 7 , i b i d . 5 2 6 6 - 5 2 7 1 , i b i d . 4 1 (1 9 9 8) 2 6 4 3 - 2 6 5 0 , W O 9 4 0 8 9 6 6 , A r z n e i m . - F o r s c h . / D r u g R

50

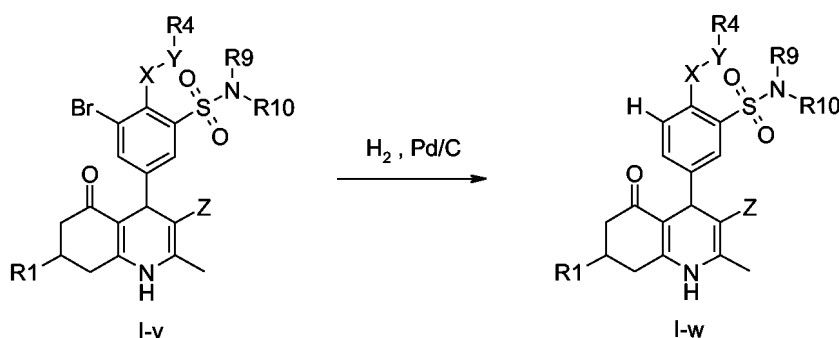
es. 45 (1995) 1054 - 1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248 - 2260, ibid. 17 (1974) 956 - 65, Indian J. Chem., Sect. B (1994) 526 - 531, Chem. Rev. 72 (1972), 1 - 42において見出すことができる。前述の反応は、典型的には、高温で適した溶媒、たとえば、酢酸、(イソ)プロパノール、エタノール、メタノールまたはこの混合物中で行われる。

【0085】

一般式 I - w (式中、 R^2 は H であり、 R^3 は R^9 , R^{10} - アミノスルホニルであり、 R^1 、 R^4 、X、Y および Z は前記定義のとおりである) の化合物は、水素および遷移金属触媒、たとえば、木炭上パラジウムを用いた、適切な溶媒、たとえば、エタノール、メタノール、エチルアセテートまたはこの混合物中での一般式 I - v の化合物の接触水素化により合成することができる。

【0086】

【化22】

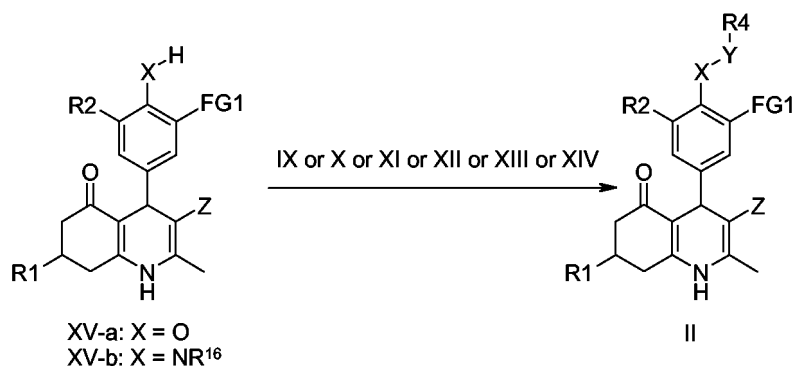


【0087】

一般式 I I の化合物は、一般式 X V - a および X V - b の誘導体から、それぞれ一般式 I - s および I - t の化合物について記載されたのと同じ方法を用い、式 I X - X I V の試薬を用いて得ることができる。

【0088】

【化23】

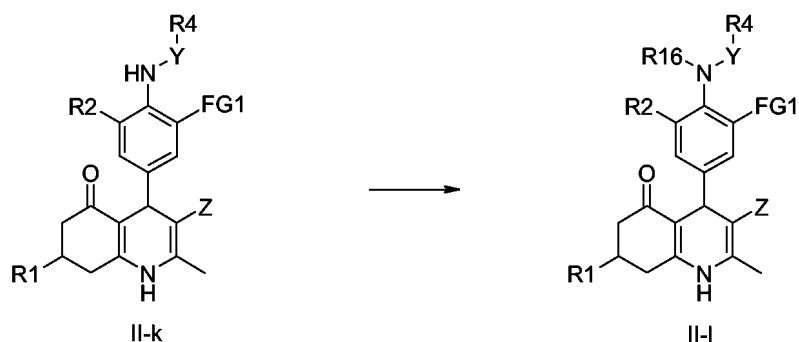


【0089】

一般式 I - t の化合物を N - アルキル化して I - u を得ると同様に、一般式 I I - k (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、Y、Z は前記定義のとおりであり、X = NH) の化合物を N - アルキル化して、一般式 I I - l (式中、 R^{16} は (1 - 4 C) アルキル基である) の化合物を得ることができる。

【0090】

【化 2 4】



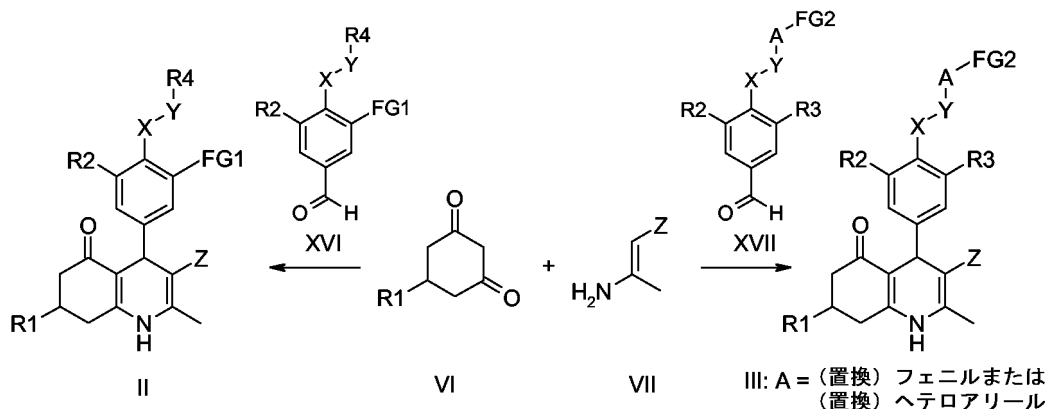
10

【 0 0 9 1】

一般式 I I および I I I の化合物は、化合物 V I および V I I をそれぞれ式 X V I または X V I I のアルデヒドと反応させることによる、H a n t z s c h 型シクロ縮合反応により合成することもできる。

【 0 0 9 2】

【化 2 5】



20

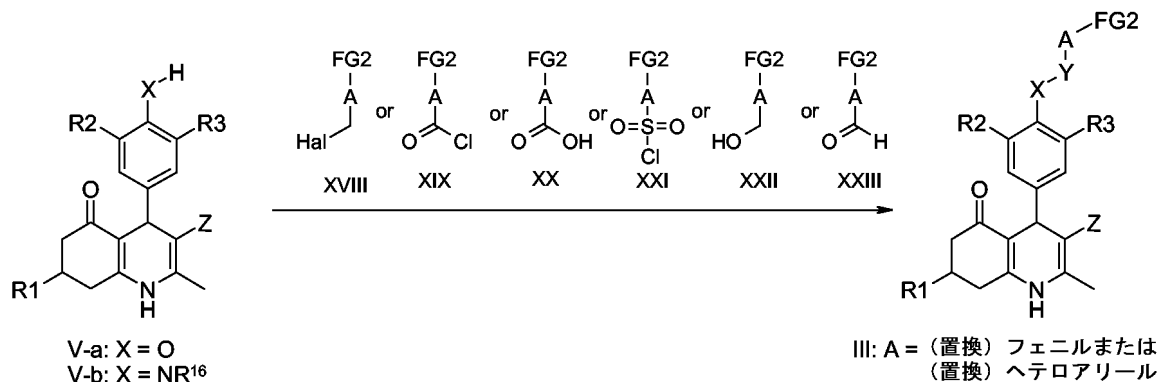
30

【 0 0 9 3】

一般式 I I I の化合物は、それぞれ一般式 I - s および I - t の化合物の調製について記載されたのと同じ方法を用いて、式 X V I I I - X X I I I の試薬を使用して、一般式 V - a および V - b の誘導体から得ることもできる。

【 0 0 9 4】

【化 2 6】



40

【 0 0 9 5】

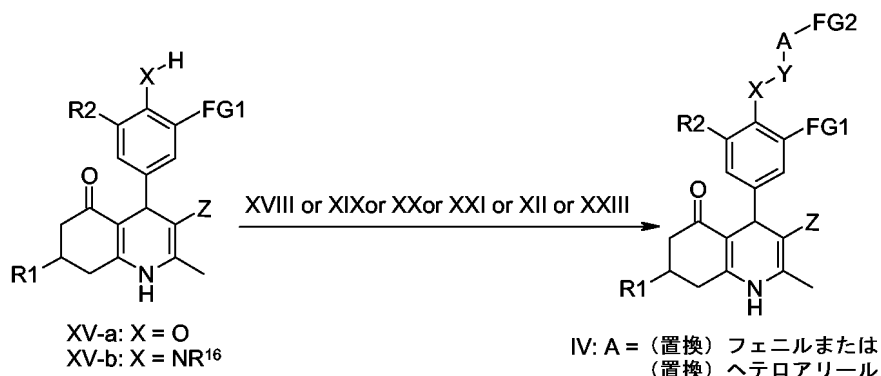
同様に、一般式 I V の化合物は、それぞれ一般式 I - s および I - t の化合物の調製に

50

ついて記載されたのと同じ方法を使用して、式XV - aおよびXV - bの誘導体から調製することができる。

【0096】

【化27】



10

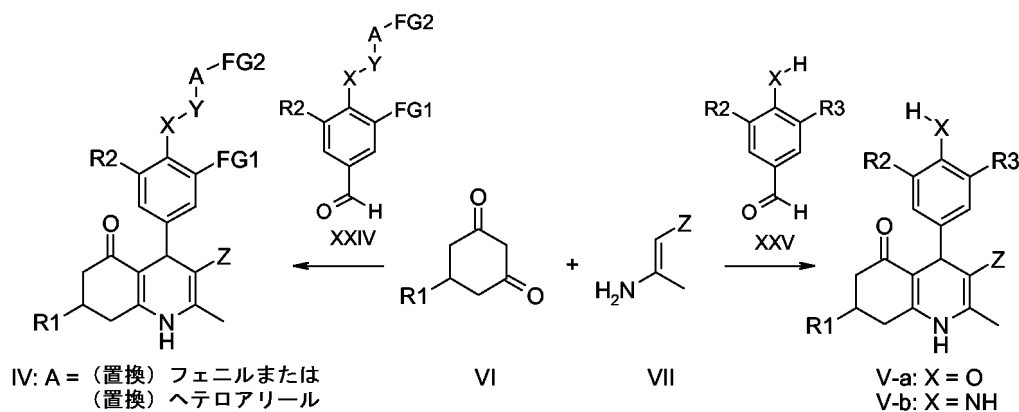
【0097】

一般式IVおよびV - a - bの化合物は、すでに記載されたHantzsch型シクロ縮合により、それぞれ一般式XXIVまたはXXVの置換ベンズアルデヒドを使用することにより調製することもできる。

20

【0098】

【化28】



30

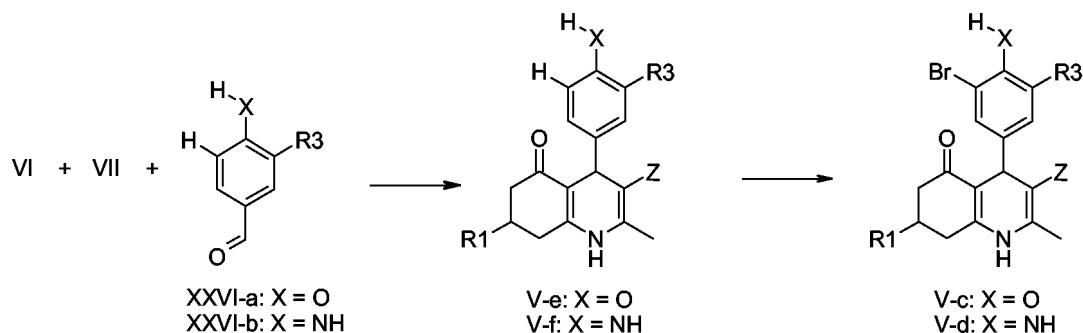
【0099】

一般式V - c - d (式中、R²はBrである)の化合物は、当業者に周知のフェノールまたはアニリンのオルト臭素化により得ることもできる。従って、Hantzsch型シクロ縮合反応により化合物VIおよびVIIおよびアルデヒドXXVIから合成される、式V - e - fの化合物は、適切な溶媒、たとえば、酢酸、エタノールまたはジクロロメタンまたはこの混合物中、場合により酢酸ナトリウムの存在下で、臭素での処理により、式V - c - dの化合物を生成する。別法として、N, N - ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中N - プロモスクシンイミドを使用して、この変換を達成することができる。たとえば: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 6 (2000) 1113 - 1118、J. Org. Chem. 44 (1979)、4733 - 4735 参照。

40

【0100】

【化 2 9】



10

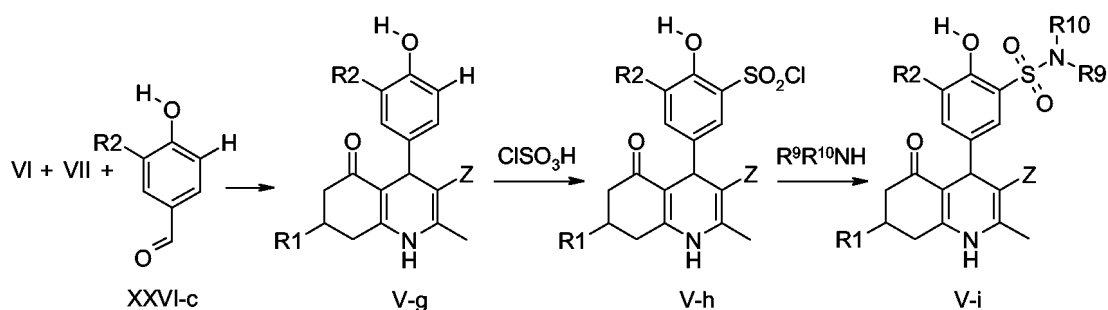
【0101】

さらに、一般式 V - i (式中、R³ はスルファモイル基であり、X = O である) の化合物は、一般式 R⁹ R¹⁰ NH のアミンを一般式 V - h の化合物と、場合により第三アミン塩基たとえば、トリエチルアミンまたは DiPEA の存在下で反応させることにより得ることができる。化合物 V - h は、一般式 V - g の化合物のクロロスルホニル化により得られる。フェノールのクロロスルホニル化に関する文献における関連する例としては：Tetrahedron 53 (1997) 4145 - 4158、Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379 - 382 参照。

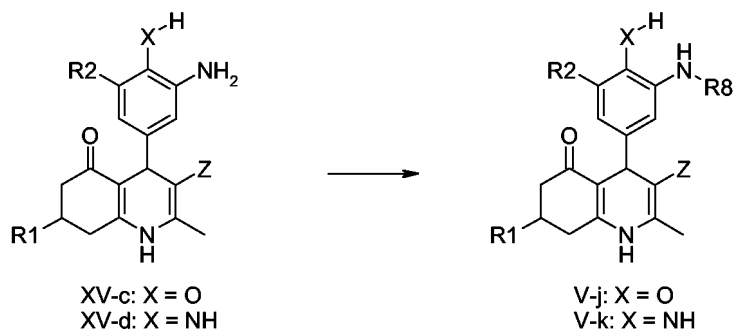
【0102】

20

【化 3 0】



30



40

【0103】

一般式 V の化合物は、一般式 XV の化合物から、FG1 の選択的修飾によっても調製することができる。たとえば、一般式 XV - c - d (式中、R¹、R² および Z は前記定義のとおりであり、FG1 は NH₂ である) の化合物は、化合物 I - a の II - a からの調製について記載されたのと同じ条件を用いて選択的に N - アシル化または N - スルホニル化することができ、一般式 V - j - k (式中、R¹、R²、R⁸ および Z は前記定義のとおりである) の化合物を得る。1, 2 - ジアミノベンゼン誘導体のアシル化またはスルホニル化における同様の位置選択性を記載している文献における例については：J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1988) 1939 - 1943、J. Med. Chem. 33 (1990) 2101 - 2108、J. Med. Chem. 43 (2

50

000) 4084 - 4097、Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3997 - 4004 参照。オルト - ヒドロキシアニリン誘導体の位置選択的官能化を記載する例については：J. Org. Chem. 53 (1988) 4762 - 4769、JP 2003026630、Pharm. Chem. J. 36 (2002)、410 - 412 参照。

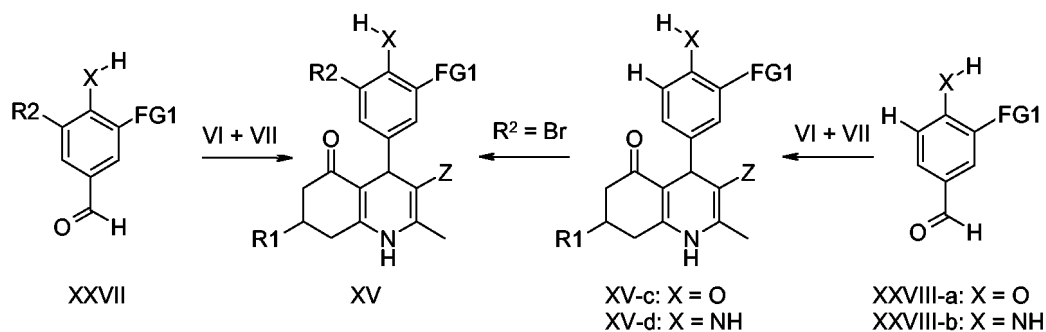
【0104】

一般式 XV の化合物は、すでに記載された Hantzsch - 型シクロ - 縮合により、一般式 XXVII の置換ベンズアルデヒドの使用により調製することもできる。さらに、一般式 XV (式中、 $R^2 = Br$) の化合物は、一般式 XXVIII のアルデヒドとの Hantzsch 反応、続いて式 V - c - d の化合物の調製と同様にして、結果として得られるフェノールおよびアニリンをオルト - 臭素化して調製することができる。

10

【0105】

【化31】



20

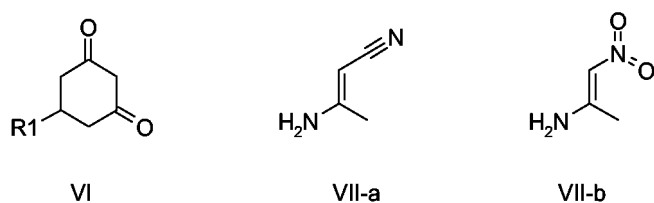
【0106】

一般式 VI の置換シクロヘキサン - 1,3 - ジオンは商業的に入手可能であるか、または文献の方法により調製することができる。関連する例は：J. Med. Chem. 43 (2000) 4678 - 4693、Tetrahedron 56 (2000) 4753 - 4758、J. Med. Chem. 35 (1992) 3429 - 3447、ibid. 24 (1981) 1026 - 1034、Org. Synth. Coll. Vol. V (1973) 400、Chem. Ber. 88 (1955) 316 - 327、Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15 - 31 において見出すことができる。

30

【0107】

【化32】



40

【0108】

式 VII - a の化合物は、商業的に入手可能であり、化合物 VII - b は文献に記載されており、たとえば：Drug Dev. Res. 51 (2000) 225 - 232 参照。

【0109】

一般式 IX から XIV および XVII から XXII の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献において記載されているか、または当業者により容易に合成される。

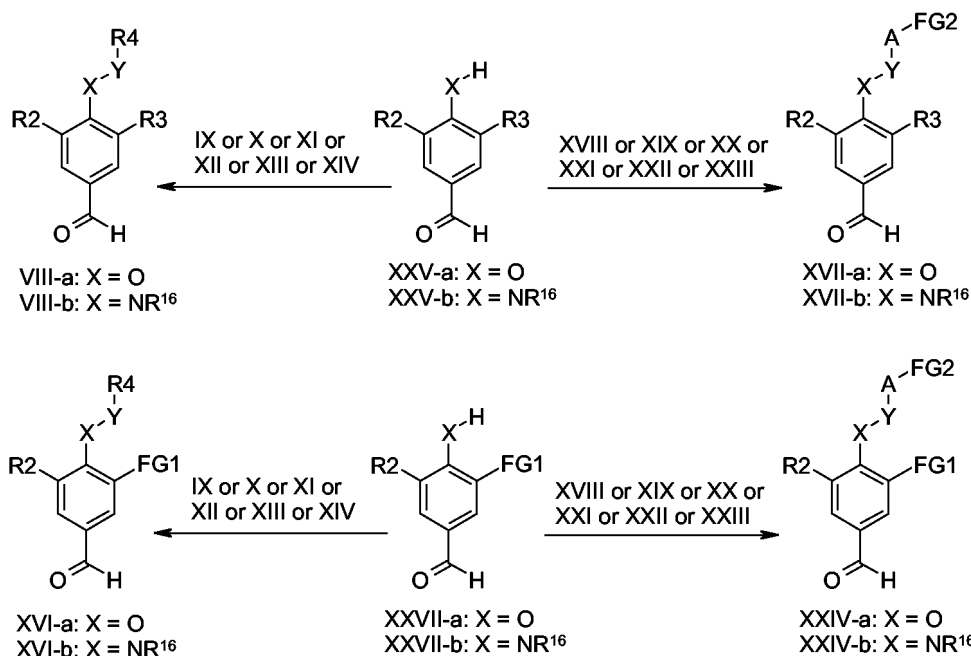
【0110】

50

一般式VII-a (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびYは前記定義のとおりであり、 $X = O$ である)のベンズアルデヒドは、一般式XXV-aのベンズアルデヒドから、式V-aからI-sへの化合物の変換について記載されたのと同じ方法を用いて容易に調製される。同様に、一般式VII-b (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびYは前記定義のとおりであり、 $X = N - R^{16}$ である)の化合物は、式V-bからI-tへの化合物の変換について記載されたのと同じ方法を用いてXXV-bから調製される。同様に、一般式XVII-a-bのベンズアルデヒドは、アルデヒドXXV-a-bから、化合物XVII-a-bからXXII-a-bとの反応により調製される。

【0111】

【化33】



A = (置換)フェニルまたは(置換)ヘテロアリール

【0112】

同じ方法に従って、一般式XVI-a-bおよびXXIV-a-bのベンズアルデヒドは、一般式XXV-a-bの化合物から調製される。

【0113】

一般式XXV、XXVI、XXVIIおよびXXVIIIのベンズアルデヒドは商業的に入手可能であるか、文献において十分に立証されているか、または当業者により調製することができる。たとえば：参照。J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242。

【0114】

さらに、一般式XXV-cおよびXXVII-c (式中、 R^2 はブロミドであり、XはN-Hである)のベンズアルデヒドは、一般式V-fの化合物のV-dへの変換について記載されたのと同じ手順を用いた一般式XXIXの化合物の臭素化により得ることができ

10

20

30

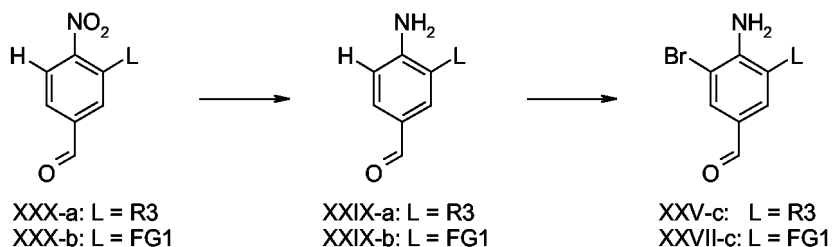
40

50

る。一般式 XXIX の化合物は、一般式 II-e からの II-a の化合物の調製について記載されたのと同じ還元法を用いて、一般式 XXX の化合物から、容易に調製される。一般式 XXX の化合物は商業的に入手可能であるか、文献において報告されているか、または当業者により容易に調製することができる。

【0115】

【化34】



10

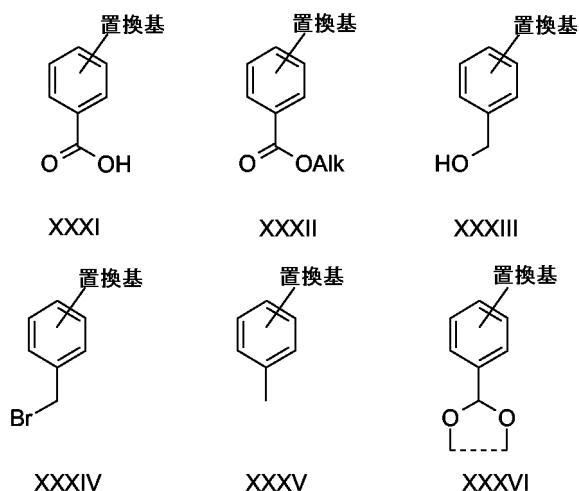
【0116】

さらに、一般式 VII 、 XVI 、 XVII 、 XXIV 、 XXV 、 XXVI 、 XXVII 、 XXVIII 、 XXIX 、 XXX の置換ベンズアルデヒドは、対応する安息香酸 XXI または一般式 XXXI の安息香酸エステルから、当分野において公知の還元法により調製することができる。さらに、当分野において周知の方法によるアルコール XXXII の酸化により、ベンズアルデヒドが生成する。臭化ベンジル XXXIV は、対応するトルエン誘導体 XXXV からベンジル臭素化により調製することができ、これも公知の方法によりベンズアルデヒドに変換することができる。さらに、アルデヒドは対応する一般式 XXXV の（環状）アセタールの脱保護により得ることができる。

20

【0117】

【化35】



30

【0118】

本発明の化合物は、少なくとも2個のキラル炭素原子を有し、従って、純粋なエナンチオマーとして、またはエナンチオマーの混合物として、またはジアステレオマーの混合物として得られる。純粋なエナンチオマーを得る方法は、当分野において周知であり、たとえば、光学活性な酸およびラセミ混合物から得られる塩の結晶化、またはキラルカラムを使用したクロマトグラフィーである。ジアステレオマーの分離のために、順相または逆相カラムを使用できる。

【0119】

本発明の化合物は水和物または溶媒和物を形成することができる。水を用いて凍結乾燥された場合、帯電した化合物は水和した種を形成するか、または適した有機溶媒を含む溶

40

50

液中で濃縮された場合に溶媒和した種を形成することが当業者には知られている。本発明の化合物は、本発明の化合物は記載された化合物の水和物および溶媒和物を包含する。

【0120】

本発明の4-フェニル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン誘導体は、FSHレセプターの作用物質であることが判明した。レセプター結合を決定する方法、ならびにゴナドトロピンの生物活性を決定するためのインビトロおよびインビボアッセイは周知である。一般に、発現されたレセプターを試験される化合物と接触させ、機能的反応の結合、刺激または阻害を測定する。

【0121】

機能的反応を測定するために、FSHレセプター遺伝子、好ましくはヒトレセプターをコード化する単離されたDNAは、適した宿主細胞中で発現される。このような細胞は、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞であるが、他の細胞も適している。好ましくは、細胞は哺乳動物起源のものである(Jia et al, Mol. Endocrin., 5: 759-776, 1991)。

10

【0122】

組み換えFSH発現株細胞を構築する方法は当分野において周知である(Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition)。レセプターの発現は、所望のタンパク質をコード化するDNAの発現により達成される。部位指向性突然変異誘発、付加配列の結紮、PCR、および適した発現系の構築のための技術はすべて、今のところ当分野において周知である。所望のタンパク質をコード化するDNAの一部、または全部は、好ましくは結紮を容易にするための制限部位を含む、標準的固相技術を用いて合成的に構築することができる。含められたコード配列の転写および翻訳のための適した調節エレメントをDNAコード配列に提供することができる。周知のように、原核細胞宿主、たとえば細菌および真核細胞宿主、たとえば、酵母、植物細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞などを含む様々な宿主と適合性である発現系が現在入手可能である。

20

【0123】

次いでレセプターを発現する細胞を試験化合物と接触させると、結合、または機能的反応の刺激または阻害が観察される。

30

【0124】

別法として、発現されたレセプターを含有する単離された細胞膜を使用して、試験化合物の結合を測定することができる。

【0125】

結合の測定のために、放射性または蛍光化合物を使用できる。対照化合物として、ヒト組み換えFSHを使用できる。

【0126】

代替法においても、競合結合分析を行うことができる。

【0127】

別の分析法は、レセプターによるcAMP蓄積の刺激を測定することによるFSHレセプター作用物質化合物のスクリーニングを含む。したがって、このような方法は、宿主細胞の細胞表面上のレセプターの発現および細胞を試験化合物にさらすことを含む。次にcAMPの量を測定する。cAMPの量は、レセプターに対する結合に対しての試験化合物の刺激効果により増大する。

40

【0128】

たとえば、暴露された細胞におけるcAMPレベルの直接測定に加えて、株細胞を使用することができ、この株細胞はDNAをコード化するレセプターを用いたトランスフェクションに加えて、レポーター遺伝子をコード化する第二のDNAでトランスフェクトすることもでき、前記レポーター遺伝子の発現はcAMPのレベルに対応する。このようなレ

50

ポーター遺伝子は、cAMP誘発性であるか、または新規cAMP反応性エレメントに対して結合するような方法で構築することができる。一般に、レポーター遺伝子発現は、cAMPの変化するレベルに対して反応する任意の反応エレメントにより制御される。適したレポーター遺伝子は、たとえば、LacZ、アルカリホスファターゼ、ホタルルシフェラーゼおよび緑色蛍光タンパク質である。このようなトランス活性化分析の原則は、当分野において周知であり、たとえば、Stratowa, Ch., Himmler, A. および Czernilofsky, A. P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6: 574 に記載されている。

【0129】

本発明はさらに、一般式Iを有する4-フェニル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン誘導体またはこの医薬的に許容される塩を含む、医薬的に許容される助剤および場合により他の治療薬との混合物における医薬組成物にも関する。助剤は、組成物の他の成分と適合性であり、この受容体(recipient)に対して有害でないという意味で「許容される」。

10

【0130】

医薬組成物は、たとえば、経口、舌下、皮下、静脈内、筋肉内、鼻、局所、または直腸投与などに適したものを含み、すべて投与用の単位剤形である。

【0131】

経口投与に関して、活性成分は独立した単位、たとえば、錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、溶液、懸濁液などとして提供することができる。

20

【0132】

非経口投与に関して、本発明の医薬組成物は、単剤または多剤容器中、たとえば密封バイアルおよびアンプル中などの所定量の注射液などで提供することができ、使用前に無菌液体担体、たとえば、水を添加することのみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存することもできる。

【0133】

このような医薬的に許容される助剤と、たとえば、標準的文献、Gennaro, A. R.ら., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 特にパート5: Pharmaceutical Manufacturing 参照)に記載されているように混合して、活性剤を圧縮して、固体投与単位、たとえば、丸薬、錠剤にするか、またはカプセルまたは坐剤に加工することができる。医薬的に許容される液体により、活性剤を流体組成物として、たとえば、注射製剤として、溶液、懸濁液、乳液の形態において、またはスプレー、たとえば鼻スプレーとして適用することができる。

30

【0134】

固体投与単位を製造するために、通常の添加剤、たとえば、充填剤、着色剤、高分子結合剤などが想定される。一般に、任意の医薬的に許容される添加剤であって、活性化合物の機能を妨害しないものを使用できる。適した担体であって、これとともに本発明の活性薬剤を固体組成物として投与できるものとしては、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体など、またはこの混合物が挙げられ、適切な量で使用される。非経口投与に関して、水性懸濁液、等張生理食塩水および無菌注射可能な溶液であって、医薬的に許容される分散剤および/または湿潤剤、たとえば、プロピレングリコールまたはブチレングリコールを含有するものを使用できる。

40

【0135】

本発明はさらに、前述の医薬組成物を前記組成物に適した包装材料との組み合わせにおいて含み、前記包装材料は、前記のような使用に関して組成物の使用説明書を含む。

【0136】

活性成分、またはこの医薬組成物の投与の正確な用量および投与計画は、具体的な化合物、投与経路、および医薬が投与される個々の対象の年齢および状態によって変わり得る

50

。

【 0 1 3 7 】

一般に、非経口投与は、より吸収に依存する他の投与方法よりも少ない用量を必要とする。しかしながら、ヒトについて適した用量は、体重 1 k g あたり 0 . 0 5 から 2 5 m g である。所望の用量は、1 回、または 1 日を通して適した間隔で投与される複数回の副用量として提供することができるか、もしくは女性受容体の場合、月経周期全体にわたって適切に 1 日ごとに投与することができる用量として提供できる。用量ならびに投与計画は女性と男性受容体の間で異なり得る。

【 0 1 3 8 】

このように、本発明による化合物を治療において使用できる。

10

【 0 1 3 9 】

本発明のさらなる態様は、F S H レセプターによる経路に応答した障害の治療、好ましくは受精障害の治療のために使用される医薬の製造のための、一般式 I を有する 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体の使用にある。従って、これを必要とする患者に、適切な量の本発明による化合物を投与することができる。

【 0 1 4 0 】

さらなる態様において、本発明は、受精障害の治療のために使用される医薬の製造のための、一般式 I を有する 4 - フェニル - 5 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキノリン誘導体の使用にある。

20

【 0 1 4 1 】

本発明を以下の実施例により説明する。

【 0 1 4 2 】

(実施例)

概評

次の略語が実施例において使用される：DMA = N , N - ジメチルアニリン、D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン、T F A = トリフルオロ酢酸、H A T U = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、F m o c = 9 - フルオレニルメトキシカルボニル、F m o c - C l = 9 - フルオレニルメトキシカルボニルクロリド、DMF = N , N - ジメチルホルムアミド、THF = テトラヒドロフラン。

30

【 0 1 4 3 】

別の記載がない限り、以下の実施例の全ての最終生成物を水 / 1 , 4 - ジオキサン混合物、水 / t e r t - ブタノールまたは水 / アセトニトリル混合物から凍結乾燥された。化合物が H C 1 - もしくは T F A 塩として調製されたならば、それぞれの酸を凍結乾燥の前に溶媒混合物に対して適切な量で添加した。

【 0 1 4 4 】

実施例において記載される最終生成物の名称は、Beilstein Autonom program (version : 2 . 0 2 . 3 0 4) を用いて一般化された。

【 0 1 4 5 】

以下の分析的 H P L C 法を、保持時間の決定のために使用した：

方法 1 : カラム : 5 μ m L u n a C - 1 8 (2) 1 5 0 $\times$ 4 . 6 m m ; 流量 : 1 m l / 分 ; 検出 : 2 1 0 n m ; カラム温度 : 4 0 ; 溶媒 A : C H ₃ C N / H ₂ O = 1 / 9 (v / v) ; 溶媒 B : C H ₃ C N ; 溶媒 C : 0 . 1 M 水性トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 3 0 . 0 0 分で溶媒 A / B / C = 6 5 / 3 0 / 5 から 1 0 / 8 5 / 5 (v / v / v) 、次いでさらに 1 0 . 0 0 分間 A / B / C = 1 0 / 8 5 / 5 (v / v / v) で一定。

40

【 0 1 4 6 】

方法 2 : 使用された勾配以外は方法 1 と同じ : 勾配 : 3 0 . 0 0 分で溶媒 A / B / C = 7 5 / 2 0 / 5 から 1 5 / 8 0 / 5 (v / v / v) 、次いでさらに 1 0 . 0 0 分間 A / B / C = 1 5 / 8 0 / 5 (v / v / v) で一定。

50

【 0 1 4 7 】

方法 3 : 使用した勾配以外は方法 1 と同じ : 勾配 : 3 0 . 0 0 分間で溶媒 A / B / C = 9 5 / 0 / 5 から 1 5 / 8 0 / 5 (v / v / v) 、次いでさらに 1 0 . 0 0 分間、A / B / C = 1 5 / 8 0 / 5 (v / v / v) で一定。

【 0 1 4 8 】

方法 4 : 使用した勾配以外は方法 1 と同じ : 勾配 : 2 0 . 0 0 分間で溶媒 A / B / C = 6 0 / 4 0 / 0 から 0 / 1 0 0 / 0 (v / v / v) 、次いでさらに 1 0 . 0 0 分間、A / B / C = 0 / 1 0 0 / 0 (v / v / v) で一定。

【 0 1 4 9 】

適した分析的 H P L C 法を用いて個々のジアステレオマーのベースライン分離が観察されたならば、ジアステレオマー比が決定された。別法として、ジアステレオマー比は、ジアステレオマーに対応する別個のシグナルが特定される場合、¹ H N M R 分析により決定された。

10

【 0 1 5 0 】

以下の方法を分取 H P L C 精製に使用した :

方法 A : カラム = L u n a C - 1 8 。勾配 : 分離に容易性に応じて、3 0 - 4 5 分で 0 . 1 % H₂O / C H₃C N (9 / 1 、 v / v) / C H₃C N 中トリフルオロ酢酸 = 8 0 / 2 0 から 0 / 1 0 0 (v / v) 。検出 : 2 1 0 n m 。

【 0 1 5 1 】

方法 B : カラム = L u n a C - 1 8 。勾配 : 分離の容易性に応じて、3 0 - 4 5 分で H₂O / C H₃C N (9 / 1 、 v / v) / C H₃C N = 8 0 / 2 0 から 0 / 1 0 0 (v / v) 。検出 : 2 1 0 n m 。

20

【 実施例 1 】

【 0 1 5 2 】

4 - [3 - ブロモ - 4 , 5 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

(a) 3 - ブロモ - 4 , 5 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) ベンズアルデヒド

5 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 0 0 m g) 、 3 - メトキシベンジルブロミド (7 1 μ l) 、炭酸カリウム (1 4 0 m g) およびテトラブチルアンモニウムヨージド (1 0 m g) の D M F 5 m l 中混合物を 6 0 ° で 3 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。

30

収量 : 1 4 3 m g 。

【 0 1 5 3 】

(b) 4 - [3 - ブロモ - 4 , 5 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - ブロモ - 4 , 5 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンズアルデヒド (1 4 3 m g) 、 3 - アミノクロトニトリル (2 8 m g) 、 5 - プロピルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (5 2 m g) のエタノール (1 0 m l) 中混合物を 8 0 ° で 1 7 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 1 → 2 / 8 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

40

収量 : 1 2 2 m g 。 M S - E S I : [M + H]⁺ = 6 5 7 . 4 / 6 5 9 . 4 ; 分析的 H P L C R_t = 1 7 . 1 8 分 (ジアステレオマー - 1) R_t = 1 7 . 4 3 分 (ジアステレオマー - 2) (方法 4)

ジアステレオマー比 : 4 : 1

【 実施例 2 】

【 0 1 5 4 】

50

4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル]
- 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キ
ノリン - 3 - カルボニトリル

(a) 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (250 mg) を酢酸 5 ml 中に溶解さ
せた。硝酸 (52 μ l) を添加し、混合物を 3 時間攪拌し、この間に固体が形成した。固
体を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥した。

収量 : 249 mg。MS - ESI : $[M+H]^+ = 245.8 / 247.8$

(b) 3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - ベンズアル
デヒド

10

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (87.4 mg) の乾燥
ジクロロメタン (7.5 ml) 中溶液に、3 - メトキシベンジルアルコール (35 μ l)
、トリフェニルホスフィン (103 mg) およびジエチルジアゾカルボキシレート (45
 μ l) を添加した。混合物を窒素雰囲気下で 17 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。
残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 9 / 1 $\rightarrow$ 1 / 1 (v
/ v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 50 mg。

【 0155 】

(c) 4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェ
ニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒド
ロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

20

3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド
(50 mg) 、 3 - アミノクロトニトリル (13 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサ
ン - 1 , 3 - ジオン (25 mg) のエタノール 10 ml 中混合物を 80 $^{\circ}$ で 17 時間攪拌
した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチ
ルアセテート 8 / 2 $\rightarrow$ 1 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 50 mg。MS - ESI : $[M+H]^+ = 566.2 / 568.2$; 分析的 HPLC
C₁₈ R_t = 22.66 分 (方法 1)

ジアステレオマー比 : 4 : 1

【 実施例 3 】

30

【 0156 】

4 - [3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル]
- 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キ
ノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 2 c において記載された化合物 (81 mg) を THF (10 ml) 中に溶解させ、
0 $^{\circ}$ に冷却した。酢酸 (123 μ l) を添加し、続いて亜鉛末 (187 mg) を添加した。
室温で 1 時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およ
び塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。残留物
を分取 HPLC により精製した (方法 A) 。

収量 : 15.3 mg (TFA 塩として) 。 MS - ESI : $[M+H]^+ = 536.4 / 538.4$; 分析的 HPLC : R_t = 18.77 分。 (方法 1)

40

ジアステレオマー比 : 5 : 1

【 実施例 4 】

【 0157 】

4 - [3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル]
- 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キ
ノリン - 3 - カルボニトリル

(a) 3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - ベンズアル
デヒド

5 - ニトロ - 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (100 mg) 、 3 - メ

50

トキシベンジルブロミド (73 μ l)、炭酸カリウム (144 mg) およびテトラブチルアンモニウムヨード (10 mg) の DMF (5 ml) 中混合物を 60 で 90 分間撹拌した。混合物を水中に注ぎ、およびエチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン/エチルアセテート 2/1 (v/v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 43 mg。

(b) 4 - [3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (40 mg)、3 - アミノクロトニトリル (10 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (19 mg) のエタノール (2 ml) 中混合物を 80 で 17 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン/エチルアセテート 1/1 (v/v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 50 mg。MS - ESI: [M + H]⁺ = 532.4; 分析的 HPLC: R_t = 21.17 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 21.55 分。(ジアステレオマー 2) (ヘテロ 1)

ジアステレオマー比: 4 : 5 : 1

【実施例 5】

【0158】

4 - [3 - アミノ - 5 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

0 に冷却された、実施例 4 b において記載された化合物 (100 mg) および酢酸 (162 μ l) の THF (5 ml) 中溶液に、激しく撹拌しながら、亜鉛末 (246 mg) を添加した。

30 分間撹拌後、混合物を濾過し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量: 85 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: [M + H]⁺ = 502.4; 分析的 HPLC: R_t = 15.28 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 16.38 分。(ジアステレオマー 2) (方法 2)

ジアステレオマー比 4 : 1

【実施例 6】

【0159】

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プチルアミド

実施例 3 において記載された化合物 (100 mg)、プチリルクロリド (21 μ l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (162 μ l) のジクロロメタン (5 ml) 中混合物を 17 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量: 52 mg。MS - ESI: [M + H]⁺ = 606.2 / 608.2; 分析的 HPLC: R_t = 21.60 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 21.99 分。(ジアステレオマー 2) (方法 1)

ジアステレオマー比: 4 : 1

【実施例 7】

【0160】

[3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジル

10

20

30

40

50

オキシ) - フェニル] - カルバミン酸メチルエステル

実施例 3 において記載された化合物 (1 0 0 m g)、メチルククロホルレート (1 7 μ l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 6 2 μ l) の乾燥ジクロロメタン (5 m l) 中混合物を 1 7 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 Na H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B)。

収量 : 3 5 m g。M S - E S I : [M + H]⁺ = 5 9 4 . 2 / 5 9 6 . 2 ; 分析的 H P L C : R_t = 2 0 . 3 3 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 2 0 . 7 3 分。(ジアステレオマー 1) (方法 1)

ジアステレオマー比 : 5 : 1

10

【実施例 8】

【 0 1 6 1 】

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキシ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メトキシ - アセトアミド

実施例 3 において記載された化合物 (1 0 0 m g)、メトキシ - アセチルククロリド (2 4 . 3 m g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 6 2 μ l) のジクロロメタン (5 m l) 中混合物を 1 7 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 Na H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B)。

20

収量 : 3 7 m g。M S - E S I : [M + H]⁺ = 6 0 8 . 2 / 6 1 0 . 2 ; 分析的 H P L C : R_t = 1 9 . 9 9 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 2 0 . 4 4 分。(ジアステレオマー 2) (方法 1)

ジアステレオマー比 : 5 : 1

【実施例 9】

【 0 1 6 2 】

フラン - 2 - カルボン酸 [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキシ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - アミド

実施例 3 において記載された化合物 (1 0 0 m g)、2 - フロイルクロリド (2 8 . 9 m g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 6 2 μ l) のジクロロメタン (5 m l) 中混合物を 1 7 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 Na H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B)。

30

収量 : 9 2 m g。M S - E S I : [M + H]⁺ = 6 3 0 . 2 / 6 3 2 . 2 ; 分析的 H P L C : R_t = 2 1 . 2 7 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 2 1 . 7 5 分。(ジアステレオマー 2) (方法 1)

ジアステレオマー比 : 5 : 1

【実施例 10】

【 0 1 6 3 】

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキシ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

実施例 3 において記載された化合物 (1 0 0 m g)、メタンスルホニルククロリド (2 2 μ l) およびピリジン (4 6 μ l) のジクロロメタン (5 m l) 中混合物を 1 7 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 Na H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B)。

40

収量 : 5 5 m g。M S - E S I : [M + H]⁺ = 6 1 4 . 2 / 6 1 6 . 2 ; 分析的 H P L C : R_t = 1 8 . 2 4 分。(方法 1)

50

ジアステレオマー比：6：1

【実施例 11】

【0164】

2 - メトキシ - 安息香酸 2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - ニトロ - フェニルエステル

(a) 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5 g) の酢酸 (50 ml) 中冷却溶液に、硝酸 (1 . 17 ml) を添加した。混合物を室温にした。17 時間攪拌後、得られた沈殿を濾過した。固体を水で洗浄し、真空中で乾燥した。

収量：3 . 7 g。

【0165】

(b) 4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (2 g)、3 - アミノクロトニトリル (667 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 25 g) のエタノール (75 ml) 中混合物を 17 時間加熱還流した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：1 . 8 g。MS - ESI : [M + H] ⁺ = 446 . 2 / 448 . 2

(c) 2 - メトキシ - 安息香酸 2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - ニトロ - フェニルエステル

4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (200 mg)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (390 μ l) および 2 - メトキシ - ベンゾイルクロリド (53 μ l) のジクロロメタン (4 ml) 中混合物を 4 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：90 mg。MS - ESI : [M + H] ⁺ = 580 . 2 / 582 . 2 ; 分析的 HPLC : R_t = 24 . 32 分。(方法 2)

【実施例 12】

【0166】

4 - [3 - ブロモ - 5 - イソプロピルアミノ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 3 において記載された化合物 (100 mg)、酢酸 (114 μ l) およびアセトン (20 μ l) のジクロロメタン 2 ml およびメタノール 2 ml 中混合物に、メタノール 1 ml 中ナトリウムシアノボロヒドリド (25 mg) を添加した。17 時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 9 / 1 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：94 mg。MS - ESI : [M + H] ⁺ = 578 . 4 / 580 . 4 ; 分析的 HPLC : R_t = 23 . 34 分。(ジアステレオマー 1) R_t = 23 . 73 分。(ジアステレオマー 2) (方法 1)

ジアステレオマー比：5：1

【実施例 13】

【 0 1 6 7 】

4 - [3 - ブロモ - 5 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 3 において記載された化合物 (1 0 0 m g) および酢酸 (1 1 4 μ l) のジクロロメタン 2 m l およびメタノール 2 m l 中混合物に、 3 7 % ホルムアルデヒドのメタノール (6 4 μ l) およびナトリウムシアノボロヒドリド (1 6 m g) 中溶液を添加した。

1 7 時間攪拌後、ジクロロメタンを真空中で除去した。残存する溶液を 0 に冷却し、この間に固体が形成した。固体を濾過により集め、冷メタノールで洗浄し、次いで分取 H P L C により精製した (方法 B) 。

収量 : 9 0 m g 。 M S - E S I : [M + H] ⁺ = 5 6 4 . 4 / 5 6 6 . 4 ; 分析的 H P L C : R _t = 1 6 . 1 8 分。 (ジアステレオマー 1) R _t = 1 6 . 7 1 分。 (ジアステレオマー 2) (方法 1)

ジアステレオマー比 : 1 0 : 1

【 実施例 1 4 】

【 0 1 6 8 】

プロパン - 1 - スルホン酸 [5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - エトキシ - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - アミド

(a) 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド

3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5 g) の酢酸 (5 0 m l) 中溶液に、硝酸 (1 . 4 m l) を 2 回に分けて添加した。得られた懸濁液を 1 7 時間攪拌した。固体を濾過により集め、水で洗浄し、真空中で乾燥した。

収量 : 5 . 0 7 g 。

【 0 1 6 9 】

(b) 4 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (1 . 5 g) 、 3 - アミノクロトニトリル (5 8 4 m g) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 0 9 g) のエタノール (6 0 m l) 中混合物を還流温度で 1 7 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 1 . 3 g 。 M S - E S I : [M + H] ⁺ = 4 1 2 . 3

(c) 4 - [3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

4 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (1 . 5 g) 、 3 - メトキシベンジルプロミド (2 . 5 6 m l) 、 水酸化カリウム (4 5 0 m g) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (4 1 5 m g) のジクロロメタン 6 0 m l および水 6 0 m l 中混合物を 4 8 時間攪拌した。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 7 / 3 → 4 / 6 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 1 . 2 g 。 M S - E S I : [M + H] ⁺ = 5 3 2 . 3

(d) 4 - [3 - アミノ - 5 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

4 - [3 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル

10

20

30

40

50

] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび酢酸 (1.3 ml) の THF (33 ml) 中溶液を 0 に冷却した。亜鉛末 (3.02 g) を激しく攪拌しながら数回に分けて添加した。混合物を室温にし、1 時間攪拌した。混合物を次いで濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解させ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量: 1.1 g。MS - ESI: [M + H]⁺ = 502.3

(e) プロパン - 1 - スルホン酸 [5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - エトキシ - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - アミド

10

4 - [3 - アミノ - 5 - エトキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (220 mg) およびピリジン (106 μl) のジクロロメタン (5 ml) 中溶液にプロパン - 1 - スルホニルクロリド (94 mg) を添加した。17 時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量: 41 mg。MS - ESI: [M + H]⁺ = 608.4; 分析的 HPLC: R_t = 20.50 分。(方法 1)

ジアステレオマー比: 5 : 1

20

【実施例 15】

【0170】

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

(a) 4 - アミノ - 3 - ニトロ - ベンズアルデヒド

4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (3 g) を濃 NH₄OH 水溶液 50 ml にゆっくりと添加した。3 時間攪拌後、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

30

収量: 2.1 g。MS - ESI: [M + H]⁺ = 167.2

(b) 4 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド

4 - アミノ - 3 - ニトロ - ベンズアルデヒド (2.1 g) をジクロロメタン 25 ml 中に溶解させた。臭素 (2 ml) および酢酸 (1 ml) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、NaHSO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 2.5 g。MS - ESI: [M + H]⁺ = 245.0 / 247.0

40

(c) 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

4 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (665 mg)、3 - アミノクロトニトリル (223 mg)、5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (418 mg) のエタノール 50 ml 中混合物を 80 で 4 時間、次いで室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 680 mg。MS - ESI: [M + H]⁺ = 445.2 / 447.2

(d) 4 - (3, 4 - ジアミノ - 5 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ -

50

7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル
 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ -
 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル
 (600 mg) を THF (150 ml) 中に溶解させ、0 に冷却した。酢酸 (1.3 ml)
 を添加し、続いて亜鉛末 (2 g) を添加した。得られたスラリーを 0 で 2 時間、次
 いでさらに 4 時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、
 続いてエチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で
 濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 3 / 1 →
 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 316 mg. MS - ESI : [M + H]⁺ = 415.2 / 417.2

10

(e) [2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 -
 プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル]
 - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

4 - (3, 4 - ジアミノ - 5 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プ
 ロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (31
 6 mg) および N, N - ジメチルアニリン (195 μl) をジクロロメタン (40 ml)
 中に溶解させ、0 に冷却した。9 - フルオレニルメチルクロロホルメート (187 mg)
 のジクロロメタン (3 ml) 中溶液を滴下した。2 時間撹拌後、反応混合物を水で希釈
 し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃
 縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0
 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

20

収量 : 381 mg.

【 0171 】

(f) [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1
 , 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベ
 ンジルアミノ) - フェニル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

[2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピ
 ル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル] - カル
 バミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルのメタノール (5 ml) 中溶液に、
 酢酸 (143 μl) および m - アニスアルデヒド (304 μl) を添加した。2 時間撹拌
 後、ナトリウムシアノボロヒドリド (158 mg) を添加した。得られた混合物を 3 時間
 撹拌し、次いで水でクエンチし、続いてエチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、
 濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタ
 ン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製し
 た。

30

収量 : 145 mg. MS - ESI : [M + H]⁺ = 757.6 / 759.6

(g) 4 - [3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェ
 ニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒド
 ロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

[3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4,
 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジル
 アミノ) - フェニル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (14
 5 mg) を 20 % DMF 中ピペリジン (5 ml) 中に溶解させ、1 時間撹拌した。反応混
 合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過
 し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

40

収量 : 70 mg. MS - ESI : [M + H]⁺ = 535.4 / 537.4

(h) N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル
 - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ
 - ベンジルアミノ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

4 - [3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェニル]

50

- 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (7 0 m g) およびピリジン (4 0 μ l) のジクロロメタン 1 m l 中溶液に、T L C (溶離剤 : ヘプタン / エチルアセテート 1 / 1、v / v) により判断して完全な変換が観察されるまで、メタンスルホニルクロリド (5 0 μ l) を数回に分けて添加した。反応混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 A)。

収量 : 1 8 m g (T F A 塩として)。M S - E S I : [M + H] ⁺ = 6 1 3 . 4 / 6 1 5 . 4 ; 分析的 H P L C : R _t = 2 1 . 2 7 分。 (方法 2)

【実施例 1 6】

【 0 1 7 2 】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル

(a) 5 - ホルミル - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル

5 - ホルミル - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 (1 1 . 3 g) をメタノール (3 5 m l) および濃硫酸 (3 m l) 中に溶解させた。混合物を還流温度で 4 0 時間加熱した。ジエチルエーテルを添加し、混合物を水中に注いだ。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジオキサン (8 0 m l) および水 (5 0 m l) の混合物中に溶解させ、6 N 塩酸 (2 . 5 m l) で処理した。1 5 分後、ジオキサンを真空中で除去した。混合物をエチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量 : 8 . 2 3 g。M S - E S I : [M + H] ⁺ = 1 8 1 . 2

(b) 3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル

0 に冷却した、5 - ホルミル - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (7 . 9 3 g) の酢酸 (5 0 m l) およびジクロロメタン (4 0 m l) 中溶液に、臭素 (2 . 4 9 m l) を添加した。1 7 時間攪拌後、混合物を室温にした。酢酸ナトリウム (3 . 6 1 g) を添加し、攪拌を 1 時間続けた。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量 : 1 1 . 8 8 g。M S - E S I : [M + H] ⁺ = 2 5 9 . 0 / 2 6 1 . 0

(c) 3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル

3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (5 1 8 m g)、炭酸カリウム (6 1 3 m g)、テトラブチルアンモニウムヨード (6 8 m g) および 3 - ニトロベンジルブロミド (5 2 5 m g) の D M F (1 0 m l) 中混合物を 6 0 で 5 時間加熱した。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量 : 8 5 1 m g。M S - E S I : [M + H] ⁺ = 3 9 4 . 0 / 3 9 6 . 0

(d) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル

3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル (7 8 8 m g)、3 - アミノクロトニトリル (1 6 5 m g) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (3 0 8 m g) のエタノール (5 m l) 中混合物を 8 0 で 1 7 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B)。

収量 : 1 . 3 7 g。M S - E S I : [M + H] ⁺ = 5 9 4 . 4 / 5 9 6 . 4 ; 分析的 H P L C : R _t = 2 4 . 5 9 分。 (ジアステレオマー 1) R _t = 2 4 . 8 9 分。 (ジアステレオマー 2) (方法 2)

【実施例 1 7】

【 0 1 7 3 】

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル } - アミド

(a) プロパン - 1 - スルホン酸 [2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

実施例 1 5 d において記載された化合物 (4 g) をジクロロメタン 2 5 0 m l 中に溶解させた。ピリジン (1 . 5 m l) を添加し、続いてプロパンスルホニルクロリド (1 . 0 3 m l) のジクロロメタン 5 0 m l 中溶液を滴下した。混合物を 1 7 時間攪拌し、次いで水で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量 : 5 . 4 4 g 。 MS - ESI : $[M+H]^+ = 521.4 / 523.4$

(b) プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル } - アミド

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド (8 4 2 m g) および酢酸 (9 5 0 μ l) をメタノール (2 5 m l) 中に溶解させた。3 - ピリジン - カルボキシアルデヒド (1 . 5 2 m l) を添加し、得られた混合物を 1 7 時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (1 . 0 2 g) を添加し、攪拌を 1 7 時間続けた。混合物をエチルアセテートで希釈し、クエン酸水溶液および $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 A)。

収量 : 2 3 7 m g (TFA 塩として) 。 MS - ESI : $[M+H]^+ = 612.4 / 614.4$; 分析的 HPLC : $R_t = 8.79$ 分。 (方法 2)

【 実施例 1 8 】

【 0 1 7 4 】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - N - プロピル - ベンズアミド

実施例 2 2 c において記載された化合物 (1 0 0 m g)、n - プロピルアミン (1 4 5 μ l)、TBTU (7 5 m g) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 1 μ l) のジクロロメタン (1 0 m l) 中混合物を 6 5 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量 : 4 1 m g 。 MS - ESI : $[M+H]^+ = 605.4 / 607.4$; 分析的 HPLC : $R_t = 26.72$ 分。 (ジアステレオマー 1) $R_t = 27.01$ 分。 (ジアステレオマー 2) (方法 2)

【 実施例 1 9 】

【 0 1 7 5 】

4 - { [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルアミノ] - メチル } - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンズアミド

(a) 4 - { [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルアミノ] - メチル } - 安息香酸

実施例 1 7 a において記載された化合物 (6 0 0 m g)、安息香酸 - 4 - カルボキシアルデヒド (8 6 3 m g) および酢酸 (6 5 7 μ l) のメタノール (5 m l) 中混合物を 1 時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (3 6 1 m g) を添加し、混合物を 1 7 時

間攪拌した。反応混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量：605 mg。MS - ESI : $[M+H]^+ = 655.4 / 657.4$

(b) 4 - { [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルアミノ] - メチル } - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンズアミド

4 - { [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルアミノ] - メチル } - 安息香酸 (200 mg)、TBTU (300 mg)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (536 μl) および 2 - メトキシエチルアミン (134 μl) の DMF (2 ml) 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。

有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：115 mg。MS - ESI : $[M+H]^+ = 712.4 / 714.4$; 分析的 HPLC : $R_t = 17.99$ 分。 (方法 2)

【実施例 20】

【0176】

4 - { [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルアミノ] - メチル } - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ベンズアミド

ヒスタミン (283 mg) および実施例 19 a において記載された化合物 (200 mg) の TBTU (300 mg) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (536 μl) の存在下での縮合を実施例 19 b において記載された方法に従って行った。

収量：123 mg (TFA 塩として)。MS - ESI : $[M+H]^+ = 748.4 / 750.4$; 分析的 HPLC : $R_t = 10.38$ 分。 (方法 2)

【実施例 21】

【0177】

4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 22 c において記載された化合物 (100 mg)、モルホリン (50 μl)、HATU (100 mg) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (92 μl) のジクロロメタン (5 ml) 中混合物を 17 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：54 mg。MS - ESI : $[M+H]^+ = 634.4 / 636.4$; 分析的 HPLC : $R_t = 21.32$ 分。 (方法 2)

【実施例 22】

【0178】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンズアミド

(a) 3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル

実施例 16 b において記載された化合物 (4.62 g)、3 - メトキシベンジルブロミド (3.03 ml)、炭酸カリウム (5.47 g) およびテトラブチルアンモニウムヨード (606 mg) の DMF (90 ml) 中混合物を 60 で 5 時間攪拌した。混合物を

10

20

30

40

50

水中に注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をエタノールおよびジエチルエーテルから再結晶した (1/1、v/v)。

収量：5.65 g。

【0179】

(b) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル

3 - ブロモ - 5 - ホルミル - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル (3.78 g)、3 - アミノクロトニトリル (822 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (1535 mg) のエタノール (25 ml) 中混合物を 80 で 17 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。

収量：5.9 g。

【0180】

(c) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸メチルエステル (5.7 g) のジオキサン (135 ml) および IN NaOH (15 ml) 中溶液を 17 時間撹拌した。混合物を濃酢酸で酸性化し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をエタノール中に溶解させ、次いで固体が沈殿するまで濃縮した。固体を濾過により集め、石油エーテルで洗浄した。

収量：4.2 g。MS - ESI : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 563.6 / 565.2$

(d) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンズアミド

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 安息香酸 (57 mg)、アンモニウムクロリド (18 mg)、HATU (57 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (34 μl) の DMF (0.8 ml) 中混合物を 17 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。

有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：29 mg。MS - ESI : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 564.4 / 566.4$; 分析的 HPLC : R_t : 19.64 分。(方法 2)

【実施例 23】

【0181】

N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド

実施例 17a において記載された化合物 (229 mg) および N, N - ジメチルアニリン (480 mg) の THF (4 ml) 中溶液を 3 - メトキシベンゾイルクロリド 75 μl で処理した。

17 時間撹拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：151 mg。MS - ESI : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 655.4 / 657.4$; 分析的 HPLC : R_t = 20.82 分。(方法 2)

【実施例 24】

【0182】

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

(a) 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (20 g) の酢酸 (200 ml) 中溶液に発煙硝酸 (4 . 18 ml) を添加した。得られた懸濁液を 3 時間撹拌した。固体を濾過により集めた。さらに発煙硝酸 420 μ l を濾液に添加した。45 分後、水を添加し、得られた沈殿を濾過により集めた。合わせた固体を水で洗浄し、真空中で乾燥した。

10

収量 : 18 . 26 g . MS - ESI : [M + H] ⁺ = 245 . 8 / 247 . 8

(b) 4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (18 . 26 g) 、 3 - アミノクロトニトリル (6 . 09 g) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (11 . 45 g) のエタノール (250 ml) 中混合物を 80 ° で 17 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてジクロロメタン中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 16 . 49 g . MS - ESI : [M + H] ⁺ = 446 . 2 / 448 . 2

20

(c) 4 - (3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (15 . 8 g) および酢酸 (30 ml) の THF (300 ml) 中溶液に、激しく撹拌しながら、亜鉛末 (46 g) を数回に分けて添加した。2 時間後、混合物を濾過し、沈殿が形成されるまで濃縮した。この沈殿を濾過により集め、エタノールで洗浄した。

収量 : 9 . 27 g . MS - ESI : [M + H] ⁺ = 416 . 2 / 418 . 2

(d) 4 - [3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

30

4 - (3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (5 g) 、 3 - ニトロベンジルプロミド (2 . 72 g) 、 炭酸カリウム (3 . 65 g) およびヨウ化カリウム (400 mg) の DMF (100 ml) 中混合物を 65 時間室温で撹拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量 : 1 . 45 g . MS - ESI : [M + H] ⁺ = 551 . 4 / 553 . 4

40

(e) N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

4 - [3 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (1 . 15 g) およびトリエチルアミン (740 μ l) のジクロロメタン (20 ml) 中溶液をメタンスルホンクロリド (203 μ l) で処理した。18 時間撹拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。粗 N , N - ビス - メタンスルホニル - アニリン誘導体を THF (20 ml) 中に溶解させ、2 N NaOH (3 ml) で処理した。2

50

時間後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン/エチルアセテート 1/0 → 0/1 (v/v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 950 mg. MS - ESI: $[M+H]^+ = 629.2 / 631.2$

(f) N - [2 - (3 - アミノ - ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド

N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド (950 mg) および硫化ナトリウム (350 mg) のエタノール (12 ml) および水 (250 μl) 中混合物を還流温度で 2 時間加熱した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

10

収量: 709 mg. MS - ESI: $[M+H]^+ = 599.2 / 601.2$

(g) N - [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド

N - [2 - (3 - アミノ - ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド (709 mg) およびピリジン (286 μl) のジクロロメタン (20 ml) 中溶液に、メタンスルホニルクロリド (138 μl) を添加した。18 時間攪拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

20

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量: 172 mg. MS - ESI: $[M+H]^+ = 677.2 / 679.2$; 分析的 HPLC: $R_t = 22.37$ 分。 (方法 3)

【実施例 25】

【0183】

4 - [3 - ブロモ - 5 - シアノ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

30

実施例 22 d において記載された化合物 (54 mg) のジクロロメタン (1.2 ml) 中溶液を 0 に冷却した。トリエチルアミン (58 μl) を添加し、続いて無水トリフルオロ酢酸 (25 μl) を滴下した。混合物を室温にした。再び、トリエチルアミン (58 μl) および無水トリフルオロ酢酸 (25 μl) を添加した。1 時間攪拌後、混合物を水で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量: 26 mg. MS - ESI: $[M+H]^+ = 546.2 / 548.2$; 分析的 HPLC: $R_t = 24.86$ 分。 (方法 2)

40

【実施例 26】

【0184】

N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - N - (3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

(a) プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェニル] - アミド

実施例 17 a において記載された化合物 (688 mg) の m - アニスアルデヒド (605 μl) との酢酸 (570 μl) およびナトリウムシアノボロヒドリド (317 mg) の

50

存在下、メタノール（6 ml）中での縮合を実施例 17b において記載されたようにして行った。

収量：300 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 641.4 / 643.4

(b) N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - N - (3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド
プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェニル] - アミド (120 mg) のピリジン (3 ml) 中溶液を無水酢酸 (153 μl) で処理した。17 時間攪拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：27 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 683.2 / 685.2；分析的 HPLC：R_t = 21.09 分。(方法 2)

【実施例 27】

【0185】

プロパン - 1 - スルホン酸 {3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - [(3 - メトキシ - ベンジル) - メチル - アミノ] - フェニル} - アミド

実施例 26a において記載された化合物 (180 mg)、37% 水中ホルムアルデヒド (230 μl) および酢酸 (160 μl) のメタノール (5 ml) 中混合物を 2 時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (176 mg) を添加し、攪拌を 17 時間続けた。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：17 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 675.2 / 677.2；分析的 HPLC：R_t = 28.11 分。(方法 2)

【実施例 28】

【0186】

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - フェニル] - メチル - アミド

実施例 26a において記載された化合物 (180 mg)、ヨウ化メチル (19 μl) および炭酸カリウム (19 mg) の DMF (1 ml) 中混合物を 65 時間攪拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量：31 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 655.4 / 657.4；分析的 HPLC：R_t = 25.00 分。(方法 2)

【実施例 29】

【0187】

N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - ニコチンアミド

実施例 17a において記載された化合物 (100 mg)、TBTU (123 mg)、ニコチン酸 (47 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (168 μl) のジクロロメタン 2 ml および THF 2 ml 中混合物を 65 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 A)。

収量：74 mg (TFA塩として)。MS-ESI: $[M+H]^+ = 626.4 / 628.4$; 分析的HPLC: $R_t = 12.03$ 分。(方法2)

【実施例30】

【0188】

N-(2-{[2-ブromo-4-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-6-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルアミノ]-メチル}-フェニル)-アセトアミド

(a) プロパン-1-スルホン酸 [3-ブromo-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-2-(2-ニトロ-ベンジルアミノ)-フェニル]-アミド

実施例17aにおいて記載された化合物(1.05 g)の2-ニトロベンズアルデヒド(1.61 g)との酢酸(1.21 ml)およびナトリウムシアノボロヒドリド(1.34 g)の存在下、メタノール(25 ml)中での縮合を実施例17bにおいて記載されたようにして行った。

収量：1.21 g。MS-ESI: $[M+H]^+ = 676.2 / 678.2$

(b) プロパン-1-スルホン酸 [2-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-3-ブromo-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-フェニル]-アミド

プロパン-1-スルホン酸 [3-ブromo-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-2-(2-ニトロ-ベンジルアミノ)-フェニル]-アミド(1.21 g)および酢酸(1.6 ml)をTHF(150 ml)中に溶解させた。激しく攪拌しながら亜鉛末(2.32 g)を添加した。3時間後、混合物を濾過し、エチルアセテートで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン/エチルアセテート 1/0→0/1 (v/v)中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：430 mg。MS-ESI: $[M+H]^+ = 626.4 / 628.4$

(c) N-(2-{[2-ブromo-4-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-6-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルアミノ]-メチル}-フェニル)-アセトアミド

プロパン-1-スルホン酸 [2-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-3-ブromo-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-フェニル]-アミド(430 mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(120 μl)の1,2-ジクロロプロパン(50 ml)中溶液を0℃に冷却し、次いで1,2-ジクロロプロパン(15 ml)中アセチルクロリド(49 μl)で処理した。2時間攪拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取HPLCにより精製した(方法A)。

収量：45 mg (TFA塩として)。MS-ESI: $[M+H]^+ = 668.2 / 670.2$; 分析的HPLC: $R_t = 18.91$ 分。(方法2)

【実施例31】

【0189】

(2-{[2-ブromo-4-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-キノリン-4-イル)-6-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルアミノ]-メチル}-フェニル)-カルバミン酸メチルエステル

実施例30bにおいて記載された化合物(100 mg)のジクロロメタン(5 ml)中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(84 μl)およびメチルクロロホルメート(12 μl)を添加した。17時間攪拌後、混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 A)。

収量: 19 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: $[M + H]^+ = 684.2 / 686.2$; 分析的 HPLC: $R_t = 17.90$ 分。(方法 2)

【実施例 32】

【0190】

N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - アセチルアミノ) - ベンズアミド

(a) N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド

実施例 17 a において記載された化合物 (400 mg) および N, N - ジメチルアニリン (350 μ l) の THF (10 ml) 中溶液に、3 - ニトロベンゾイルクロリド (150 μ l) を添加した。混合物を 17 時間攪拌し、次いで水中に注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 3 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 412 mg。MS - ESI: $[M + H]^+ = 670.2 / 672.2$

(b) 3 - アミノ - N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - ベンズアミド

0 に冷却した、N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (412 mg) および酢酸 (520 μ l) の THF (10 ml) 中溶液に、亜鉛末 (810 mg) を激しく攪拌しながら添加した。4 時間攪拌後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解させ、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量: 257 mg。MS - ESI: $[M + H]^+ = 640.4 / 642.4$

(c) N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - アセチルアミノ) - ベンズアミド

3 - アミノ - N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - ベンズアミド (257 mg) の THF (6 ml) 中溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (205 μ l) およびクロロアセチルクロリド (50 μ l) を添加した。混合物を 17 時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量: 287 mg。MS - ESI: $[M + H]^+ = 716.2 / 718.2$

(d) N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - アセチルアミノ) - ベンズアミド

N - [2 - ブロモ - 4 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 6 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - アセチルアミノ) - ベンズアミド (143 mg) のジクロロメタン (4 ml) 中溶液に、ピペラジン (172 mg) を添加した

。混合物を 17 時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 A)。

収量: 18 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 766.4 / 768.4$; 分析的 HPLC: $R_t = 4.87$ 分。(方法 2)

【実施例 33】

【0191】

4 - [3 - ブロモ - 5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

10

(a) 3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンズアルデヒド

3 - ブロモ - 4, 5 - ジヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 g)、炭酸リチウム (314 mg)、3 - メトキシベンジルクロリド ($742 \mu\text{l}$) および触媒量のテトラブチルアンモニウムヨードの DMF (5 ml) 中混合物を 60 で 17 時間攪拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量: 1.48 g。MS - ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 337.2 / 339.2$

(b) 4 - [3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

20

3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンズアルデヒド (1.43 g)、3 - アミノクロトニトリル (350 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (654 mg) のエタノール (100 ml) 中混合物を 80 で 17 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 1 / 0 → 0 / 1 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 1.31 g。MS - ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 537.2 / 539.2$

(c) 4 - [3 - ブロモ - 5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

30

4 - [3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル (100 mg)、2 - ブロモエタノール ($16 \mu\text{l}$)、テトラブチルアンモニウムヨード (5 mg) および炭酸カリウム (50 mg) の DMF (2 ml) 中混合物を 70 で 17 時間攪拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。

残留物を分取 HPLC により精製した (方法 B)。

収量: 36 mg。MS - ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 581.4 / 583.4$; 分析的 HPLC: $R_t = 20.57$ 分。(ジアステレオマー 1) $R_t = 20.91$ 分。(ジアステレオマー 2) (方法 2)

40

【実施例 34】

【0192】

4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

2 - メトキシプロモエタン ($22 \mu\text{l}$)、炭酸カリウム (50 mg) およびテトラブチルアンモニウムヨード (5 mg) を用いた DMF (2 ml) 中での実施例 33 b において記載された化合物 (100 mg) のアルキル化を、実施例 33 c において記載された方法に従って行った。

50

収量：48 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 595.2 / 597.2；分析的HPLC：R_t = 24.72分。(ジアステレオマー1) R_t = 25.08分。(ジアステレオマー2) (方法2)

【実施例35】

【0193】

4 - [3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例33bにおいて記載された化合物100 mgを分取HPLCにより精製した(方法B)。

収量：54 mg。MS - ESI：[M + H]⁺ = 537.4 / 539.4；分析的HPLC：R_t = 21.85分。(方法2)

【実施例36】

【0194】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

(a) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド

実施例37bにおいて記載された化合物(1.5 g)およびジエチルアミン(3.1 ml)のジオキサソ(30 ml)中混合物を17時間撹拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。

収量：1.43 g。MS - ESI：[M + H]⁺ = 536.2 / 538.2

(b) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド(1.43 g)、3 - ピコリルクロリド(689 mg)、炭酸カリウム(774 mg)およびヨウ化カリウム(93 mg)のDMF(40 ml)中混合物を70℃で2時間、次いで室温で17時間撹拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した(方法A)。

収量：991 mg(TFA塩として)。MS - ESI：[M + H]⁺ = 627.2 / 629.2；分析的HPLC：R_t = 17.36分。(方法3)

【実施例37】

【0195】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

(a) 4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(13.07 g)、5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン(10.02 g)および3 - アミノクロトニトリル(5.34 g)のエタノール(165 ml)中混合物を80℃で17時間撹拌した。沈殿が形成し、これを濾過により集めた。濾液を真空中で濃縮し、次いでエチルアセテートで摩砕した。固体を結合し、真空中で乾燥した。

収量：20.25 g。MS - ESI：[M + H]⁺ = 401.2 / 403.2

(b) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1,

4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホニルクロリド

窒素雰囲気下、圧力容器中、-10℃に冷却されたクロロスルホン酸47mlに、4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル(20.25g)をゆっくりと添加した。混合物を室温にした。17時間攪拌後、混合物をクラッシュアイス800ml上に注ぎ、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をエチルアセテートで摩砕した。固体を集め、真空中で乾燥した。

収量: 23.7g. MS - ESI: [M+H]⁺ = 499.0 / 501.0

10

(c) 3-ブロモ-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

30分間、モノ-メチルアミンを3-ブロモ-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホニルクロリド(240mg)のジオキサン(5ml)中溶液に吹き込んだ。混合物を17時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した(方法B)。

収量: 60mg. MS - ESI: [M+H]⁺ = 494.2 / 494.2

20

(d) 3-ブロモ-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

3-ブロモ-5-(3-シアノ-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド(52mg)、3-ピコリルクロリド、HCl(24mg)および炭酸カリウム(88mg)のDMF(2ml)中混合物を70℃で2時間、次いで室温で17時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した(方法A)。

30

収量: 15.5mg(TFA塩として)。MS - ESI: [M+H]⁺ = 585.2 / 587.2; 分析的HPLC: R_t = 8.73分。(ジアステレオマー1) R_t = 9.44分。(ジアステレオマー2)(方法2)

ジアステレオマー比: 10:1

【実施例38】

【0196】

4-[3-ブロモ-5-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-2-メチル-5-オキソ-7-プロピル-1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

(a) 3-ブロモ-5-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

40

3-ブロモ-4, 5-ジヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1g)、3-ピリジンカルビノール(448μl)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)(908μl)およびポリマー支持トリフェニルホスフィン(1.53g、3mmol/g装填)のTHF(50ml)中混合物を窒素雰囲気下で17時間攪拌した。混合物を濾過し、エチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン/エチルアセテート1/0→0/1(v/v)中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 330mg. MS - ESI: [M+H]⁺ = 308.2 / 310.2

(b) 4-[3-ブロモ-5-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フ

50

フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - ベンズアルデヒド (165 mg)、3 - アミノクロトニトリル (44 mg) および 5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (83 mg) のエタノール (25 ml) 中混合物を 80 で 17 時間撹拌した。混合物を次いで真空中で濃縮し、残留物をアセトニトリルから再結晶した。

収量: 105 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: $[M + H]^+ = 508.4 / 510.4$; 分析的 HPLC: $R_t = 7.65$ 分。(方法 2)

【実施例 39】

【0197】

4 - [3 - ブロモ - 5 - フルオロメトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

圧力容器中、実施例 38b において記載された化合物 (700 mg)、ブロモ - フルオロ - メタン (1557 mg) および炭酸カリウム (761 mg) の DMF (10 ml) 中混合物を 20 時間撹拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上、溶離剤としてヘプタン / エチルアセテート 2 / 8 (v / v) 中、クロマトグラフィーにより精製した。

収量: 842 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: $[M + H]^+ = 540.2 / 542.2$; 分析的 HPLC: $R_t = 5.84$ 分。(方法 1)

ジアステレオマー比: 7 : 1

【実施例 40】

【0198】

4 - [3 - ブロモ - 5 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 38b において記載された化合物 (150 mg)、2, 2 - ジフルオロ - 1 - ブロモエタン (86 mg)、炭酸カリウム (82 mg) および触媒量のテトラブチルアンモニウムヨードの DMF (5 ml) 中混合物を 40 で 17 時間撹拌した。混合物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した (方法 A)。

収量: 113 mg (TFA 塩として)。MS - ESI: $[M + H]^+ = 572.2 / 574.2$; 分析的 HPLC: $R_t = 10.99$ 分。(方法 2)

【実施例 41】

【0199】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 2 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

(a) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

30 分間、ジメチルアミンを実施例 37b において記載された化合物 (4.1 g) のジオキサン (85 ml) 中溶液に吹き込んだ。混合物を水およびジクロロメタンで希釈した。水性層において、大量の沈殿が形成し、これを濾過により集め、真空中で乾燥した。

収量: 2.19 g。MS - ESI: $[M + H]^+ = 508.2 / 510.2$

(b) 3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 2 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (2 0 0 m g) 、炭酸カリウム (1 0 9 m g) 、ヨウ化カリウム (5 m g) および 4 - クロロメチル - チアゾール、H C l (7 1 m g) の D M F (4 . 5 m l) 中混合物を 6 0 で 6 時間加熱した。混合物を水で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製した (方法 B) 。

収量 : 1 1 0 m g 。 M S - E S I : [M + H] ⁺ = 6 0 5 . 2 / 6 0 7 . 2 ; 分析的 H P L C : R _t = 1 9 . 6 2 分。 (方法 2)

【実施例 4 2】

10

【 0 2 0 0 】

3 - ブロモ - 5 - (3 - シアノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 4 - イル) - 2 - (2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 a において記載された化合物 (1 5 3 m g) 、炭酸カリウム (1 2 5 m g) 、および 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (5 5 m g) の D M F (1 . 4 m l) 中混合物を 6 0 で 3 時間加熱した。混合物を 1 N 塩酸で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C により精製し (方法 B) 、次いで溶離剤としてエチルアセテートを用いて、酸化アルミニウム上クロマトグラフィーにより精製した。

20

収量 : 5 1 m g 。 M S - E S I : [M + H] ⁺ = 6 1 6 . 2 / 6 1 8 . 2 ; 分析的 H P L C : R _t = 1 8 . 4 0 分。 (方法 2)

【実施例 4 3】

【 0 2 0 1 】

C H O 細胞において発現されたヒト F S H レセプターでの化合物の作用物質活性

ヒト F S H レセプターでの化合物の作用物質活性を、ヒト F S H レセプターで安定にトランスフェクトされ、c A M P 反応性エレメント (C R E) / ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を行うプロモーターでコトランスフェクトされたチャイニーズ・ハムスター卵巣 (C H O) 細胞において試験した。化合物の G s とカップリングした F S H レセプターとの結合の結果、c A M P が増大し、これは次に、ルシフェラーゼレポーター構築物のトランス活性化の増大を誘発するであろう。ルシフェラーゼ活性は、発光カウンターを用いて定量化した。化合物を 0 . 1 n M から 1 0 μ M の濃度範囲で試験した。E C ₅₀ (ルシフェラーゼ刺激の最大の半分 (5 0 %) を引き起こす試験化合物の濃度) を決定し、組み換えヒト F S H と比較した化合物の有効性を決定するためにこの分析法を使用した。このために、ソフトウェアプログラム X L f i t (E x c e l v e r s i o n 2 . 0 、 b u i l t 3 0 、 I D B u s i n e s s S o l u t i o n s L i m i t e d) を使用した。

30

【 0 2 0 2 】

前記実施例において記載された化合物はすべて、5 . 1 0 ⁻⁶ M 未満の E C ₅₀ を有する。たとえば、実施例 2、1 0、1 7、1 9、2 0、2 4、3 0 - 3 2、3 6、3 7、および 3 9 - 4 2 の化合物などのいくつかの化合物は、1 0 ⁻⁸ M 未満の E C ₅₀ を示した。

40

フロントページの続き

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 テイメルス, コウネリス・マリウス

オランダ国、エヌ・エル - 5 3 4 0 ・ ペー ・ ハー ・ オツス、ペー ・ オー ・ ボツクス ・ 2 0

(72)発明者 カルステンズ, ウイレム・フレデリク・ヨハン

オランダ国、エヌ・エル - 5 3 4 0 ・ ペー ・ ハー ・ オツス、ペー ・ オー ・ ボツクス ・ 2 0

(72)発明者 グリマ・ポベダ, ペドロ・マヌエル

オランダ国、エヌ・エル - 5 3 4 0 ・ ペー ・ ハー ・ オツス、ペー ・ オー ・ ボツクス ・ 2 0

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 1 2 3 4 6 (J P , A)

特開平 0 9 - 0 4 0 6 6 8 (J P , A)

特表平 0 8 - 5 0 2 2 8 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/00/215/60

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)