

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3655193号

(P3655193)

(45) 発行日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(24) 登録日 平成17年3月11日(2005.3.11)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 215/42

C O 7 D 215/42

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/04

請求項の数 16 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-574076 (P2000-574076)
 (86) (22) 出願日 平成11年9月10日(1999.9.10)
 (65) 公表番号 特表2002-526477 (P2002-526477A)
 (43) 公表日 平成14年8月20日(2002.8.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB1999/001529
 (87) 国際公開番号 W02000/017166
 (87) 国際公開日 平成12年3月30日(2000.3.30)
 審査請求日 平成13年3月19日(2001.3.19)
 (31) 優先権主張番号 60/100,929
 (32) 優先日 平成10年9月17日(1998.9.17)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100071124
 弁理士 今井 庄亮
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

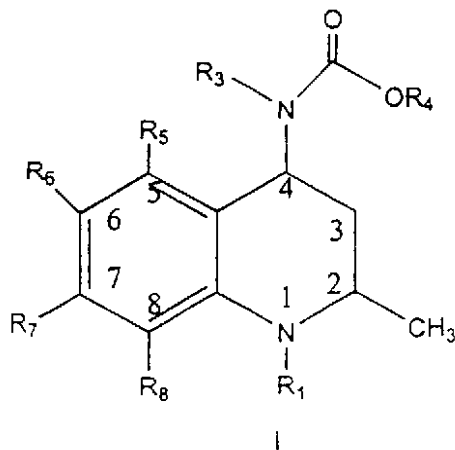
(54) 【発明の名称】 C E T P阻害剤としての4-カルボキシアミノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】

[式中、R¹ は、水素、Y、W-X、W-Yであり；

Wは、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニル又はスルホニルであり；

Xは、-O-Y、-S-Y、-N(H)-Y又は-N-(Y)₂であり；

Yは、各場合について、独立して、Z、又は完全飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和の1～10員の線状又は分枝炭素鎖であり、連結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1又は2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー、又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は、場合によりZでモノー置換されており；

Zは、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～12員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する2個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記Z置換基は、場合により、独立してハロ、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記($C_1 - C_6$)アルキル置換基は、場合により、独立してハロ、ヒドロキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記($C_1 - C_6$)アルキルはまた場合により1～9個のフッ素で置換されており； R^3 は、水素又はQであり；

Qは、完全飽和、部分不飽和又は完全不飽和の1～6員の線状又は分枝炭素鎖であり、連結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は、場合によりVでモノー置換されており；

Vは、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～12員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する2個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記V置換基は、場合により、独立してハロ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、ヒドロキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、モノーN-又はジーN、N-($C_1 - C_6$)アルキルカルボキサモイル、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノでモノー、ジー、トリー、又はテトラー置換されており、前記($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_2 - C_6$)アルケニル置換基は、場合により、独立してヒドロキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、又は前記($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_2 - C_6$)アルケニル置換基は、場合により1～9個のフッ素で置換されており；

R^4 は、 Q^1 又は V^1 であり；

Q^1 は、完全飽和、部分不飽和又は完全不飽和の1～6員の線状又は分枝炭素鎖であり、連結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており

10

20

30

40

50

、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は、場合により V^1 でモノー置換されており；

V^1 は、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環であり；

前記 V^1 置換基は、場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニル、モノーNー又はジーN、 $N - (C_1 - C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジー、トリ、又はテトラ置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は、場合により1～9個のフッ素で置換されており；

R^3 がVを含有するか、又は R^4 が V^1 を含有せねばならず； R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素、結合、ニトロ又はハロであり、前記結合は、T又は部分飽和、完全飽和もしくは完全不飽和の $(C_1 - C_{12})$ 線状もしくは分枝炭素鎖で置換されており、前記炭素鎖の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1又は2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリ置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素は、場合によりTでモノー置換されており；

Tは、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～12員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する2個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記T置換基は、場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニル、モノーNー又はジーN、 $N - (C_1 - C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジー又はトリ置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は、場合により、独立してヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニル、モノーNー又はジーN、 $N - (C_1 - C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジー又はトリ置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基はまた場合により1～9個のフッ素で置換されており；

ただし、置換基 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の少なくとも一つは水素でなく、またオキシを通じてキノリン部分に結合していない]の化合物、そのプロドラッグ[ここでプロドラッグとは、当該化合物がカルボキシ部分を有する場合において、当該カルボキシ基の遊離の水素原子を、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_7)$ アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1－(アルカノイルオキシ)エチル、5～10個の炭素原子を有する1－メチル－1－(アルカノイルオキシ)エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1－(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5～8個の炭素原子を有する1－メチル－1－(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3～9個の炭素原子を有するN－(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1－(N－(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3－フタリジル、4－クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン－4－イル、ジ－N、 $N - (C_1 - C_2)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_3)$ アルキル、カルバモイル－ $(C_1 - C_2)$ アルキル、N、N－ジ $(C_1 - C_2)$ アルキルカルバモイル－ $(C_1 - C_2)$ アルキル、又はピペリジノー、ピロリジノーもしくはモルホリノ $(C_2 - C_3)$ アルキルによって置換した化合物である]、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン骨格の 2 位炭素に結合しているメチルがベータの配置で結合しており； 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン骨格の 4 位炭素に結合している窒素がベータの配置で結合しており；

R^1 が W-X であり；

W がカルボニル、チオカルボニル又はスルホニルであり；

X が $-O-Y$ 、 $-S-Y-$ 、 $-N(H)-Y-$ 又は $-N-(Y)_2$ であり；

Y が各場合について独立して Z 又は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキルは場合によりヒドロキシ又は 1～9 個のフッ素を有し、又は前記 $(C_1 - C_4)$ アルキルは場合により Z でモノー置換されており、Z は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3～6 員環であり；

前記 Z 置換基は場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニルでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル置換基はまた場合により 1～9 個のフッ素で置換されており；

R^3 が Q-V であり、Q は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、V は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員の部分飽和、完全飽和又は完全不飽和環であり；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー、トリー、又はテトラー置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は場合により 1～9 個のフッ素で置換されており；

R^4 が $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロ、T、 $(C_1 - C_6)$ アルキル又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシであり、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシは場合により 1～9 個のフッ素を有しているか、又は前記 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ又は $(C_1 - C_6)$ アルキルは場合により T でモノー置換されており、T は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 5～6 員環であり；

前記 T 置換基は場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ、アミノ、オキソ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニル、モノー-N-又はジ- N 、 $N-(C_1 - C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は場合により 1～9 個のフッ素を有しており；そして、

R^5 及び R^8 が H である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 3】

W がカルボニルであり；

X が $O-Y$ であり、Y が $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキルは場合によりヒドロキシ又は 1～9 個のフッ素を有しており；

Q が $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、V がフェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであり；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は場合により 1～9 個のフッ素を有しており；そして、

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロ又は $(C_1 - C_3)$ アルキルであり、前記 $(C_1 - C_3)$ アルキルは場合により 1～7 個のフッ素を有している、請求項 2 に記載の化合物、又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 4】

Qがメチレンであり、Vがフェニル又はピリジニルであり；

前記V環は場合により、独立してハロ、(C₁ - C₂) アルキル、又はニトロでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記(C₁ - C₂) アルキルは場合により1～5個のフッ素を有している、請求項3に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】

前記化合物が、

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステルである、請求項1に記載の化合物又は前記化合物の医薬上許容しうる塩。

【請求項6】

前記化合物が、

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジエチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-エチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである、請求項1に記載の化合物又は前記化合物の医薬上許容しうる塩。

【請求項7】

Yがエチルであり；

R³ が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R⁴ がメチルであり；

R⁶ が水素であり；そして

R⁷ がトリフルオロメチルである、請求項4に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項8】

Yがエチルであり；

R³ が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R⁴ がメチルであり；

R⁶ が水素であり；そして

R⁷ がクロロである、請求項4に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項9】

Yがエチルであり；

R³ が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がクロロであり；そして
 R⁷ が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 10】

Y がエチルであり；
 R³ が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がメチルであり；そして
 R⁷ がメチルである、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 11】

Y がエチルであり；
 R³ が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がエチルであり；そして
 R⁷ がエチルである、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 12】

Y がエチルであり；
 R³ が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がエチルであり；そして
 R⁷ が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 13】

Y がエチルであり；
 R³ が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がトリフルオロメチルであり；そして
 R⁷ が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 14】

Y がイソプロピルであり；
 R³ が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R⁴ がメチルであり；
 R⁶ がトリフルオロメチルであり；そして
 R⁷ が水素である、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項 15】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン骨格の 2 位炭素に結合しているメチルがベータの配置で結合しており；1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン骨格の 4 位炭素に結合している窒素がベータの配置で結合しており；

R¹ が W-X であり；

W がカルボニル、チオカルボニル又はスルホニルであり；

X が -O-Y、S-Y-、N(H)-Y-又は-N-(Y)₂ であり；

Y が各場合について独立して (C₁-C₄) アルキルであり、前記 (C₁-C₄) アルキルは場合により 1~9 個のフッ素を有し、又は前記 (C₁-C₄) アルキルは場合により Z でモノー置換されており、Z は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1~2 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3~6 員環であり；
 前記 Z 置換基は場合により、独立してハロ、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、又は (C₁-C₆) アルキルオキシカルボニルでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 (C₁-C₄) アルキル置換基はまた場合により 1~9 個のフッ素で置換されており；

R³ が Q-V であり、Q は (C₁-C₄) アルキルであり、V は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1~3 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員の部分飽和、完全

10

20

30

40

50

飽和又は完全不飽和環であり；

前記V環は場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー、トリー、又はテトラー置換されており、前記(C₁ - C₆) アルキル置換基は場合により、独立して(C₁ - C₆) アルコキシ又は(C₁ - C₄) アルキルチオでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記(C₁ - C₆) アルキル置換基はまた場合により1～9個のフッ素で置換されており；

R⁴ が(C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁶ 及びR⁷ がそれぞれ独立して、H、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロであり、又は前記カルバモイル、オキシカルボニル又はオキシは(C₁ - C₄) アルキルで置換されており、前記(C₁ - C₄) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、ジー又はトリー置換されており、又は前記(C₁ - C₄) アルキルは場合により(C₁ - C₄) アルコキシ、カルボキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、アミノ又はモノーN-もしくはジ- N, N-(C₁ - C₄) アルキルアミノでモノー置換されており、又は前記(C₁ - C₄) アルキルは場合により1～9個のフッ素を有しており；

又は前記(C₁ - C₄) アルキル、カルバモイル、オキシカルボニル又はオキシは場合によりTでモノー置換されており；

Tは場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環であり；

前記T環は場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー、トリー又はテトラー置換されており、前記(C₁ - C₆) アルキル置換基は場合により(C₁ - C₆) アルコキシ又は(C₁ - C₄) アルキルチオでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記(C₁ - C₆) アルキル置換基は場合により1～9個のフッ素を有しており；そして、

R⁵ 及びR⁸ がHである、請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容しうる塩。

【請求項16】

Wがカルボニルであり；

XがO-Yであり、Yが(C₁ - C₄) アルキルであり、前記(C₁ - C₄) アルキルは場合により1～9個のフッ素を有しており；

Qが(C₁ - C₄) アルキレンであり、Vがフェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであり；

前記V環は場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記(C₁ - C₆) アルキル置換基は場合により1～9個のフッ素を有しており；

R⁶ がH、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロであり、又は前記カルバモイル、オキシカルボニルもしくはオキシは(C₁ - C₂) アルキルで置換されており、前記(C₁ - C₂) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記(C₁ - C₂) アルキル置換基は場合により1～5個のフッ素を有しており；そして

R⁷ がH、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロであり、又は前記カルバモイル、オキシカルボニルもしくはオキシは場合により(C₁ - C₄) アルキルで置換されており、前記(C₁ - C₄) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記(C₁ - C₄) アルキル置換基は場合により1～9個のフッ素を有している、請求項15に記載の化合物、又はその医薬上許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、コレステロールエステル輸送タンパク質(CE TP)阻害剤、そのような阻害剤を含有する医薬組成物、及びそのような阻害剤の使用に関する。当該阻害剤は、高密度

10

20

30

40

50

リポタンパク質（HDL）－コレステロールを含むある種の血漿脂質濃度を上昇させ、低密度リポタンパク質（LDL）－コレステロール及びトリグリセリド類のようなある他種の血漿脂質濃度を低下させるので、低濃度のHDLコレステロール及び／又は高濃度のLDL－コレステロール及びトリグリセリド類によってかかる疾患、例えばヒトを含むある種の哺乳動物（すなわち血漿中にCETPを有する哺乳動物）におけるアテローム性動脈硬化及び心臓血管疾患を治療するのに使用される。

【0002】

アテローム性動脈硬化症及びそれに付随する冠状動脈疾患（CAD）は工業化世界における主たる死亡原因である。二次的リスクファクタ（喫煙、肥満、運動不足）を改めようとする試みや食生活の改変及び薬物療法を用いる異常脂血症の治療にもかかわらず、冠状動脈性心疾患（CHD）は相変わらず米国における死亡の主因である。米国では心臓血管疾患が全死亡の44%を占め、そのうちの53%がアテローム硬化型冠状動脈性心疾患と関連している。

10

【0003】

この状態の発症に関するリスクはある種の血漿脂質濃度と強く関連していることが示されている。LDL-Cの増加は異常脂血症の最もよく認められた形態であるが、決してそれだけがCHDに対する重要な脂質関連の寄与因子ではない。低HDL-CもCHDのリスクファクタとして知られている（Gordon, D. J. ら、"High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79:8-15）。

20

【0004】

高濃度のLDL－コレステロール及びトリグリセリドは心臓血管疾患の発症リスクと正の相関をするが、高濃度のHDL－コレステロールは負の相関をする。従って異常脂血症はCHDリスクの一元的な特徴ではなく、一つ又はそれ以上の脂質異常の構成要素であろう。

【0005】

上記の、疾患と因果関係をなす原理となる血漿濃度を制御する多くの要因のうち、コレステロールエステル輸送タンパク質（CETP）活性は三つすべてに影響を及ぼす。ヒトを含む多くの動物種に見られるこの70,000ドルトンの血漿糖タンパク質の役割は、コレステロールエステルとトリグリセリドを、高密度リポタンパク質（HDL）、低密度リポタンパク質（LDL）、超低密度リポタンパク質（VLDL）、及び乳状脂粒（chylomicron）を含むリポタンパク質粒子間に輸送することである。CETP活性の正味の結果はHDLコレステロールの低下とLDLコレステロールの増加である。リポタンパク質の特徴に及ぼすこの影響は、特に脂質の特徴がCHDリスクの増大を示す患者においては前アテローム誘発性であると考えられている。

30

【0006】

完全に満足のいくHDL増加療法は存在していない。ナイアシンはHDLを著しく増加できるが、深刻な耐容問題があり、これがその使用を狭めている。フィブレート及びHMG CoA還元酵素阻害剤はHDL-Cを少ししか上昇させない（約10-12%）。結果として、血漿中のHDL濃度を顕著に上昇でき、従ってアテローム性動脈硬化症の進行を逆転又は緩徐化する良好な耐容薬に対する大きな医学的要求は未だ満たされていない。

40

【0007】

従って、抗アテローム性動脈硬化症の療法は種々あるが、当該技術分野においては代替療法に対する継続的な要求と追求がある。

EP0818448（970624）に、コレステロールエステル輸送タンパク質阻害剤としてのある種の5,6,7,8置換テトラヒドロキノリン類及び類似体の製造が開示されている。

【0008】

米国特許第5,231,102号に、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容

50

体の特異的アンタゴニストであり、従って神経変性障害の治療及び／又は予防に有用な、2-位に酸性基（又はインビボでそれに転換可能な基）を有するある種の4-置換1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン類が開示されている。

【0009】

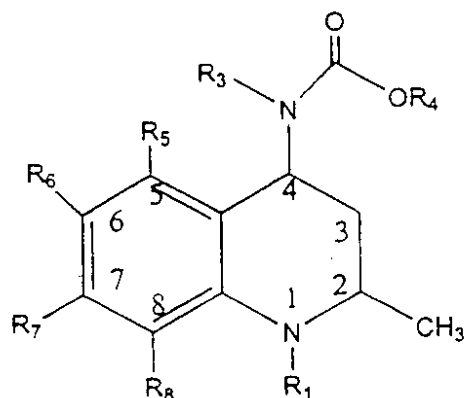
米国特許第5, 288, 725号にピロロキノリンブラジキニンアンタゴニストが開示されている。

発明の概要

本発明は、式 I :

【0010】

【化2】



式 I

【0011】

[式中、R¹は、水素、Y、W-X、W-Yであり；

Wは、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニル又はスルホニルであり；

Xは、-O-Y、-S-Y、-N(H)-Y又は-N-(Y)₂であり；

Yは、各場合について、独立して、Z、又は完全飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和の1~10員の線状又は分枝炭素鎖であり、連結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1又は2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー、又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は、場合によりZでモノー置換されており；

Zは、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3~12員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する2個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3~6員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記Z置換基は、場合により、独立してハロ、(C₂-C₆)アルケニル、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-(C₁-C₆)アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記(C₁-C₆)アルキル置換基は、場合により、独立してハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジーN、N-(C₁-C₆)アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記(C₁-C₆)アルキルは場合により1~9個のフッ素で置換されており；

R³は、水素又はQであり；

Qは、完全飽和、部分不飽和又は完全不飽和の1~6員の線状又は分枝炭素鎖であり、連

10

20

30

40

50

結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる 1 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は、場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は、場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は、場合により V でモノー置換されており；

V は、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3 ～ 12 員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3 ～ 6 員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記 V 置換基は、場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、モノー N - 又はジー N、N - (C₁ - C₆) アルキルカルボキサモイル、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノー N - 又はジー N、N - (C₁ - C₆) アルキルアミノでモノー、ジー、トリー、又はテトラー置換されており、前記 (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₂ - C₆) アルケニル置換基は、場合により、独立してヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノー N - 又はジー N、N - (C₁ - C₆) アルキルアミノでモノー、ジー又はトリー置換されており、又は前記 (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₂ - C₆) アルケニルは、

場合により 1 ～ 9 個のフッ素で置換されており；

R⁴ は、Q¹ 又は V¹ であり；
Q¹ は、完全飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 1 ～ 6 員の線状又は分枝炭素鎖であり、連結炭素以外の炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる 1 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、また前記炭素は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素鎖は場合により V¹ でモノー置換されており；

V¹ は、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3 ～ 6 員環であり；

前記 V¹ 置換基は、場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノー N - 又はジー N、N - (C₁ - C₆) アルキルアミノでモノー、ジー、トリー、又はテトラー置換されており、前記 (C₁ - C₆) アルキル置換基は場合によりオキソでモノー置換されており、又は前記 (C₁ - C₆) アルキルは場合により 1 ～ 9 個のフッ素を有しており；

R³ が V を含有するか、又は R⁴ が V¹ を含有せねばならず；R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して水素、結合、ニトロ又はハロであり、前記結合は、T 又は部分飽和、完全飽和もしくは完全不飽和の (C₁ - C₁₂) 線状もしくは分枝炭素鎖で置換されており、炭素は、場合により、酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1 又は 2 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、場合により、独立してハロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記炭素は、場合によりヒドロキシでモノー置換されており、前記炭素は場合によりオキソでモノー置換されており、前記硫黄は場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、前記窒素は場合によりオキソでモノー又はジー置換されており、そして前記炭素は場合により T でモノー置換されており；

T は、場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3 ～ 12 員環、又は、場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 3 ～ 6 員環（独立して選ばれる）からなる二環式環であり；

前記 T 置換基は、場合により、独立してハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アル

10

20

30

40

50

ケニル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジ- N 、 $N-(C_1-C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 (C_1-C_6) アルキル置換基は、場合により、独立してヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジ- N 、 $N-(C_1-C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、又は前記 (C_1-C_6) アルキルは場合により1~9個のフッ素を有しており；

ただし、置換基 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の少なくとも一つは水素でなく、またオキシを通じてキノリン部分に結合していない]の化合物、そのプロドラッグ、並びに前記化合物及び前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩に関する。

10

【0012】

好適な化合物群（A群と呼ぶ）は、上に示した式Iを有し、

C^2 メチルがベータであり；

C^4 窒素がベータであり；

R^1 がW-Xであり；

Wがカルボニル、チオカルボニル又はスルホニルであり；

Xが-O-Y、S-Y-、 $N(H)-Y-$ 又は $-N-(Y)_2$ であり；

Yが各場合について独立してZ又は (C_1-C_4) アルキルであり、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合によりヒドロキシ又は1~9個のフッ素を有し、又は前記 (C_1-C_4) アルキルは場合によりZでモノー置換されており、Zは場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1~2個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3~6員環であり；

20

前記Z置換基は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、又は (C_1-C_6) アルキルオキシカルボニルでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合により1~9個のフッ素で置換されており；

R^3 がQ-Vであり、Qは (C_1-C_4) アルキルであり、Vは場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1~3個のヘテロ原子を有する5又は6員の部分飽和、完全飽和又は完全不飽和環であり；

30

前記V環は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジ-、トリ-、又はテトラ-置換されており、前記 (C_1-C_6) アルキルは場合により1~9個のフッ素を有しており；

R^4 が (C_1-C_4) アルキルであり；

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロ、T、 (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) アルコキシであり、前記 (C_1-C_6) アルキルもしくは (C_1-C_6) アルコキシは場合により1~9個のフッ素を有しているか、又は前記 (C_1-C_6) アルコキシもしくは (C_1-C_6) アルキルは場合によりTでモノー置換されており、Tは場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1~2個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の5~6員環であり；

40

前記T置換基は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、アミノ、オキソ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキルオキシカルボニル、モノーN-又はジ- N 、 $N-(C_1-C_6)$ アルキルアミノでモノー、ジ-又はトリ-置換されており、前記 (C_1-C_6) アルキル置換基は場合により1~9個のフッ素を有しており；

R^5 及び R^8 がHである化合物、及びその医薬上許容しうる塩を含有する。

【0013】

A群の化合物の中で好適な化合物群（B群と呼ぶ）は、

Wがカルボニルであり；

XがO-Yであり、Yが (C_1-C_4) アルキルであり、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合

50

により 1 個のヒドロキシ又は 1～9 個のフッ素を有しており；

Q が (C_1-C_4) アルキルであり、V がフェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであり；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、(C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記 (C_1-C_6) アルキル置換基は場合により 1～9 個のフッ素を有しており；

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロ又は (C_1-C_3) アルキルであり、前記 (C_1-C_3) アルキルは場合により 1～7 個のフッ素を有している化合物、及びその医薬上許容しうる塩を含有する。

【0014】

10

B 群の化合物の中で好適な化合物群 (C 群と呼ぶ) は、

Q がメチレンであり、V がフェニル又はピリジニルであり；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、(C_1-C_2) アルキル、又はニトロでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記 (C_1-C_2) アルキルは場合により 1～5 個のフッ素を有している化合物、及びその医薬上許容しうる塩を含有する。

【0015】

式 I の特に好適な化合物は、化合物：

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

20

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

及び前記化合物の医薬上許容しうる塩である。

30

【0016】

他の特に好適な式 I の化合物は、化合物：

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジエチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-エチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；

40

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；

及び前記化合物の医薬上許容しうる塩である。

【0017】

C 群の化合物の中で特に好適な化合物は、

a. Y がエチルであり；

R^3 が 3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R^4 がメチルであり；

50

R^6 が水素であり；そして
 R^7 がトリフルオロメチルである化合物；
 b. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 が水素であり；そして
 R^7 がクロロである化合物；
 c. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がクロロであり；そして
 R^7 が水素である化合物；
 d. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がメチルであり；そして
 R^7 がメチルである化合物；
 e. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がエチルであり；そして
 R^7 がエチルである化合物；
 f. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がエチルであり；そして
 R^7 が水素である化合物；
 g. Yがエチルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がトリフルオロメチルであり；そして
 R^7 が水素である化合物；
 h. Yがイソプロピルであり；
 R^3 が3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルであり；
 R^4 がメチルであり；
 R^6 がトリフルオロメチルであり；そして
 R^7 が水素である化合物、
 及び前記化合物の医薬上許容しうる塩である。

【0018】

好適な化合物群（D群と呼ぶ）は、上に示した式Iを有し、
 C^2 メチルがベータであり；
 C^4 窒素がベータであり；
 R^1 がW-Xであり；
 Wがカルボニル、チオカルボニル又はスルホニルであり；
 Xが-O-Y、S-Y、N(H)-Y又は-N-(Y)₂であり；
 Yが各場合について独立して(C_1 - C_4)アルキルであり、前記(C_1 - C_4)アルキルは
 場合により1～9個のフッ素を有し、又は前記(C_1 - C_4)アルキルは場合によりZでモ
 ノー置換されており、Zは場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～2個
 のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環であり；
 前記Z置換基は場合により、独立してハロ、(C_1 - C_4)アルキル、(C_1 - C_4)アルコ

10

20

30

40

50

キシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、又は (C_1-C_6) アルキル
オキシカルボニルでモノー、ジー又はトリー置換されており、前記 (C_1-C_4) アルキル
は場合により1～9個のフッ素を有しており；

R^3 が $Q-V$ であり、 Q は (C_1-C_4) アルキルであり、 V は場合により酸素、硫黄及び
窒素から独立して選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5又は6員の部分飽和、完全飽
和又は完全不飽和環であり；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6)
アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー、トリー又はテトラー置換され
ており、前記 (C_1-C_6) アルキル置換基は場合により、独立して (C_1-C_6) アルコキ
シ又は (C_1-C_4) アルキルチオでモノー、ジー又はトリー置換されており、又は前記
 (C_1-C_6) アルキルは場合により1～9個のフッ素を有しており；

R^4 が (C_1-C_4) アルキルであり；

R^6 及び R^7 がそれぞれ独立して、 H 、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロ
であり、又は前記カルバモイル、オキシカルボニル又はオキシは (C_1-C_4) アルキルで
置換されており、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、
ジー又はトリー置換されているか、又は前記 (C_1-C_4) アルキルは場合により (C_1-C_4)
アルコキシ、カルボキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ、 (C_1-C_4) アルコキシカ
ルボニル、アミノ又はモノー N —もしくはジ— N 、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノでモ
ノー置換されているか、又は前記 (C_1-C_4) アルキルは場合により1～9個のフッ素を
有しており；

又は前記 (C_1-C_4) アルキル、カルバモイル、オキシカルボニル又はオキシは場合によ
り T でモノー置換されており；

T は場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する
部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の3～6員環であり；

前記 T 環は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6)
アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー、トリー又はテトラー置換され
ており、前記 (C_1-C_6) アルキル置換基は場合により独立して (C_1-C_6) アルコキシ
又は (C_1-C_4) アルキルチオでモノー、ジー又はトリー置換されているか、又は前記
 (C_1-C_6) アルキルは場合により1～9個のフッ素を有しており；

R^5 及び R^8 が H である化合物；又はその医薬上許容しうる塩を含有する。

【0019】

D 群の化合物の中で好適な化合物群（ E 群と呼ぶ）は、

W がカルボニルであり；

X が $O-Y$ であり、 Y が (C_1-C_4) アルキルであり、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合
により1～9個のフッ素を有しており；

Q が (C_1-C_4) アルキレンであり、 V がフェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであ
り；

前記 V 環は場合により、独立してハロ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_6)
アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソでモノー、ジー又はトリー置換されており、前
記 (C_1-C_6) アルキル置換基は場合により1～9個のフッ素を有しており；

R^6 が H 、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロであり、又は前記カルバモ
イル、オキシカルボニルもしくはオキシは (C_1-C_2) アルキルで置換されており、前記
 (C_1-C_2) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、ジー又はトリー置換さ
れており、又は前記 (C_1-C_2) アルキルは場合により1～9個のフッ素を有しており；

R^7 が H 、カルバモイル、オキシカルボニル、オキシ又はハロであり、又は前記カルバモ
イル、オキシカルボニルもしくはオキシは場合により (C_1-C_4) アルキルで置換されて
おり、前記 (C_1-C_4) アルキルは場合によりハロ又はヒドロキシでモノー、ジー又はト
リー置換されているか、又は前記 (C_1-C_4) アルキルは場合により1～9個のフッ素を
有している化合物、及びその医薬上許容しうる塩を含有する。

【0020】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（男性又は女性のいずれかであるヒトを含む）における、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、異常脂血症、高ベータリポタンパク血症、低アルファリポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、アングナ、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、異常脂血症、高ベータリポタンパク血症、低アルファリポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、アングナ、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

10

【0021】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）におけるアテローム性動脈硬化症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物にアテローム性動脈硬化症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0022】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における末梢血管疾患の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に末梢血管疾患を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

20

【0023】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における異常脂血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に異常脂血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0024】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における高ベータリポタンパク血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に高ベータリポタンパク血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

30

【0025】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における低アルファリポタンパク血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に低アルファリポタンパク血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0026】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における高コレステロール血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に高コレステロール血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

40

【0027】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における高トリグリセリド血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に高トリグリセリド血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0028】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における家族性高コレステロール血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に家族性高コレス

50

テロール血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0029】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における心臓血管障害の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に心臓血管障害を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0030】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）におけるアングナの治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物にアングナを治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

10

【0031】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における虚血の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に虚血を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0032】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における心虚血の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に心虚血を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

20

【0033】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における血栓症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に血栓症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0034】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における心筋梗塞の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に心筋梗塞を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

30

【0035】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における再灌流傷害の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に再灌流傷害を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0036】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における血管形成性再狭窄の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に血管形成性再狭窄を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

40

【0037】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における高血圧の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に高血圧を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0038】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における糖尿病の血管性合併症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に糖尿病の血管性合併症

50

を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0039】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における肥満の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に肥満を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

【0040】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物（ヒトを含む）における内毒素血症の治療法にも関し、該方法は、そのような治療を必要とする哺乳動物に内毒素血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を投与することによる治療法である。

10

【0041】

好適な用量は、式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を約 0.001～100 mg/kg/日である。特に好適な用量は、式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩を約 0.01～10 mg/kg/日である。

【0042】

本発明は、治療上有効量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む医薬組成物にも関する。

20

【0043】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、異常脂血症、高ベータリポタンパク血症、低アルファリポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、アンギナ、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、治療上有効量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0044】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）におけるアテローム性動脈硬化症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、アテローム性動脈硬化症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

30

【0045】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における末梢血管疾患の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、末梢血管疾患を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0046】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における異常脂血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、異常脂血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

40

【0047】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における高ベータリポタンパク血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、高ベータリポタンパク血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0048】

50

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における低アルファリポタンパク血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、低アルファリポタンパク血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0049】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における高コレステロール血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、高コレステロール血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0050】

10

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における高トリグリセリド血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、高トリグリセリド血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0051】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における家族性高コレステロール血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、家族性高コレステロール血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0052】

20

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）におけるアングナの治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、アングナを治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0053】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における虚血の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、虚血を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0054】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における心虚血の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、心虚血を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

30

【0055】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における血栓症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、血栓症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0056】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における心筋梗塞の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、心筋梗塞を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0057】

40

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における再灌流傷害の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、再灌流傷害を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0058】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における血管形成性再狭窄の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、血管形成性再狭窄を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0059】

50

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における高血圧の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、高血圧を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0060】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における糖尿病の血管性合併症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、糖尿病の血管性合併症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0061】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における肥満の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、肥満を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

10

【0062】

本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）における内毒素血症の治療のための医薬組成物にも関し、該組成物は、内毒素血症を治療する量の式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩及び医薬上許容しうる担体を含む。

【0063】

本発明はまた、
治療上有効量の

20

第一の化合物（前記第一の化合物は、式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩）と；

第二の化合物（前記第二の化合物は、HMG-C o A還元酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（MTP）／アポB分泌阻害剤、PPARアクチベータ、胆汁酸再取込阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤）及び／又は場合により；

医薬用担体と、を含む組成物を含む組合せ医薬組成物にも関する。

【0064】

第二の化合物の中で好適なものは、HMG-C o A還元酵素阻害剤及びMTP／アポB分泌阻害剤である。

30

特に好適なHMG-C o A還元酵素阻害剤は、ロバスタチン(lovastatin)、シムバスタチン(simvastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)又はリバスタチン(rivastatin)である。

【0065】

本発明の別の態様は哺乳動物におけるアテローム性動脈硬化症の治療法である。該方法は、アテローム性動脈硬化症を患う哺乳動物に、

第一の化合物（前記第一の化合物は、式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩）と；

第二の化合物（前記第二の化合物は、HMG-C o A還元酵素阻害剤、MTP／アポB分泌阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤）を投与することを含む。その際の第一及び第二の化合物の量は治療効果をもたらすような量である。

40

【0066】

上記方法の好適な態様は、第二の化合物がHMG-C o A還元酵素阻害剤又はMTP／アポB分泌阻害剤の場合である。

上記方法の特に好適な態様は、HMG-C o A還元酵素阻害剤が、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンの場合である。

【0067】

50

本発明のさらに別の態様は、

a. 第一の化合物（前記第一の化合物は、式 I の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩）と医薬上許容しうる担体を含む第一の単位投与形態と；

b. 第二の化合物（前記第二の化合物は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、MTP／アポB分泌阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤）と医薬上許容しうる担体を含む第二の単位投与形態と；

c. 前記第一及び第二の投与形態を含有するための手段と；

（第一及び第二の化合物の量は治療効果をもたらす量である）を含むキットである。

10

【0068】

好適な第二の化合物は、HMG-CoA還元酵素阻害剤又はMTP／アポB分泌阻害剤である。

特に好適なHMG-CoA還元酵素阻害剤は、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである。

【0069】

本明細書中で使用している哺乳動物という用語は、血漿中にCETPを含有するすべての哺乳動物、例えば、ウサギ並びにサル及びヒトのような霊長類である。ある他種の哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ヒツジ及びウマは血漿中にCETPを含有せず、従って本明細書中には含まれない。

20

【0070】

本明細書中で使用している“治療すること”、“治療する”又は“治療”という用語は、予防的及び待期的治療を含む。

“医薬上許容しうる”とは、担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は塩が、製剤の他の成分と適合性がなければならず、またそのレシピエントに対して有毒でないことを意味する。

【0071】

“プロドラッグ”という表現は、投与後何らかの化学的又は生理的プロセスによって薬物をインビボで放出する薬物前駆体の化合物のことである（例えば、生理的pHがもたらされるか、又は酵素作用を通じてプロドラッグが所望の薬物形態に変換される）。典型的なプロドラッグは開裂して対応する遊離酸を放出する。そしてそのような加水分解可能な式 I の化合物のエステル形成残基は、カルボキシル部分を有し、その遊離水素が（C₁-C₄）アルキル、（C₂-C₇）アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチルー1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチルー1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N，N-（C₁-C₂）アルキルアミノ（C₂-C₃）アルキル（例えばb-ジメチルアミノエチル）、カルバモイル-（C₁-C₂）アルキル、N，N-ジ（C₁-C₂）アルキルカルバモイル-（C₁-C₂）アルキル及びピペリジノー、ピロリジノー又はモルホリノ（C₂-C₃）アルキルによって置換されているものなどであるが、これらに限定されない。

30

40

【0072】

以下の段落に本明細書中に含まれる一般的記述の環について環の例を挙げる。

場合により酸素、窒素及び硫黄から独立して選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有する5～6員の芳香環の例は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリジアジニル、ピリミジニル及びピラジニルなどである。

【0073】

50

場合により酸素、硫黄及び窒素から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 5～8 員環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びフェニルなどである。さらに 5 員環の例は、2H-ピロリル、3H-ピロリル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1, 3-ジオキサニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、2H-イミダゾリル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2-ジチオリル、1, 3-ジチオリル、3H-1, 2-オキサチオリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3, 4-オキサトリアゾリル、1, 2, 3, 5-オキサトリアゾリル、3H-1, 2, 3-ジオキサゾリル、1, 2, 4-ジオキサゾリル、1, 3, 2-ジオキサゾリル、1, 3, 4-ジオキサゾリル、5H-1, 2, 5-オキサチアゾリル及び 1, 3-オキサチオリルなどである。

10

【0074】

さらに 6 員環の例は、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピリジニル、ペリジニル、1, 2-ジオキシニル、1, 3-ジオキシニル、1, 4-ジオキサニル、モルホリニル、1, 4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリチアニル、4H-1, 2-オキサジニル、2H-1, 3-オキサジニル、6H-1, 3-オキサジニル、6H-1, 2-オキサジニル、1, 4-オキサジニル、2H-1, 2-オキサジニル、4H-1, 4-オキサジニル、1, 2, 5-オキサチアジニル、1, 4-オキサジニル、o-イソオキサジニル、p-イソオキサジニル、1, 2, 5-オキサチアジニル、1, 2, 6-オキサチアジニル、1, 4, 2-オキサジアジニル及び 1, 3, 5, 2-オキサジアジニルなどである。

20

【0075】

さらに 7 員環の例は、アゼピニル、オキセピニル及びチエピニルなどである。さらに 8 員環の例は、シクロオクチル、シクロオクテニル及びシクロオクタジエニルなどである。

【0076】

場合により窒素、硫黄及び酸素から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和又は完全不飽和の 5 又は 6 員環（独立して選ばれる）からなる二環式環の例は、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-イソインドリル、インドリニル、シクロペンタ（b）ピリジニル、ピラノ（3, 4-b）ピロリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ（b）チエニル、ベンゾ（c）チエニル、1H-インダゾリル、インドキサジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジニル、プテリジニル、インデニル、イソインデニル、ナフチル、テトラリニル、デカリニル、2H-1-ベンゾピラニル、ピリド（3, 4-b）-ピリジニル、ピリド（3, 2-b）-ピリジニル、ピリド（4, 3-b）-ピリジニル、2H-1, 3-ベンズオキサジニル、2H-1, 4-ベンズオキサジニル、1H-2, 3-ベンズオキサジニル、4H-3, 1-ベンズオキサジニル、2H-1, 2-ベンズオキサジニル及び 4H-1, 4-ベンズオキサジニルなどである。

30

40

【0077】

アルキレンによって、水素原子が各末端炭素から取り除かれた飽和炭化水素（直鎖又は分枝）を意味する。そのような基の例（指定の長さが特定の実施例を包容すると仮定する）は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンである。

【0078】

ハロによって、クロロ、ブロモ、ヨード、又はフルオロを意味する。

50

アルキルによって、直鎖飽和炭化水素又は分枝鎖飽和炭化水素を意味する。そのようなアルキル基の例（指定の長さが特定の実施例を包容すると仮定する）は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ターシャリーペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル及びオクチルである。

【0079】

アルコキシによって、オキシを通して結合している直鎖飽和アルキル又は分枝鎖飽和アルキルを意味する。そのようなアルコキシ基の例（指定の長さが特定の実施例を包容すると仮定する）は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ターシャリーブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ターシャリーペン

10

【0080】

本明細書中で使用している用語、モノ- N -又はジ- N 、 N -(C_1 - C_x)アルキル、. . . は、ジ- N 、 N -(C_1 - C_x)アルキル、. . . の場合独立して選ばれた(C_1 - C_x)アルキル部分のことである(x は整数)。

【0081】

“前記炭素は場合により独立してハロでモノ-、ジ-又はトリ-置換されており、前記炭素は場合によりヒドロキシでモノ-置換されており、前記炭素は場合によりオキソでモノ-置換されている”というフレーズ中の“前記炭素”についてであるが(例えば請求項1)、これは連結炭素を含む炭素鎖における各炭素のことである。

20

【0082】

本明細書中の“窒素は. . . オキソでジ-置換されている”(例えば請求項1)についてであるが、これはニトロ官能性を構成する末端窒素のことである。

炭素環又はヘテロ環部分が特定の結合位置を示さずに異なる環原子を通して指定の基質に結合又はさもなければ付着しうる場合、炭素原子を通してであれ、例えば三価の窒素原子を通してであれ、すべての可能な位置が意図されることは理解されるべきである。例えば、“ピリジル”という用語は2-、3-、又は4-ピリジルを意味し、“チエニル”という用語は2-、又は3-チエニルを意味するなどである。

【0083】

“医薬上許容しうる塩”という表現は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩及び4-トルエンスルホン酸塩のような(これらに限定されない)アニオンを含有する非毒性のアニオン塩のことである。この表現はまた、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はプロトン化ベンザチン(N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン(N -メチル-グルカミン)、ベネタミン(N -ベンジルフェネチルアミン)、ピペラジン又はトロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)のような(これらに限定されない)非毒性のカチオン塩も意味する。

30

【0084】

本明細書中で使用している“反応不活性溶媒”及び“不活性溶媒”という表現は、所望の生成物の収率に悪影響を及ぼすような様式で出発物質、試薬、中間体又は生成物と相互作用をしない溶媒又はその混合物のことである。

40

【0085】

“シス”という用語は、2個の置換基の、相互及び環面に関する配向のことである(どちらも“上”かどちらも“下”)。同様に、“トランス”という用語は、2個の置換基の、相互及び環面に関する配向のことである(置換基が環の反対側にある)。

【0086】

アルファ及びベータは、1個の置換基の環面(すなわち書面)に関する配向のことである。ベータは環面(すなわち書面)の上、アルファは環面(すなわち書面)の下である。

50

【0087】

当業化学者であれば、本発明のある種の化合物が、立体異性体及び立体配置異性体を生ずるような特定の立体化学的又は幾何的配置を取り得る1個以上の原子を含むであろうことはわかるはずである。そのようなすべての異性体及びその混合物は本発明に含まれる。本発明の化合物の水和物及び溶媒和物も本発明に含まれる。

【0088】

本発明の化合物が放射性標識された形態で存在できることはわかるであろう。すなわち、本発明の化合物が通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含有する1個以上の原子を含有しうることである。水素、炭素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の放射性同位体は、それぞれ ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl である。これらの放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含有する本発明の化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物もしくは前記プロドラッグの医薬上許容しうる塩は、本発明の範囲内に含まれる。トリチウム化、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C の放射性同位体は製造及び検出が容易であることから特に好適である。本発明の式Iの放射性標識化合物及びそのプロドラッグは一般的に当業者に周知の方法によって製造できる。便宜上、このような放射性標識化合物は、非放射性標識試薬の代わりに容易に入手できる放射性標識試薬を使用して以下のスキーム及び／又は実施例及び製造例に開示された手順を実行することによって製造できる。

10

【0089】

D T Tはジチオトレイトールのことである。D M S Oはジメチルスルホキシドのことである。E D T Aはエチレンジアミン四酢酸のことである。

20

本発明の他の特徴及び利点は、本発明を説明する本明細書及び添付の請求の範囲から明らかとなるであろう。

発明の詳細な説明

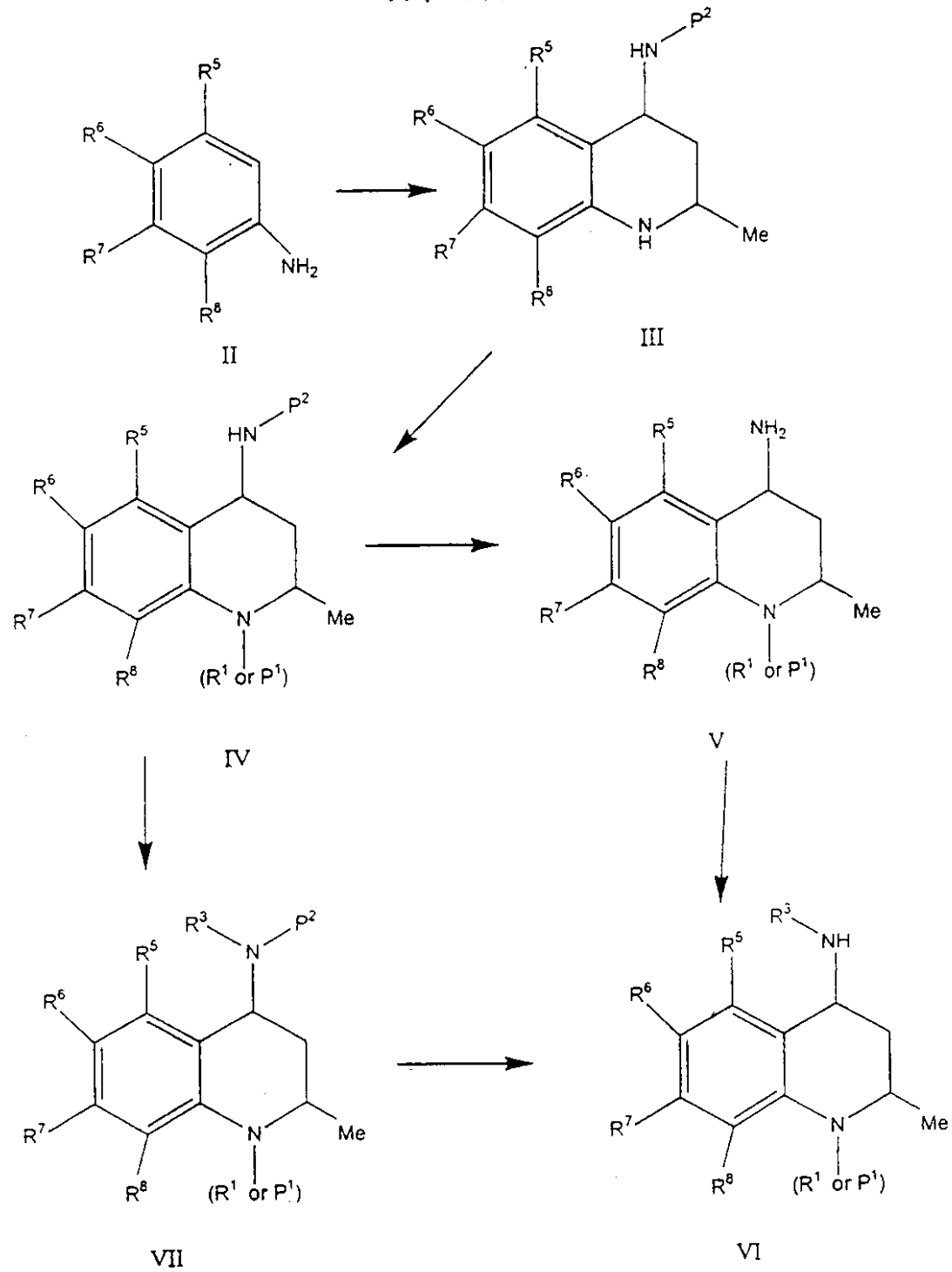
一般的に、本発明の化合物は化学技術分野において公知の類似製造法を含む製造法、特に本明細書に含まれる記述に鑑みて製造できる。本発明の化合物を製造するための特定の製造法を本発明の更なる特徴として提供し、以下の反応スキームによって図解する。他の製造法については実験の部に記載される。

【0090】

【化3】

30

スキーム 1



【0091】

【化4】

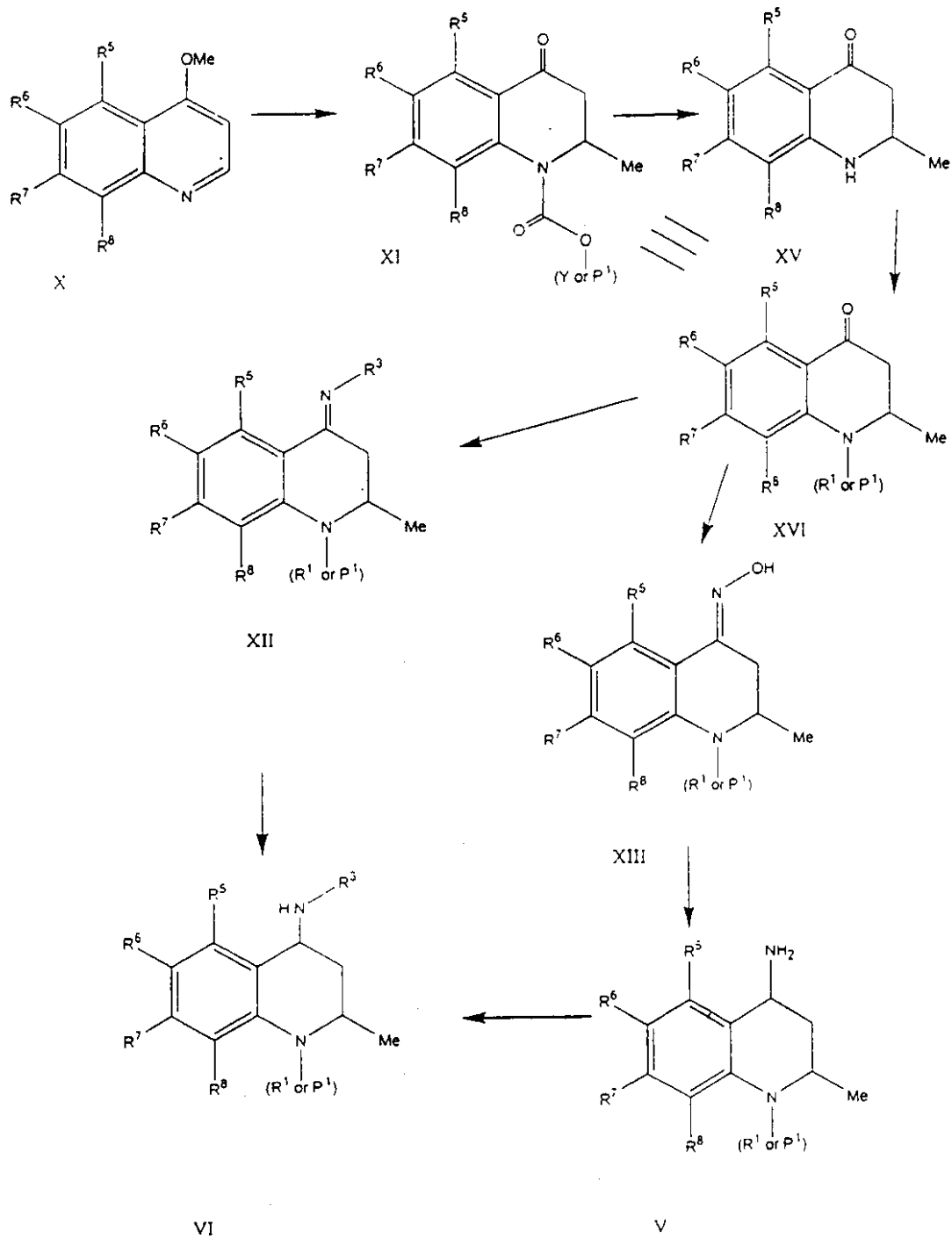
10

20

30

40

スキームII



【0092】

【化5】

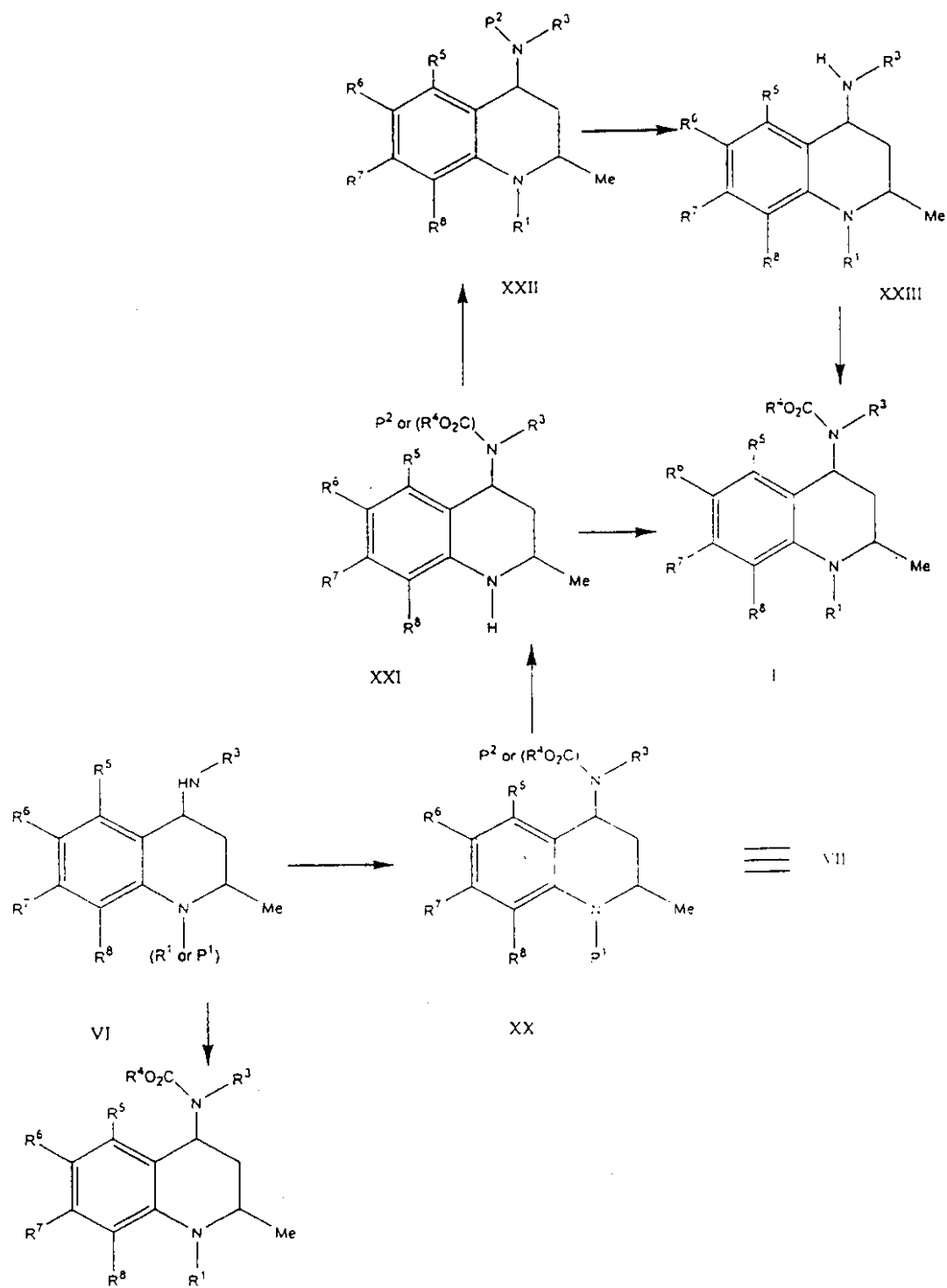
10

20

30

40

スキームIII



【0093】

【化6】

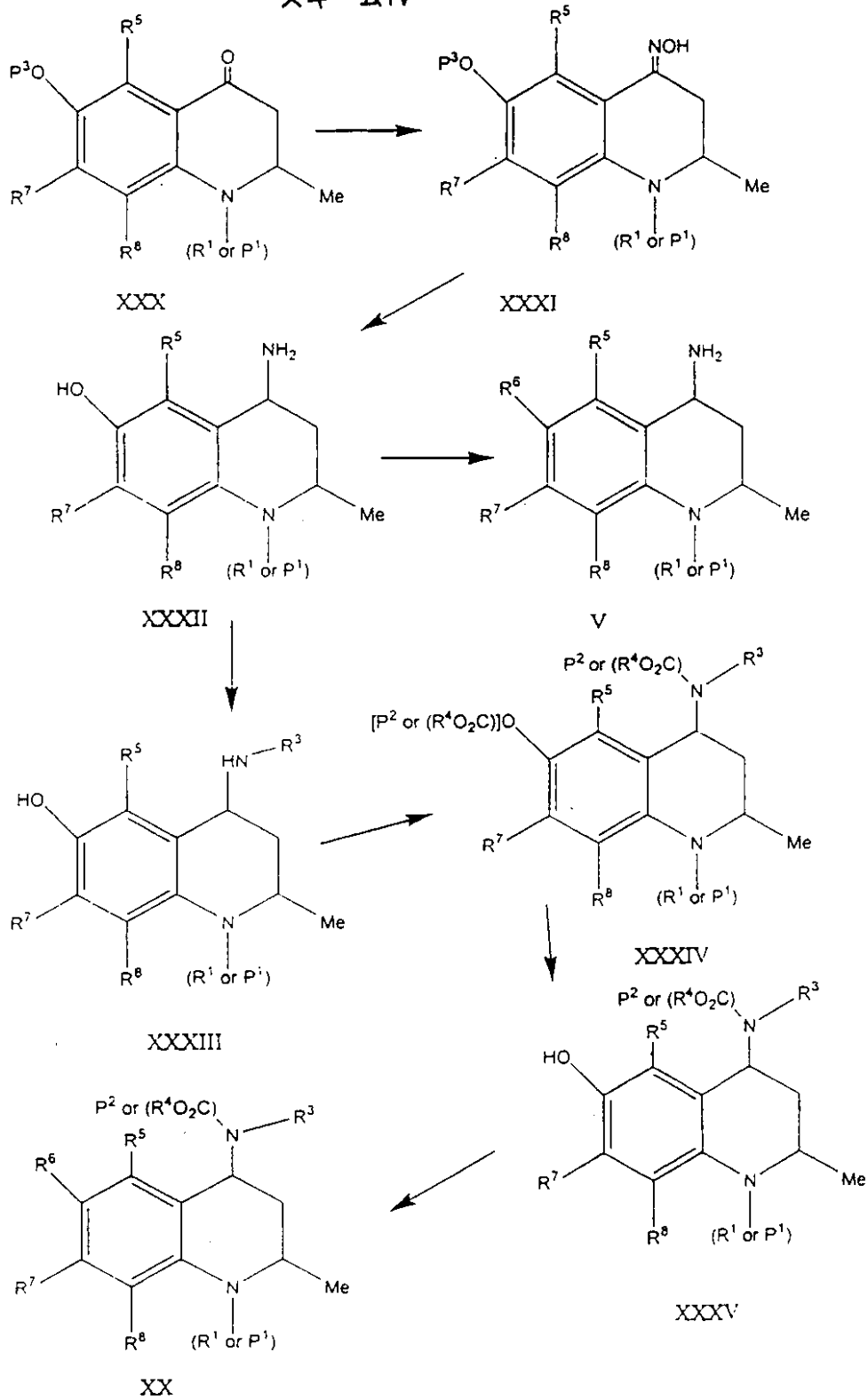
10

20

30

40

スキームIV



10

20

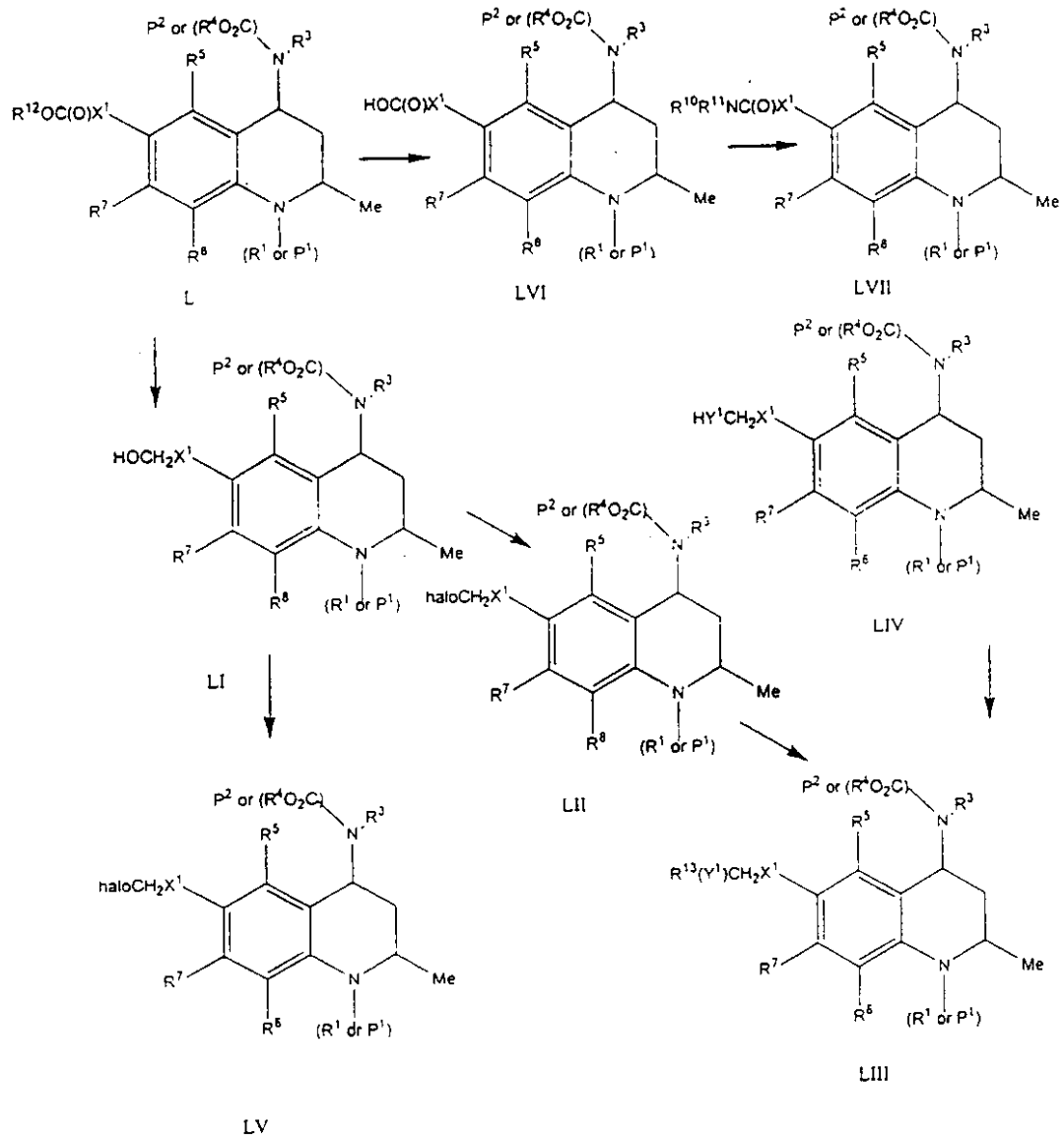
30

40

【0094】

【化7】

スキーム V



10

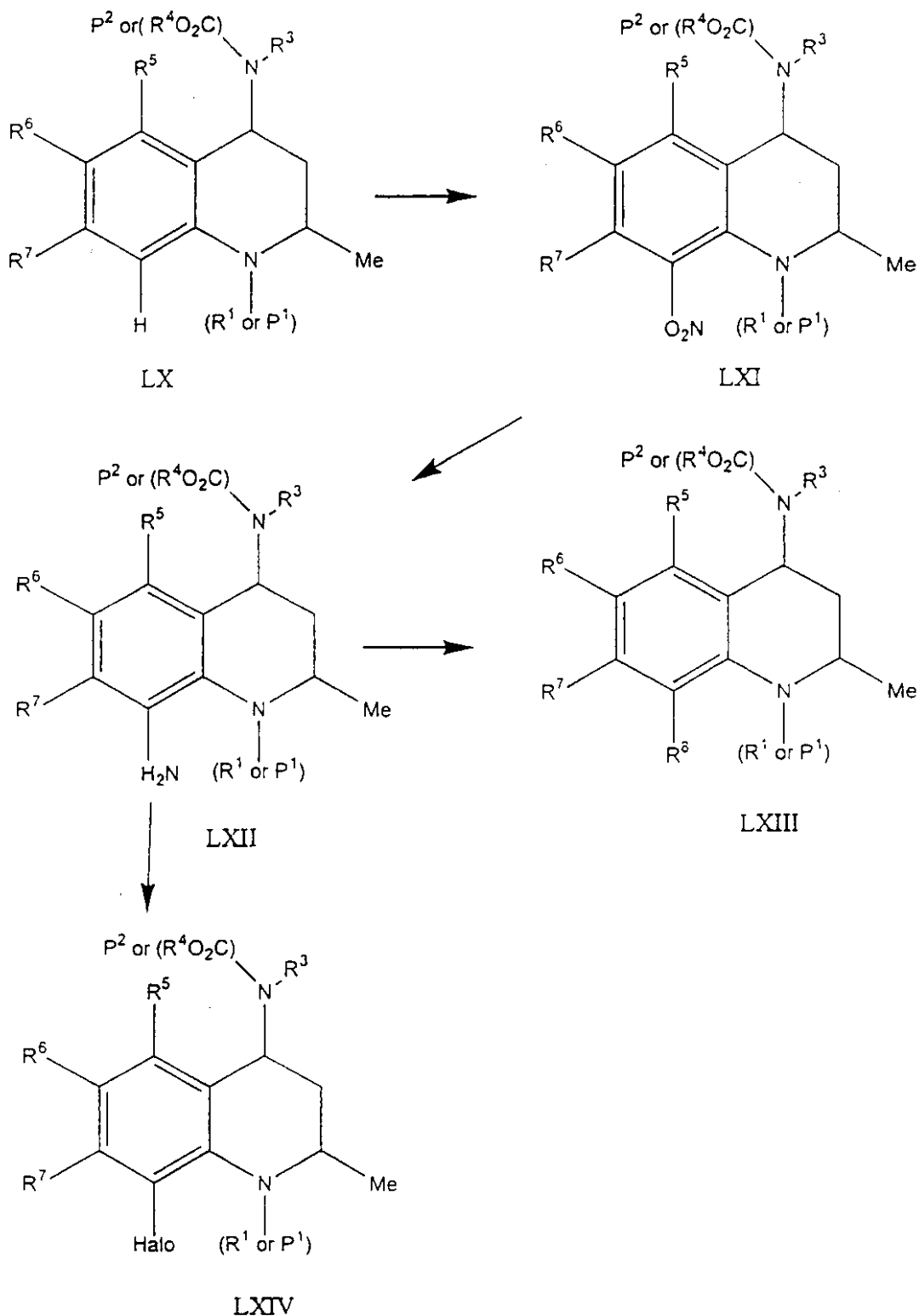
20

30

【 0 0 9 5 】

【 化 8 】

スキームVI



【0096】

まず始めに、式 I の化合物の製造に際し、本明細書中に記載の化合物の製造に有用な製造法の中には遠隔官能性（例えば、式 I 前駆体における第一級アミン、第二級アミン、カルボキシ）の保護を必要とするものがあり得ることに注意する。そのような保護の必要性は、遠隔官能性の性質及び製造法の条件によって変動するであろう。そのような保護の必要性は当業者であれば容易に決定できる。そのような保護／脱保護法の使用も当業者の権限

10

20

30

40

50

内である。保護基及びその使用に関する一般的解説は、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, ニューヨーク、1991 参照。

【0097】

例えば、反応スキーム I 及び II において、ある式 I の化合物は第一級アミン又はカルボン酸の官能性を含有しており、これを保護せずに放置すると分子の他の部位における反応を妨害する可能性がある。従って、このような官能性は適当な保護基によって保護することができる。保護基は次の工程で取り除ける。アミン及びカルボン酸の保護に適切な保護基はペプチド合成によく使用される保護基（例えば、アミン用に N-tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル、及びカルボン酸用に低級アルキル又はベンジルエステル類）などである。これらの保護基は記載の反応条件下では一般的に化学的に不反応性で、通常式 I の化合物の他の官能性を化学的に変更することなく除去できる。

【0098】

反応スキーム I によれば、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が前述の通りで P^2 が適当な保護基である式 III の化合物は、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りの適当な式 II の芳香族アミンから製造できる。

【0099】

式 III のテトラヒドロキノリンは、適当な式 II の芳香族アミンを不活性溶媒中でアセトアルデヒドで処理することによって製造される。不活性溶媒は、例えば炭化水素（例えばヘキサン、ペンタン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素（例えばベンゼン、トルエン又はキシレン）、ハロカーボン（例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素又はジクロロエタン）、エーテル（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、メチル tert-ブチルエーテル、など）、ニトリル（例えばアセトニトリル又はプロピオニトリル）、ニトロアルカン（例えばニトロメタン又はニトロベンゼン）で、好ましくは脱水剤（例えば硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム）入りのジクロロメタンである。処理温度及び時間は、約 0°C ～ 約 100°C （好ましくは周囲温度）で 1 ～ 24 時間（好ましくは 1 時間）である。得られた溶液を、適切に置換された（例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ジアリル又はジベンジル）、好ましくはカルボキシベンジルオキシ、N-ビニル種と、ルイス酸（例えば三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化亜鉛、四塩化チタン、三塩化鉄、三塩化アルミニウム、アルキルアルミニウムジクロリド、ジアルキルアルミニウムクロリド又はイッテルビウム（III）トリフレート；好ましくは三フッ化ホウ素エーテル錯体）又はプロトン酸 [例えばハロゲン化水素酸（例えばフルオロ、クロロ、プロモ又はヨード）、アルキルスルホン酸（例えば p-トルエン、メタン又はトリフルオロメタン）もしくはカルボン酸（例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸又は安息香酸）] とで処理する。処理温度及び時間は、約 -78°C ～ 約 50°C （好ましくは周囲温度）で 0.1 ～ 24 時間（好ましくは 1 時間）である。

【0100】

あるいは、極性非プロトン性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中のアミン及びアルキルアミン塩基（好ましくはトリエチルアミン）溶液を極性非プロトン性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中の四塩化チタンで約 -78°C ～ 約 40°C （好ましくは 0°C ）の範囲の温度で処理し、次いで約 -78°C ～ 約 40°C （好ましくは 0°C ）の範囲の温度でアセトアルデヒドで処理することによって、式 II のアミンとアセトアルデヒドを縮合してもよい。反応は約 0.1 ～ 約 10 時間（好ましくは 1 時間）約 0°C ～ 約 40°C （好ましくは室温）で進行させ、得られたイミンを上記の N-ビニル種と反応させる。

【0101】

R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 及び P^2 が保護基である式 IV の化合物は、当業者に公知の種々のアミン反応経路によって対応する式 III のアミンから製造できる。

【0102】

従って、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が前述の通りで P^1 及び P^2 がアミン部分についての適当に差別化された保護基である式IVの化合物は、アミンを R^1 に関して前述した官能基に誘導体化するための標準法を用いて、対応する式IIIのテトラヒドロキノリンから製造される。Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., ニューヨーク、1989、及びJerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, ニューヨーク、1985参照。例えば、式IIIの化合物を、塩基（好ましくはピリジン）の存在下で極性非プロトン性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中の適当な塩化カルボニル、塩化スルホニル、又はスルフィニルクロリド、スルフィニルイソシアネートもしくはスルフィニルチオイソシアネートで処理する。処理温度及び時間は、約 -78°C ～約 100°C の温度（好ましくは 0°C で出発し、室温にまで温まらせる）及び1～24時間である（好ましくは12時間である）。

10

【0103】

式IVのカルバメート及び尿素化合物（ R^1 は $\text{W}=\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{X}=\text{O}-\text{Y}$ 、 $\text{S}-\text{Y}$ 、 $\text{N}(\text{H})-\text{Y}$ 、又は NY_2 ）は、式IIIのアミンを約 0°C ～約 200°C （好ましくは還流温度）で0.1～24時間（好ましくは2時間）炭化水素溶媒（好ましくはトルエン）中のホスゲン溶液で処理することにより、対応するカルバモイルクロリド経由で、式IIIのアミンから製造できる。

20

【0104】

対応する尿素は、カルバモイルクロリド（上記のように製造）の溶液を極性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中の適当なアミンで約 -78°C ～約 100°C （好ましくは周囲温度）で1～24時間（好ましくは12時間）処理することにより製造できる。

【0105】

対応するカルバメートは、カルバモイルクロリド（上記のように製造）の溶液を適当なアルコールと極性溶媒（好ましくはジオキサン）中の適切な塩基（好ましくは水素化ナトリウム）で約 -78°C ～約 100°C （好ましくは周囲温度）で1～24時間（好ましくは12時間）処理することにより製造できる。

【0106】

あるいは、対応するカルバメートは、カルバモイルクロリドの溶液を適当なアルコール中で約 0°C ～約 200°C の温度で1～240時間（好ましくは24時間）処理することによって製造してもよい。

30

【0107】

R^1 がYである式IVの化合物は、アルキル又はアルキル連結置換基などのY置換基を導入するための当業者に公知の方法を用いて製造できる。方法には、例えば、式IIIのアミンと活性化カルボン酸からのアミドの形成、次いでテトラヒドロフランのようなエーテル性溶媒中でのボランによるアミドの還元が含まれる。あるいは、アルキル又はアルキル連結置換基は、式IIIのアミンを必要なカルボニル含有反応物と縮合後、還元によって付加することもできる。また、式IIIのアミンを当業者に公知の方法に従って適当なハロゲン化アルキル又はアリアルと反応させてもよい。

40

【0108】

従って、式IIIのアミンと酸（例えばハロゲン酸、硫酸、スルホン酸又はカルボン酸、好ましくは酢酸）は、約 0°C ～約 100°C （好ましくは室温）で約0.1～24時間（好ましくは1時間）、極性溶媒（好ましくはエタノール）中の適当なカルボニル含有反応物で処理し、次いで水素化物源（例えばホウ化水素ナトリウム、シアノホウ化水素ナトリウム、好ましくはトリアセトキシホウ化水素ナトリウム）で約 0°C ～約 100°C （好ましくは周囲温度）の温度で0.1～100時間（好ましくは5時間）で処理する。

【0109】

R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が前述の通りで P^1 が保護基である式Vのアミンは、当業者

50

に公知の方法を用いる脱保護 (P^2) により対応する式IVの化合物から製造できる。例えば水素化分解、酸 (例えばトリフルオロ酢酸、臭化水素酸)、塩基 (例えば水酸化ナトリウム) による処理、又は求核試薬 (例えばナトリウムメチルチオレート、シアン化ナトリウムなど) との反応などで、トリアルキルシリルエトキシカルボニル基の場合フッ化物を使用する (例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド)。ベンジルオキシカルボニル基の除去については、式IVの化合物を適切な触媒 (例えば5～20%パラジウム担持炭素、水酸化パラジウム; 好ましくは10%パラジウム担持炭素) の存在下、極性溶媒 (例えばメタノール、エタノール又は酢酸エチル; 好ましくはエタノール) 中で約 -78°C ～約 100°C 、好ましくは周囲温度で0.1～24時間、好ましくは1時間水素化物源 (例えば1～10気圧の水素ガス、シクロヘキセン又はギ酸アンモニウム) で処理することによって水素化分解を実施する。

10

【0110】

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 が前述のような保護基である式VIの化合物は、当業者に公知の種々のアミン反応経路により対応する式Vのアミンから製造できる。

【0111】

R^3 が前述の通りである式VIの第二級アミンは、アルキル又はアルキル連結置換基のような R^3 置換基を導入するための当業者に公知の方法を用いて製造できる。方法には、例えば、式Vのアミンと活性化カルボン酸からのアミドの形成、次いでテトラヒドロフランのようなエーテル性溶媒中でのボランによるアミドの還元が含まれる。あるいは、アルキル又はアルキル連結置換基は適当なイミンの還元によって付加することもできる。イミンは式Vのアミンを必要なカルボニル含有反応物と縮合させることによって形成される。また、式Vのアミンを当業者に公知の方法に従って適当なハロゲン化アルキルと反応させてもよい。

20

【0112】

従って、式Vのアミンと酸 (例えばハロゲン酸、硫酸、スルホン酸又はカルボン酸、好ましくは塩酸) は、約 0°C ～約 100°C (好ましくは室温) で約0.1～24時間 (好ましくは1時間)、極性溶媒 (好ましくはジクロロメタン) 中の適当なカルボニル含有反応物で処理し、次いで水素化物源 (例えばホウ化水素ナトリウム又はシアノホウ化水素ナトリウム; 好ましくはトリアセトキシホウ化水素ナトリウム) で約 0°C ～約 100°C (好ましくは周囲温度) の温度で0.1～100時間 (好ましくは5時間) 処理する。

30

【0113】

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 及び P^2 が保護基である式VIIの化合物は、当業者に公知の方法によって対応する式IVの化合物から製造できる。例えば、式Vの化合物から式VIの化合物への変換で前述した R^3 置換基を導入する方法である。この後、対応する式VIの化合物は、適当な脱保護、例えば式IVの化合物から式Vの化合物への変換で前述したような方法によって式VIIの化合物から製造できる。

【0114】

R^3 がHで R^4 が前述の通りである場合、 R^4 はスキームIの式VI及びVIIにおいては R^3 で表すことができるので、そのような化合物の合成スキームが提供される。

40

【0115】

スキームIIによれば、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及びYが前述の通りで P^1 が保護基である式XIのジヒドロキノロン化合物は、金属メチル種及びクロロホルレートによる処理とその後の加水分解により対応する式Xのキノリンから製造できる。

【0116】

従って、極性非プロトン性溶媒 (例えばジエチルエーテル又はジクロロメタン; 好ましくはテトラヒドロフラン) 中の式Xのキノリンと過剰 (好ましくは1.5当量) のメチルマグネシウム種 (グリニャール試薬) との混合物を、約 -100°C ～約 70°C の温度 (好ましくは -78°C)、次いで約 0°C ～約 70°C (好ましくは周囲温度) に温めて0.1～24時間 (好ましくは1時間) 過剰 (好ましくは1.5当量) のY-又は P^1 -クロロホル

50

メートで処理する。得られた混合物を過剰（好ましくは2当量）の酸水溶液（好ましくは1モルの塩酸）と合わせ、0.1～24時間（好ましくは1時間、又は中間体のエノールエーテルの加水分解が完了したと判定されるまで）激しく混合する。

【0117】

当然ながら、式XIの化合物は、これ以上変換せずに R^1 が $-C(O)OY$ 又は P^1 が $-C(O)OP^1$ である式XVIの化合物になる。

R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りである式XVの化合物は、式IVの化合物から式Vの化合物への変換で述べたような適当な脱保護（自発的脱カルボキシル化を含む）によって対応する式XIのジヒドロキノロン（式XIの化合物は P^1 を含有する）から製造できる。

【0118】

R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 が保護基である式XVIの化合物は、式IIIの化合物から式IVの化合物への変換で述べたように対応する式XVのジヒドロキノロンから製造できる。試薬が4-位のカルボニル酸素にも作用するような場合、置換基は酸（例えばHCl水溶液）又は塩基（例えば水酸化ナトリウム水溶液）で処理することにより都合よく除去できる。

【0119】

また、 R^1 又は P^1 が式XIの化合物の場合と同じである式XVIの化合物については、前述のような変換は不要である。

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 が保護基である式VIのアミン化合物は、還元的アミノ化の連続により対応する式XVIのジヒドロキノロンから製造できる。極性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中の式XVIのジヒドロキノロン、過剰（好ましくは1.1当量）の R^3 -アミン及び過剰（好ましくは7当量）のアミン塩基（好ましくはトリエチルアミン）を、適切な極性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中溶液としての四塩化チタン0.5～1.0当量（好ましくは0.55当量）で処理する。処理温度及び時間は約0℃～約40℃（好ましくは周囲温度）及び1～24時間（好ましくは12時間）である。得られた式XIIのイミンを約0℃～約80℃（好ましくは室温）の温度で1～24時間（好ましくは12時間）、適当な極性溶媒（好ましくはエタノール）中の還元剤（好ましくはホウ化水素ナトリウム）による処理で還元し、ジアステレオマーの式VIのアミン混合物（一般的にはトランス異性体が優位）を得る。あるいは、還元は、式XIIのイミンを直接過剰（好ましくは5当量）のホウ化水素亜鉛（エーテル中溶液として、好ましくは0.2モル）で処理することによって実施することもできる。処理温度及び時間は約0℃～約40℃（好ましくは周囲温度）及び1～24時間（好ましくは12時間）である。これによりジアステレオマーの式VIのアミン混合物（一般的にはシス異性体が優位）を得る。

【0120】

あるいは、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 が保護基である式VIのアミンは、オキシムの形成、アミンの還元及び置換によって対応する式XVIのジヒドロキノロンから製造できる。従って、式XVIのジヒドロキノロン、過剰（好ましくは3当量）の塩酸ヒドロキシルアミン及び過剰（好ましくは2.5当量）の塩基（好ましくは酢酸ナトリウム）を極性溶媒（好ましくはエタノール）中で約0℃～約100℃（好ましくは還流温度）の温度で1～24時間（好ましくは2時間）反応させる。得られた式XIIIのオキシムを、極性溶媒（好ましくはエタノール）中の過剰（好ましくは6当量）の塩基水溶液（好ましくは2N水酸化カリウム）及び過剰（好ましくは4当量）のニッケル-アルミニウム合金（好ましくは重量比1:1）で処理する。処理温度及び時間は約0℃～約100℃（好ましくは周囲温度）及び0.25～24時間（好ましくは1時間）である。得られた式Vのアミンはジアステレオマー混合物（一般的にシス異性体）として得られる。

【0121】

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が前述の通りで P^1 が保護基である式VIの第二級アミンは、スキームIにおける式Vの化合物から式VIの化合物への変換で述べたようにして適当な式Vのアミンから製造できる。

【0122】

スキーム I I I によると、上記式 I 化合物は適当な式 V I 化合物から、所望のカルバメートへの転化によって製造することができる。したがって、式 V I アミンを、過剰なアミン塩基（好ましくはピリジン）の存在下の極性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中で、約 -20°C ～ 約 40°C の温度（好ましくは周囲温度）において、適当な活性化カーボネート（例えば、クロロホルメート、ジカーボネート又はカルボニルジイミダゾールと、続いての適当なアルコール）によって 1 ～ 24 時間（好ましくは 12 時間）処理して、式 I 化合物を生成する。

【0123】

或いは、スキーム I I I によると、適当な場合には、 R^1 における官能性(functionality) が式 I 化合物を形成するための反応に不適合であるならば、 P^1 保護式 V I 化合物を保護／脱保護手順と所望の置換基の導入とによって式 I 化合物に変換することができる。このようにして、式 V I アミンを、過剰なアミン塩基（好ましくはピリジン）の存在下の極性溶媒（好ましくはジクロロメタン）中で、約 -20°C ～ 約 40°C の温度（好ましくは周囲温度）において、適当な試薬（例えば、保護基先駆体、活性化カーボネート（例えば、クロロホルメート、ジカーボネート又はカルボニルジイミダゾール））によって 1 ～ 24 時間（好ましくは 12 時間）処理して、式 X X 化合物を生成する。

【0124】

さらに、 P^2 が存在する式 X X 化合物を、スキーム I に式 V I I 化合物（ P^1 を有する）に関して示すように得ることもできる。

式 X X I 化合物〔式中、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^4 は上述した通りであり、 P^2 は保護基である〕は、式 X X 化合物から選択的な脱保護によって製造することができる。

【0125】

P^1 が、例えば t -ブトキシカルボニルである場合には、式 X X I 化合物は、約 0°C ～ 約 100°C の温度（好ましくは室温）における 0.1 ～ 24 時間（好ましくは 1 時間）の酸（好ましくはトリフルオロ酢酸）による処理によって適切に製造される。

【0126】

式 I 化合物又は式 X X I I 化合物（ R^1 は上述した通りである）は対応する式 X X I アミン（ R^4 又は P^2 がそれぞれ存在する）から、当業者に知られた種々なアミン反応経路によって、例えば、スキーム I に式 I I I 化合物から式 I V 化合物への変換に関して述べた反応経路によって製造することができる。

【0127】

式 X X I I I アミンは式 X X I I 化合物から、適当な脱保護によって製造することができる。 P^2 が例えばベンジルオキシカルボニルである場合には、式 X X I I I 化合物は、極性溶媒（好ましくはエタノール）中の 0.01 ～ 2 当量（好ましくは 0.1 当量）の適当な触媒（好ましくは、炭素付き 10%パラジウム）の存在下、約 0°C ～ 約 100°C の温度（好ましくは室温）における過剰な水素化物ソース（例えば、シクロヘキセン、水素ガス又は好ましくはギ酸アンモニウム）による 0.1 ～ 24 時間（好ましくは 1 時間）の処理によって製造することができる。

【0128】

R^4 が上述した通りである式 I 化合物は、上記スキーム I I I に式 V I 化合物から式 I 化合物への転化に関して述べた方法を用いて製造することができる。

スキーム I V によると、式 V 化合物（式中、 R^1 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 R^6 はエーテル結合部分である）は、 R^6 位置に OP^3 部分（ P^3 は保護基である）を有する式 X X X キノロンから得ることができる。さらに、類似した方法で、このようなプロセスを用いて、 R^5 、 R^7 又は R^8 のいずれかの位置に OP^3 部分を有する対応式 X X X 化合物から出発して、 R^5 、 R^7 又は R^8 がエーテル結合部分である対応化合物を製造することができる。

【0129】

したがって、式 X X X キノロンを極性溶媒（好ましくはエタノール）中で約 0°C ～ 約 10

10

20

30

40

50

0℃の温度（好ましくは還流下）においてヒドロキシルアミン塩酸塩及び無機塩基（好ましくは、酢酸ナトリウム）と1～24時間（好ましくは2時間）一緒にして、式XXXIオキシムを得る。

【0130】

式XXXIオキシムを極性溶媒（好ましくは、エタノール）中で約0℃～約100℃の温度（好ましくは、室温）において過剰な（好ましくは6当量）塩基水溶液（好ましくは、2N水酸化カリウム）及び過剰な（好ましくは、4当量）ニッケル－アルミニウム合金（好ましくは、重量で1：1）によって0.25～24時間（好ましくは、2時間）処理して、対応する式XXXIIアミンを製造する。必要な場合には、オキシム変換がこのような切断を生じないならば、P³保護基を標準方法によって除去することができる。

10

【0131】

或いは、式XXX化合物を当業者に知られた方法によって脱保護（P³の除去）してから、式XXXIオキシム（P³はHである）を形成し、次に、これを還元して、式XXXIIアミンを形成することができる。R⁶がオキシ結合部分である式V化合物は、式XXXIIアルコールを例えばMitsunobu条件下で処理することによって製造することができる。したがって、式XXXIIフェノールを極性溶媒（好ましくは、ベンゼン）中でホスフィン（好ましくは、トリフェニルホスフィン）とアゾジカルボキシレート（好ましくは、ビス－（N－メチルピペラジニル）－アゾジカルボキサミド）と必要なアルコールとによって処理する。

【0132】

20

もちろん、得られる式V化合物を、スキームI及びIIによって、本発明の式I化合物の式VI先駆体に変換することができる。

或いは、式XX化合物（式中、R⁶はエーテル結合部分であり、R¹、R³及びR⁴は上述した通りであり、P¹とP²は保護基である）は式XXXIIアルコールから以下で述べるように製造することができる。さらに、類似した方法で、このようなプロセスを用いて、R⁵、R⁷又はR⁸がエーテル結合部分である対応化合物を対応式XXXII化合物から、したがって、結局は式XXX化合物（即ち、R⁵、R⁷又はR⁸位置のいずれかにP³O－を有する式XXX化合物）から出発して、製造することができる。

【0133】

R³が上述した通りである式XXXII第2級アミンは対応式XXXII化合物から、式V化合物から式VI化合物への転化に関して上述したスキーム1の方法によって製造することができる。

30

【0134】

R⁴が上述した通りである式XXXIV化合物は対応式XXXIIアミンから、式VI化合物から式I化合物への転化に関してスキームII1に述べた方法によって製造することができる。

【0135】

式XXXVフェノールは、例えば、R⁴O₂CO－が存在するときに、式XXXIVカーボネートを極性溶媒（好ましくはメタノール）中で約0℃～約100℃の温度（好ましくは、室温）において炭酸カリウムによって1～24時間（好ましくは12時間）処理することによって、選択的に脱保護することができる。

40

【0136】

対応XXエーテルは式XXXVフェノールから、例えば、式XXXII化合物から式V化合物への転化に関して上述したMitsunobu条件を用いて製造することができる。もちろん、該フェノールを例えばMarch & Larockに記載されているような標準方法を用いて、又は遷移金属触媒を含む多様な反応に用いるための対応トリフレートへの転化によって、多様な官能基に誘導体化することができることを、当業者は理解するであろう。

【0137】

スキームVについての次の説明はR⁶位置（上記式Iに記載したR⁶）の修飾に関するもの

50

であるが、類似した方法が R^5 、 R^7 及び R^8 位置に適用されうることを当業者は理解するであろう。

【0138】

スキームVによると、式L I アルコール〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 P^1 と P^2 は保護基であり、 X^1 は炭素（例えば、メチレン）が直接カルボニル部分に結合する結合基である〕は対応エステル（ R^{12} は好都合なアルキル部分である）から還元によって製造することができる。

【0139】

したがって、式L エステルを極性溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン）中、約 0°C ～約 100°C の温度（好ましくは、還流下）においてホウ水素化ナトリウム／メタノール又はボラン－ジメチルスルフィド複合体によって1～24時間（好ましくは3時間）処理する。

10

【0140】

式L I I 化合物（式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 P^1 と P^2 は保護基であり、 R^6 位置はアルキルハライド官能性を包含する）は対応式L I アルコールから、極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、約 -78°C ～約 100°C の温度（好ましくは、 0°C ）におけるトリアルキルホスフィン（好ましくは、トリフェニルホスフィン）とジハロゲン（例えば、臭素）とによる0.1～10時間（好ましくは、0.5時間）の処理と、続いての室温までの0.1～10時間（好ましくは、3時間）の加温とによって製造することができる。

20

【0141】

式L I I I 化合物〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 P^1 と P^2 は保護基であり、 R^6 位置はエーテル又はチオエーテル部分（即ち、 Y^1 はS若しくはOである）を包含し、 R^{13} は炭素結合置換基である〕は、式L I I アルキルハライドを極性溶媒（好ましくは、N，N－ジメチルホルムアミド）中で約 0°C ～約 100°C の温度（好ましくは、室温）において必要なアルコキシド又はチオアルコキシドによって1～24時間（好ましくは6時間）処理することによって製造することができる。

【0142】

或いは、式L I I I エーテル及びチオエーテルは、 X^1 が炭素を介して直接メチレン部分に結合した置換基である対応式L I V アルコール及びチオール（即ち、 Y^1 はS若しくはOである）を極性溶媒（好ましくは、N，N－ジメチルホルムアミド）中、約 0°C ～約 100°C の温度（好ましくは、室温）において塩基（好ましくは、水素化ナトリウム）と必要なアルキル化剤とによって1～50時間（好ましくは、18時間）処理することによって製造することができる。

30

【0143】

式L V 化合物〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 P^1 と P^2 は保護基であり、 R^6 位置はアルキルハライド（例えば、フルオリド）を包含し、 X^1 はメチレン部分に直接炭素結合する置換基である〕は、対応式L I アルコールをハロゲン化剤によって処理することによって製造することができる。例えば、該アルコールを極性溶媒（好ましくは、1，2－ジクロロエタン）中、約 0°C ～約 100°C の温度（好ましくは、 80°C ）においてフッ素化剤（好ましくは、三フッ化ジエチルアミノ硫黄）によって0.1～10時間（好ましくは、0.75時間）処理する。

40

【0144】

式L V I I アミド化合物〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は上述した通りであり、 P^1 と P^2 は保護基であり、 R^6 はアミド官能性（Xはカルボニル部分に直接炭素結合する置換基であり、 R^{10} と R^{11} は上記で定義された所望の R^6 置換基を生成するように選択された置換基であるような）を包含する〕は、対応式L V I カルボン酸から製造することができ、式L V I カルボン酸もまた対応式L カルボン酸エステルから製造することができる。

【0145】

50

したがって、式Lエステルを極性溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン及び／又はメタノール）中、約0℃～約100℃の温度（好ましくは、室温）において水酸化物（好ましくは、リチウム、ナトリウム又はカリウムの水酸化物）水溶液によって0.1～100時間（好ましくは、1時間）処理する。

【0146】

式LVIIアミドは対応式LVI酸から標準方法によって製造することができる。該酸を塩化チオニル中に溶解して、この溶液を約0℃～約80℃の温度（好ましくは、還流下）に0.1～24時間（好ましくは、1時間）保持してから、過剰な塩化チオニルを蒸発させることによって、該カルボン酸を酸塩化物に転化させることが好ましい。この工程に続いて、得られた酸塩化物残渣を極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中で、アミド官能性を生じるように選択された適当なアミン及び任意のアミン塩基（好ましくは、トリエチルアミン）によって約-78℃～約100℃の温度（好ましくは、室温）において0.1～100時間（好ましくは、1時間）処理する。

10

【0147】

次のスキームVIはR⁸位置の修飾に関するものであるが、類似した方法がR⁵、R⁶及びR⁷位置に適用可能であることを当業者は理解するであろう。

スキームVIによると、式LXI化合物（式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は上述した通りであり、P¹とP²は保護基である）は、対応式LX化合物からニトロ化によって製造することができる。式LX化合物は例えばジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒中で約-78℃～約0℃の温度においてニトロシルトリフレートによって約0.5時間～約3時間処理し、続いて周囲温度まで加温する。

20

【0148】

式LXIIアミン（式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は上述した通りであり、P¹とP²は保護基である）は、対応式LXI化合物から還元によって製造することができる。式LXI化合物を例えばエタノールのような極性溶媒中、約0℃～約100℃の温度、高圧（例えば、1～3気圧）において貴金属触媒（例えば、炭素付きパラジウム）の存在下で、水素ガスによって約1～24時間処理することによって水素化する。

【0149】

式LXIII化合物（式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は上述した通りであり、P¹とP²は保護基であり、R⁸はアミン結合官能性である）は、対応式LXII化合物から製造することができる。式LXIII化合物から式IV化合物への転化に関してスキームIに述べた方法と類似した方法に従って、式LXIIアミンを誘導体化する。

30

【0150】

式LXIV化合物（式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は上述した通りであり、P¹とP²は保護基である）は、対応式LXII化合物から製造することができる。式LXIII化合物から式IV化合物への転化に関してスキームIに述べた方法と類似した方法に従って、式LXIIアミンを誘導体化する。式LXIIアミンを極性溶媒中、約30℃～約100℃の温度において硝酸t-ブチルと無水ハロゲン化第二銅とによって約1時間～約24時間処理する。

【0151】

もちろん、該ハロゲン化物を例えばLarock又はMarchに記載されているような標準方法を用いて、多様な官能基に誘導体化することができることを当業者は理解するであろう。

40

【0152】

式I化合物のプロドラッグは当業者に知られた方法によって製造することができる。具体的な方法を以下で説明する。

式Iカルボン酸のカルボニル基がエステルによって置換されている、本発明のプロドラッグは、例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中の例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下、約0℃～約100℃の温度において該カルボン酸に適当なアルキルハライドを約1時間～約24時間一緒にすることによって製造することができる。或いは、該酸

50

を例えば濃硫酸のような触媒量の酸の存在下で約20℃～100℃の温度において、好ましくは還流下で溶媒としての適当なアルコールと、約1時間～約24時間一緒にする。他の方法は該酸と化学量論量の該アルコールとの、例えばトルエン又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒中の触媒量の酸の存在下での、生ずる水を物理的（例えば、Dean-Starkトラップ）又は化学的（例えば、モレキュラーシーブ）手段によって同時に除去しながらの反応である。

【0153】

アルコール機能(alcohol function)がエーテルとして誘導体化されている本発明のプロドラッグは、該アルコールを適当なアルキルブロミド又はヨージドと、例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下、約0℃～約100℃の温度において約1～約24時間一緒にすることによって製造することができる。該アルコールとビスー（アルカノイルアミノ）メタンとの、米国特許第4,997,984号に記載された方法による、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中での触媒量の酸の存在下における反応によって、アルカノイルアミノメチルエーテルを得ることができる。或いは、これらの化合物はHoffman等によってJ. Org. Chem. 1994, 59, 3530に記載された方法によって製造することができる。

10

【0154】

グリコシドは該アルコールと炭水化物との、例えばトルエンのような不活性溶媒中の酸の存在下での反応によって製造される。典型的には、反応において生じる水は、水が上述したように形成されるにつれて除去される。代替え方法は、該アルコールと適当に保護されたグリコシルハライドとの塩基の存在下での反応とその後の脱保護である。

20

【0155】

N-（1-ヒドロキシアシル）アミド、N-（1-ヒドロキシ-1-（アルコキシカルボニル）メチル）アミドは、親アミドと適当なアルデヒドとの、中性又は塩基性条件（例えば、エタノール中ナトリウムエトキシド）下、25℃～70℃の温度における反応によって製造することができる。N-アルコキシメチル又はN-1-（アルコキシ）アシル誘導体はN-非置換化合物と必要なアルキルハライドとの、不活性溶媒中の塩基の存在下での反応によって得ることができる。

【0156】

本発明の化合物は、本明細書に述べる疾患／状態の治療のために他の薬剤（例えば、LDL-コレステロール降下剤、トリグリセリド降下剤）と共に用いることもできる。例えば、本発明の化合物はコレステロール合成阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、MTP/APoB分泌阻害剤、並びに例えばフィブレート(fibrates)、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤及び胆汁酸セクエストラント(bile acid sequestrant)のような、他のコレステロール降下剤と共に用いることもできる。複合療法治療では、本発明の化合物と他の薬物療法との両方が慣用的な方法によって哺乳動物（例えば、ヒト、男性又は女性）に投与される。

30

【0157】

任意のHMG-CoAリダクターゼ阻害剤を本発明の複合態様における第2化合物として用いることができる。HMG-CoA還元酵素阻害剤なる用語は、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aからメバロン酸への、酵素HMG-CoA還元酵素によって触媒されるバイオコンバージョン(bioconversion)を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ（例えば、Meth. Enzymol. 1981; 71: 455-509と、これに引用されている参考文献）に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下で記載し、参照するが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第4,231,938号（この開示は本明細書に援用される）は、例えばロバスタチンのような、Aspergillus属に属する微生物の培養後に単離されるある一定の化合物を開示する。また、米国特許第4,444,784号（この開示は本明細書に援用される）も、例えばシンバスタチンのような、上記化合物の合成誘導体を開示する。また、米国特許第4,739,073号（この開示は本明細書に

40

50

援用される)も、例えばフルバスタチンのような、ある一定の置換インドールを開示する。また、米国特許第4,346,227号(これの開示は本明細書に援用される)も、例えばプラバスタチンのようなML-236B誘導体を開示する。また、EP-491226A(これの開示は本明細書に援用される)も、例えばリバスタチンのような、ある一定のピリジルジヒドロキシヘプテン酸を開示する。さらに、米国特許第5,273,995号(これの開示は本明細書に援用される)も、例えばアトルバスタチンのような、ある一定の6-[2-(置換ピロル-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンを開示する。

【0158】

任意のMTP/ApoB分泌(ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質及び/又はアポリポタンパク質B)阻害剤を本発明の複合態様における第2化合物として用いることができる。MTP/ApoB分泌阻害剤なる用語は、トリグセリド、コレステロールエステル、及びリン脂質の分泌を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ(例えば、Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999)に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下で記載し、参照するが、他のMTP/ApoB分泌阻害剤は当業者に明らかであろう。WO96/40640とWO98/23593は代表的な2刊行物である。例えば、次のMTP/ApoB分泌阻害剤は特に有用である:

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(1H-[1,2,4,] トリアゾル-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド;

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-アセチルアミノ-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド;

(2-{6-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-エチル)-カルバミン酸メチルエステル;

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(1H-イミダゾル-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド;

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2,2-ジフェニル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド;及び

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-エトキシ-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド。

【0159】

任意のHMG-CoAシントラーゼ阻害剤を本発明の複合態様における第2化合物として用いることができる。HMG-CoAシントラーゼ阻害剤なる用語は、酵素HMG-CoAシントラーゼによって触媒される、アセチル補酵素A及びアセトアセチル補酵素Aからのヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aの生合成を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ(Meth. Enzymol. 1975, 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985, 110:19-26及びこれらに引用されている参考文献)に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下で記載し、参照するが、他のHMG-CoAシントラーゼ阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第5,120,729号(これの開示は本明細書に援用される)は、ある一定のベータ-ラクタム誘導体を開示する。米国特許第5,064,856号(これの開示は本明細書に援用される)は、微生物(MF5253)の培養によって生成される、ある一定のスピロ-ラクトン誘導体を開示する。米国特許第4,847,271号(これの開示は本明細書に援用される)は、例えば11-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタリル)-3,5,7-トリメチル-2,4-ウンデカ-ジエン酸誘導体のような、ある一定のオキセタン化合物を開示する。

【0160】

HMG-CoA還元酵素遺伝子発現を軽減する任意の化合物を、本発明の複合態様における第2化合物として用いることができる。これらの作用剤はDNAの転写を阻止するHM

10

20

30

40

50

G-C o A還元酵素転写阻害剤、又はHMG-C o A還元酵素をコードするmRNAのタンパク質への翻訳を防止する翻訳阻害剤でありうる。このような化合物は転写若しくは翻訳に直接影響を与えうるか、又はコレステロール合成カスケードにおいて1種類又はそれ以上の酵素によって、上記活性を有する化合物にバイオトランスフォームされうるか、又は上記活性を有するイソプレン代謝産物の蓄積をもたらしうる。このような調節は当業者によって標準アッセイ (Meth. Enzymol. 1985, 110: 9-19) に従って容易に判定される。幾つかの化合物を以下に記載し、参照するが、HMG-C o A還元酵素遺伝子発現の他の阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第5, 041, 432号 (この開示は本明細書に援用される) は、ある一定の15-置換ラノステロール誘導体を開示する。HMG-C o A還元酵素の合成を抑制する他の酸素化ステロールは、E. I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993, 32: 357-416) によって考察されている。

10

【0161】

任意のスクアレンシンターゼ阻害剤を本発明の第2化合物として用いることができる。スクアレンシンターゼ阻害剤なる用語は、酵素スクアレンシンターゼによって触媒される、スクアレンを形成するための2分子のファルネシルピロホスフェートの縮合を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ (Meth. Enzymol. 1969, 15: 393-454及びMeth. Enzymol. 1985, 110: 359-373と、これらに含有されている参考文献) に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照するが、他のスクアレンシンターゼ阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第5, 026, 554号 (この開示は本明細書に援用される) は、ザラゴジン酸 (zaragozic acid) を包含する、微生物MF5465 (ATCC 74011) の発酵生成物を開示する。他の特許化されたスクアレンシンターゼの概要はコンパイルされている (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4)。

20

【0162】

任意のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤を本発明の第二化合物として用いることができる。スクアレンエポキシダーゼ阻害剤なる用語は、酵素スクアレンエポキシダーゼによって触媒される、スクアレンと分子状酸素のスクアレン-2, 3-エポキシドへのバイオコンバージョンを阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ (Biochim. Biophys. Acta 1984, 794: 466-471) に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照するが、他のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第5, 011, 859号と第5, 064, 864号 (これらの開示は本明細書に援用される) は、スクアレンのある一定のフルオロ類似体を開示する。EP公開395, 768A (この開示は本明細書に援用される) は、ある一定の置換アリルアミン誘導体を開示する。PCT公開WO9312069A (この開示は本明細書に援用される) は、ある一定のアミノアルコール誘導体を開示する。米国特許第5, 051, 534号 (この開示は本明細書に援用される) は、ある一定のシクロプロピルオキシースクアレン誘導体を開示する。

30

【0163】

任意のスクアレンシクラーゼ阻害剤を本発明の複合態様の第二成分として用いることができる。スクアレンシクラーゼ阻害剤なる用語は、酵素スクアレンシクラーゼによって触媒される、スクアレン-2, 3-エポキシドのラノステロールへのバイオコンバージョンを阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準アッセイ (FEBS Lett. 1989, 244: 347-350) に従って容易に判定される。さらに、以下に記載し、参照する化合物類はスクアレンシクラーゼ阻害剤であるが、他のスクアレンシクラーゼ阻害剤も当業者に明らかであろう。PCT公開WO9410150 (この開示は本明細書に援用される) は、例えば、N-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8 α -オクタヒドロ-5, 5, 8 α (β)-トリメチル-6 (β)-イソキノリンアミンのような、ある一定の1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8 α -オクタヒドロ-

40

50

5, 5, 8 α (β) - トリメチル - 6 - イソキノリンアミン誘導体を開示する。フランス特許公開 2 6 9 7 2 5 0 (この開示は本明細書に援用される) は、例えば、1 - (1, 5, 9 - トリメチルデシル) - β , β - ジメチル - 4 - ピペリジンエタノールのような、ある一定の β , β - ジメチル - 4 - ピペリジンエタノール誘導体を開示する。

【0164】

任意の組み合わせスクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤を本発明の複合態様の第2成分として用いることができる。組み合わせスクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤なる用語は、スクアレンからスクアレン-2, 3-エポキシド中間体を介してラノステロールへのバイオコンバージョンを阻害する化合物を意味する。幾つかのアッセイでは、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤とスクアレンシクラーゼ阻害剤とを区別することが不可能であるが、これらのアッセイは当業者によって認識される。したがって、組み合わせスクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤による阻害は当業者によって、スクアレンシクラーゼ又はスクアレンエポキシダーゼ阻害剤に関する上記標準アッセイに従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照するが、他のスクアレンシクラーゼ/スクアレンエポキシダーゼ阻害剤は当業者に明らかであろう。米国特許第5, 084, 461号と第5, 278, 171号(これらの開示は本明細書に援用される) は、ある一定のアザデカリン誘導体を開示する。EP公開468, 434(この開示は本明細書に援用される) は、例えば2-(1-ピペリジル)ペンチルイソペンチルスルホキシド及び2-(1-ピペリジル)エチルエチルスルフィドのような、ある一定のピペリジルエーテル及びチオエーテル誘導体を開示する。PCT公開WO9401404(この開示は本明細書に援用される) は、例えば1-(1-オキソペンチル-5-フェニルチオ)-4-(2-ヒドロキシ-1-メチル)-エチル)ピペリジンのような、ある一定のアシル-ピペリジンを開示する。米国特許第5, 102, 915号(この開示は本明細書に援用される) は、ある一定のシクロプロピルオキシスクアレン誘導体を開示する。

【0165】

上記式I化合物のための出発物質と試薬も容易に入手可能であるか、又は当業者によって有機合成の慣用的方法を用いて容易に合成することができる。例えば、本発明で用いる化合物の多くは、大きな科学的関心が寄せられている化合物に関連するか若しくは由来するので、多くのこのような化合物は商業的に入手可能であるか、又は文献に報告されているか、又は他の商業的に入手可能な物質から文献に報告された方法によって容易に生成される。

【0166】

本発明の式I化合物の幾つか又はそれらの合成における中間体は不斉炭素原子を有するので、エナンチオマー又はジアステレオマーである。ジアステレオマー混合物はそれらの個々のジアステレオマーに、それらの物理的・化学的差異に基づいて、それ自体公知の方法によって、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によって分離することができる。エナンチオマーは例えばキラルHPLC方法によって、又はエナンチオマー混合物を適当な光学活性化合物(例えば、アルコール)との反応によってジアステレオマー混合物に転化して、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに転化する(例えば、加水分解する)ことによって分離することができる。酸性又は塩基性部分を含有する、式I化合物又はそれらの合成における中間体のエナンチオマー混合物を、光学的に純粋なキラル塩基又は酸(例えば、1-フェニル-エチルアミン又は酒石酸)とのジアステレオマー塩を形成し、これらのジアステレオマーを分別結晶化によって分離し、続いて中和によって塩を分解して、対応する純粋なエナンチオマーを生成することによって、それらの対応する純粋なエナンチオマーに分離することができる。ジアステレオマー、エナンチオマー及びこれらの混合物を含めた、このような異性体の総ては本発明の一部と見なされる。また、本発明の化合物の一部はアトロブ異性体(例えば、置換ビアリール)であり、これも本発明の一部と見なされる。

【0167】

さらに詳しくは、本発明の式I化合物はその合成における最終生成物又は中間体（好ましくは、最終化合物）のラセメートを不斉樹脂（好ましくは、ChiralcelTM AD又はOD [Chiral Technologies, Exton, Pennsylvaniaから得られる]）上でのクロマトグラフィー（好ましくは、高速液体クロマトグラフィー [HPLC]）を、0～50%（好ましくは、2～20%）のイソプロパノールと0～5%のアルキルアミン（好ましくは、0.1%のジエチルアミン）とを含有する炭化水素（好ましくは、ヘプタン又はヘキサン）から成る移動相と共に用いて分割することによって、エナンチオマー的に富化した形態(enantiomerically enriched form)で得ることができる。生成物を含有する画分を濃縮すると、所望の物質が得られる。

【0168】

本発明の式I化合物の一部は酸性であり、これらは製薬的に受容されるカチオンと塩を形成する。本発明の式I化合物の一部は塩基性であり、これらは製薬的に受容されるアニオンと塩を形成する。このような塩の総ては本発明の範囲内であり、例えば、必要に応じて水性媒質、非水性媒質又は部分的水性媒質のいずれかにおいて酸性構成要素(acidic entities)と塩基性構成要素とを通常は化学量論的比率で一緒にするような、慣用的方法によって製造することができる。塩は必要に応じて濾過によって、非溶媒による沈降とその後の濾過によって、溶媒の蒸発によって、又は水溶液の場合には、凍結乾燥によって回収される。これらの化合物は例えばエタノール、ヘキサン又は水/エタノール混合物のような適当な溶媒（単数又は複数種類）中に溶解することによって結晶形で得ることができる。

【0169】

さらに、本発明の式I化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合には、これらもまた本発明の範囲内である。

本発明の式I化合物、それらのプロドラッグ、並びにこのような化合物及びプロドラッグの塩は総て、哺乳動物、特にヒトにおけるコレステロールエステル輸送タンパク質活性を阻害する作用剤として治療用途に適合する。したがって、本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける血漿HDLコレステロール、その関連成分及びそれらによって発揮される機能を高める。これらの作用剤は、それらの活性のために、哺乳動物、特にヒトにおけるトリグリセリド、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、及びこれらの関連成分の血漿レベルをも低減する。それ故、これらの化合物は、低 α -リポタンパク質血症、高 β -リポタンパク質血症、高トリグリセリド血症及び家族性-高コレステロール血症を含めた、アテローム硬化症及び心血管系疾患の発生及び発生率に関連すると認められる、種々な異脂血症の治療と改善に有用である。

【0170】

さらに、CETP欠損動物（マウス）への機能性CETP遺伝子の導入はHDLレベルを低下させ（Agellon, L. B. 等, J. Biol. Chem. (1991) 266:10796-10801）、アテローム硬化症への罹病性を高める（Marotti, K. R. 等, Nature (1993) 364:73-75）。さらに、阻害性抗体によるCETP活性の阻害はハムスター（Evans, G. F. 等, J. of Lipid Research (1994) 35:1634-1645）及びウサギ（Whitlock, M. E. 等, J. Clin. Invest. (1989) 84:129-137）におけるHDL-コレステロールを上昇させる。上昇した血漿CETPをCETP mRNAに対するアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの静脈内注入によって抑制することは、コレステロール供給ウサギにおけるアテローム硬化症を軽減した（Sugano, M. 等, J. of Biol. Chem. (1998) 273:5033-5036）。重要なことは、遺伝的突然変異のために血漿CETPが欠損したヒト対象は、顕著に上昇した血漿HDL-コレステロールレベル及びアポリポタンパク質A-I、HDLの主要なアポリポタンパク質成分を有する。さらに、大抵は、顕著に低下した血漿LDLコレステロールとアポリポタンパク質B（LDLの主要なアポリポタンパク質成分）を実証する（Inazu, A., Brown, M. L., Hesler, C. B. 等, N. Engl. J. Med. (1990) 323:1234-1238）。

【0171】

心血管系、脳血管系及び末梢血管系の疾患の発生と共に、HDLコレステロールレベルとHDL結合リポタンパク質との陰性相互関係と、トリグリセリド、LDLコレステロール、及びそれらの結合アポリポタンパク質との陽性相互関係を考慮すると、本発明の式I化合物と、それらのプロドラッグと、このような化合物及びプロドラッグの塩とは、それらの薬理学的作用のために、アテローム硬化症及びその関連疾患状態の予防、停止及び／又は退行(regression)のために有用である。これらは心血管系障害(例えば、アンギナ、心虚血及び心筋梗塞)、心血管系障害治療のための併発症(例えば、再灌流損傷及び血管形成的再狭窄)、高血圧、発作、及び器官移植に関連したアテローム硬化症を包含する。

【0172】

上昇したHDLレベルに広く関連した有利な効果のために、ヒトにおけるCETP活性を阻害する作用剤は、そのHDL増強能力により、多くの他の疾患領域にもまた重要な治療手段を提供する。

【0173】

したがって、本発明の式I化合物と、それらのプロドラッグと、このような化合物及びプロドラッグの塩との、コレステロールエステル輸送の阻害によってリポタンパク質組成を変化させる能力を考慮すると、これらは糖尿病に関連した血管併発症の治療に有用である。真性糖尿病を有する大抵の対象に高脂血症が存在する(Howard, B. V. 1987, J. Lipid Res. 28, 613)。正常な脂質レベルが存在する場合にも、糖尿病対象は心血管系疾患の大きなリスクを経験する(Kannel, W. B. とMcGee, D. L. 1979, Diabetes Care 2, 120)。インシュリン依存性糖尿病(Bagdade, J. D., Subbiah, P. V. 及びRitter, M. C., 1991, Eur. J. Clin. Invest. 21, 161)と非インシュリン依存性糖尿病(Bagdade, J. D., Ritter, M. C., Lane, J. 及びSubbiah, 1993, Atherosclerosis 104, 69)の両方において、CETP仲介コレステロールエステル輸送が異常に増加することが知られている。コレステロール転移の異常な増加が、特に、より大きく粥腫形成性であるVLDLとLDLに関してリポタンパク質の組成の変化を生じることが示唆されている(Bagdade, J. D., Wagner, J. D., Rudel, L. L. 及びClarkson, T. B. 1995, J. Lipid Res. 36, 759)。これらの変化はルーチンの脂質スクリーニングでは必ずしも観察されとは限らない。したがって、本発明は、糖尿病状態の結果としての血管併発症のリスクを低減するのに有用である。

【0174】

上記作用剤は肥満の治療に有用である。ヒト(Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Aihaud, G. 及びMcPherson, R., 1995, Journal of Lipid Research, 36(12): 2552-61)と非ヒト霊長類(Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. 及びRudel, L., 1991, Journal of Clinical Investigation, 87(5): 1559-66)の両方において、CETPのmRNAが脂肪組織中に高レベルで発現される。脂肪メッセージが脂肪供給と共に増加し(Martin, L. J., Connelly, P. W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. 及びMcPherson, R., 1993, Journal of Lipid Research, 34(3): 437-46)、機能的輸送タンパク質に翻訳され、分泌によって、血漿CETPレベルに顕著に寄与する。ヒト脂肪細胞では、コレステロールの大部分が血漿LDLとHDLによって与えられる(Fong, B. S., とAngel, A., 1989, Biochimica et Biophysica Acta, 1004(1): 53-60)。HDLコレステロールエステルの吸収は主としてCETPに依存する(Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Milne, R. 及びMcPherson, R.

10

20

30

40

50

. , 1997, Journal of Biological Chemistry, 272 (38) : 23572-7)。HDLコレステリルの吸収を刺激するCETPのこの能力は、肥満対象の脂肪細胞へのHDLの結合強化 (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L. 及びAngel, A., 1989, International of Obesity, 13 (5) : 699-709) と共に、これらの対象に関する低HDL表現型の発生におけるのみでなく、コレステロール蓄積の促進による肥満自体の発生にもおけるCETPの役割を示唆する。それ故、このプロセスを阻止するCETP活性阻害剤は、減量を生じるための食餌療法に対する有用な補助剤として役立つ。

【0175】

CETP阻害剤は、グラム陰性敗血症及び敗血症性ショックによる炎症の治療に有用である。例えば、グラム陰性敗血症の全身毒性は主としてエンドトキシン、広範囲な炎症反応を惹起する細菌の外表面から放出されるリポ多糖 (LPS) による。リポ多糖はリポタンパク質と複合体を形成することができる (Ulevitch, R. J., Johhston, A. R. 及びWeinstein, D. B., 1981, J. Clin. Invest. 67, 827-37)。in vitro研究は、HDLへのLPSの結合が炎症のメディエーターの産生及び放出を実質的に低減することを実証している (Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., 1978, J. Clin. Invest. 62, 1313-24)。in vivo研究は、ヒタポ-AIと高いHDLレベルを発現するトランスジェニックマウスが敗血症性ショックから保護されることを示している (Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. 及びRubin, A. L. 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44)。重要なことには、エンドトキシンによってチャレンジされたヒトへの再構成HDLの投与は、炎症反応の軽減を生じた (Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J. W. 及びvan Deventer, S. J. H. 1996, J. Exp. Med. 184, 1601-08)。CETP阻害剤は、それらがHDLレベルを高めるという事実のために、炎症と敗血症性ショックの発生を弱める。

【0176】

哺乳動物 (例えば、ヒト、男性又は女性) の上記疾患／状態の治療における薬剤としての本発明の式I化合物、それらのプロドラッグ、このような化合物及びプロドラッグの塩の有用性は、下記慣用的なアッセイ及びin vivoアッセイにおける本発明の化合物の活性によって実証される。in vivoアッセイ (当該技術分野における熟練の範囲内での適当な修飾を加えた) を用いて、他の脂質若しくはトリグリセリド制御剤 (controlling agent) 並びに本発明の化合物の活性を判定することができる。下記複合プロトコールは、本明細書に述べる脂質及びトリグリセリド作用剤 (例えば、本発明の化合物) との組み合わせの有用性を実証するために有用である。このようなアッセイは、本発明の式I化合物、それらのプロドラッグ、このような化合物及びプロドラッグの塩 (又は本明細書に述べる他の作用剤) の活性を相互に及び他の既知化合物の活性に比較することができる手段をも提供する。これらの比較の結果は、このような疾患の治療のためのヒトを含めた哺乳動物に対する投与量レベルを決定するために有用である。

【0177】

下記プロトコールは当然当業者によって変えることができる。

式I化合物の高 α -コレステロール血症活性 (hyperalphacholesterolemic activity) は、本質的に、MortonによってJ. Biol. Chem. 256, 11992, 1981に、またDiasによってClin. Chem. 34, 2322, 1988に既に述べられているように、リポタンパク質画分間で放射性標識脂質の相対的転移比率を測定することによって、コレステロールエステル輸送タンパク質の作用に対するこれらの化合物の効果を評価して判定することができる。

10

20

30

40

50

【0178】

CETP in vitro アッセイ

下記は、ヒト血漿 (in vitro) 及び動物血漿 (ex vivo) におけるコレステロールエステル輸送のアッセイについての簡単な説明である：外因性トレーサーHDLからヒト血漿中の非HDLリポタンパク質画分への、又は³H標識LDLからトランスジェニックマウス血漿中のHDL画分への³H標識コレステリルオレエート (CO) の転移を測定することによって、薬物の存在下又は不存在下でのCETP活性を分析する。標識ヒトリポタンパク質基質は、血漿中の内因性CETP活性を用いて³H-COをリン脂質リポソームから血漿中の総てのリポタンパク質画分へ転移させる、Mortonによって述べられた方法と同様に生成される。その後、³H標識LDL及びHDLをそれぞれ1.019~1.063及び1.10~1.21 g/mlの密度カットでの逐次超遠心分離によって単離した。活性アッセイのために、³H標識リポタンパク質を血漿に10~25 nmole CO/mlで加え、サンプルを37℃において2.5~3時間インキュベートする。次に、非HDLリポタンパク質を等量の20% (wt/vol) ポリエチレングリコール8000 (Dias) の添加によって沈降させる。サンプルを750 g x 20分間遠心分離して、HDL含有上澄み液中に含有される放射能を液体シンチレーションによって測定する。ヒト血漿に本発明の化合物の種々な量をジメチルスルホキシド中の溶液として加えてから、放射性標識コレステリルオレエートを添加し、転移した放射性標識 (radio label) の相対的量を比較することは、相対的コレステロールエステル輸送阻害活性の測定を可能にする。

【0179】

CETP in vivo アッセイ

in vivoでのこれらの化合物の活性は、ex vivoにおいて種々な時点でコレステロールエステル輸送活性を50%阻害するために、又はCETP含有動物種におけるHDLコレステロールを一定割合だけ高めるために、対照に比べて、必要な投与量によって評価することができる。ヒトCETPとヒトアポリポタンパク質A Iの両方を発現するトランスジェニックマウス (Charles River, Boston, MA) を用いて、化合物をin vivoで評価することができる。試験すべき化合物を、オリーブ油とタウロコール酸ナトリウムとを含有するエマルジョンビヒクル中で、経口強制栄養によって投与する。投与前にマウスの眼窩後方から血液を採取する。投与後の4時間~24時間の範囲の種々な時点において、動物を殺して、心臓穿刺によって血液を得て、総コレステロール、HDL及びLDLコレステロール並びにトリグリセリドを含めた、脂質パラメーターを測定する。³H-コレステリルオレエート含有LDLを、HDLとは対照的に、ドナーソース (donor source) として用いる以外は上記方法と類似した方法によって、CETP活性を測定する。脂質及び転移活性に関して得られた値を投与前に得られた値及び/又はビヒクルのみを投与されたマウスからの値と比較する。

【0180】

血漿脂質アッセイ

これらの化合物の活性は、ある一定の哺乳動物、例えば、CETP活性及びヒトの血漿リポタンパク質プロフィルと同様な血漿リポタンパク質プロフィルを有するマーモセットの血漿中の血漿脂質レベル、例えばHDLコレステロールレベル、LDLコレステロールレベル、VLDLコレステロールレベル又はトリグリセリドを変化させるために必要な作用剤の量を測定することによって、実証することもできる (Crook等, Arteriosclerosis, 10, 625, 1990)。成体マーモセットを、各群が総血漿コレステロール濃度、HDL及び/又はLDL血漿コレステロール濃度の同様な平均値±SDを有する治療群に割り当てる。群割り当て後に、マーモセットに化合物を食餌混合物として又は胃内挿管によって1日間~8日間毎日投与する。対照マーモセットは投与用ビヒクルのみを投与される。試験中の任意の時点において、前肘静脈から採血し、血漿リポタンパク質をそれらの個々のサブクラスに密度勾配遠心分離によって分離することによって、及びコレステロール濃度を既述されたように (Crook等, Arterioscle

ros is, 10, 625, 1990) 測定することによって、血漿の総コレステロール値、LDL、VLDL及びHDLコレステロール値を知ることができる。

【0181】

in vivo アテローム硬化症アッセイ

ウサギ大動脈における脂質沈着を減ずるために必要な化合物の量によって、抗アテローム硬化症効果を評価することができる。雄New Zealand白ウサギに0.2%コレステロールと10%やし油とを含有する食餌を4日間供給する(1日1回食餌供給)。ウサギの耳周縁静脈から採血し、これらのサンプルから総血漿コレステロール値を測定する。次に、各群が総血漿コレステロール濃度、HDLコレステロール濃度、トリグリセリド濃度及び／又はコレステロールエステル輸送タンパク質活性の同様な平均値±SDを有するように、ウサギを治療群に割り当てる。群割り当て後に、ウサギに食餌混合物として又はゼラチンベースのコンフュクシヨンの小片に載せて与える化合物を毎日投与する。対照ウサギには、投与用ビヒクルが食物又はゼラチンコンフュクシヨンのいずれであっても、投与用ビヒクルのみを投与する。コレステロール／やし油食餌は試験を通して化合物投与と共に続ける。ウサギの耳周縁静脈から採血することによって、試験中の任意の時点において、血漿コレステロール値とコレステロールエステル輸送タンパク質活性を測定することができる。3～5か月間後に、ウサギを殺して、胸大動脈弓(thoracic arch)から腸骨動脈の分枝(the branch of the iliac arteries)までの大動脈を取り出す。大動脈から血管外膜を除去し、大動脈を長軸方向に開き、次に、Holman等(Lab. Invest. 1958, 7, 42-47)が述べているように、Sudan IVによって染色する。染色された表面積の%を最適画像分析系(画像プロセッシングシステム)を用いて濃度測定(densitometry)によって定量する。対照ウサギに比較した化合物投与群における染色表面積%の低減によって、脂質沈着の低減が実証される。

10

20

【0182】

抗肥満プロトコール

減量を生じるCETP阻害剤の能力を、 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の体質量指数(body mass index)(BMI)を有する肥満したヒト対象において評価することができる。HDLコレステロールレベルの $\geq 25\%$ 上昇を生じるために十分な阻害剤量を投与する。BMIと、ウェスト(W)対ヒップ(H)比率(WHR)として定義される体脂肪分布とを3～6か月間の試験の過程にモニターし、治療群の結果をプラセボ投与群と比較する。

30

【0183】

in vivo敗血症アッセイ

ヒトapo-AIと高いHDLレベルとを発現するトランスジェニックマウスが敗血症性ショックから保護されることを、in vivo研究は示している。したがって、敗血症性ショックから保護するCETP阻害剤の能力は、ヒトapo-AIとヒトCETP導入遺伝子の両方を発現するトランスジェニックマウスにおいて実証することができる(Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. 及びRubin, A. L., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44)。HDLを上昇させるために適当な用量でCETP阻害剤を投与された動物に、E. coliに由来するLPSを 30 mg/kg で、i.p.注入によって投与する。LPS注入後48時間まで時々、生残するマウス数を測定し、ビヒクル(CETP阻害剤含まず)のみ投与されたマウスに比較する。

40

【0184】

本発明の化合物の投与は、本発明の化合物を全身的及び／又は局所的に分配する任意の方法によって行うことができる。これらの方法は経口経路、非経口経路、十二指腸内経路等を包含する。一般に、本発明の化合物は経口投与されるが、非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、皮下又は髄内)も、例えば、経口投与が標的に対して不適当である場合又は患者が薬物を摂取することができない場合に用いることができる。

【0185】

一般に、望ましい治療効果(例えば、HDL上昇)を達成するために充分である量の本発

50

明化合物が用いられる。

一般に、本発明の式 I 化合物、それらのプロドラッグ並びにこのような化合物及びプロドラッグの塩の有効投与量は $0.01 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは $0.1 \sim 5 \text{ mg/kg}$ の範囲内である。

【0186】

CETP 阻害剤と共に用いられる組み合わせ薬剤の、治療すべき適応症に対して有効である用量が用いられる。

例えば、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効量は典型的に $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ /日の範囲内である。一般に、MTP/APoB 分泌阻害剤の有効量は $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ /日の範囲内である。

10

【0187】

本発明の化合物は一般に、製薬的に受容されるビヒクル、希釈剤又はキャリアーと共に少なくとも 1 種類の本発明の化合物を含む薬剤組成物として投与される。

したがって、本発明の化合物は任意の慣用的な経口、非経口、直腸又は経皮投与形で個別に又は一緒に投与することができる。

【0188】

経口投与のために、薬剤組成物は溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル剤、粉剤等の形態をとることができる。例えばポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴムのような結合剤と一緒にした、例えば澱粉、好ましくはジャガイモ若しくはタピオカ澱粉及びある一定の複合シリケート (complex silicates) のような崩壊剤と共に、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムのような、種々な賦形剤を含有する錠剤が用いられる。さらに、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤が錠剤形成のためにしばしば非常に有用である。同様な種類の固体組成物が軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤の充填剤としても用いられる；これに関連して好ましい物質はラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールをも包含する。好ましい製剤は、軟質ゼラチンカプセルに入った油、好ましくはオリーブ油、MiglyolTM 若しくは CapmulTM 中の溶液若しくは懸濁液である。必要な場合には、長期間分解を防止するために酸化防止剤を加えることができる。経口投与のために、水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が望ましい場合には、本発明の化合物に種々な甘味剤、フレーバー剤、着色剤、乳化剤及び／又は懸濁化剤並びに、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びこれらの種々な同様な組み合わせのような、希釈剤を組み合わせることができる。

20

30

【0189】

非経口投与のために、胡麻油若しくは落花生油中溶液又は水性プロピレングリコール中溶液を、対応する水溶性塩の無菌水溶液と同様に用いることができる。必要な場合には、このような水溶液を適当に緩衝化することができ、液体希釈剤を最初に十分な生理食塩水又はグルコースによって等張性にするすることができる。これらの水溶液は静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内注入に特に適する。これに関連して、用いる無菌水性媒質は総て、当業者に周知の標準方法によって容易に得ることができる。

【0190】

経皮（例えば、局所）投与のためには、他の点では上記非経口溶液と同様な、希薄な無菌の水溶液又は部分的水溶液（通常は約 $0.1\% \sim 5\%$ 濃度）を製造する。

40

【0191】

ある一定量の有効成分を含む種々な薬剤組成物の製造方法は、当業者に知られているか、又はこの開示を考慮するならば明らかになるであろう。薬剤組成物の製造方法の例に関しては、Remington's Pharmaceutical Sciences、MacK Publishing Company, Easter, Pa., 第 15 版 (1975) を参照のこと。

【0192】

本発明による薬剤組成物は $0.1\% \sim 95\%$ 、好ましくは $1\% \sim 70\%$ の本発明の化合物

50

(単数又は複数種類)を含有することができる。いずれにせよ、投与される組成物又は製剤は、治療される対象の疾患／状態、例えばアテローム硬化症を治療するために有効な量で本発明の化合物(単数又は複数種類)のある一定量を含有する。

【0193】

本発明は、別々に投与されうる有効成分の組み合わせによる、本明細書に述べる疾患／状態の治療に関する態様を有するので、本発明はまた、分離した薬剤組成物をキット形に組み合わせることにも関する。このキットは2種類の分離した薬剤組成物：式I化合物、そのプロドラッグ又はこのような化合物若しくはプロドラッグの塩と、上述したような第二化合物を含む。このキットは例えば容器、分割型ボトル又は分割型ホイルパケットのような、分離した組成物を含有するための手段を含む。典型的に、このキットは別々の成分の投与指示を含む。このキット形は、別々の成分を異なる投与形(例えば、経口的又は非経口的)で投与する、若しくは異なる投与間隔で投与することが好ましい場合、又は組み合わせの個々の成分の滴定(titration)が処方医によって望まれる場合に、特に有利である。

10

【0194】

このようなキットの例はいわゆるプリスターパックである。プリスターパックはパッケージ産業において周知であり、製薬的単位投与形(錠剤、カプセル剤等)のパッケージングに広く用いられている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートから成る。パッケージングプロセス中にプラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みは、パッケージされる錠剤又はカプセル剤のサイズと形状を有する。次に、錠剤又はカプセル剤を凹み中に入れ、凹みが形成された方向とは反対であるホイル面において、プラスチックホイルに対して比較的硬い材料のシートをシールする。その結果、錠剤又はカプセル剤はプラスチックホイルとシートとの間の凹み中に封入される。シートの強度は、凹みに手で圧力を加え、それによってシートの凹みの位置に開口が形成されて、錠剤又はカプセル剤が取り出されうるような強度であることが好ましい。次に、前記開口から錠剤又はカプセル剤を取り出すことができる。

20

【0195】

例えば、錠剤又はカプセル剤に隣接した数字の形で、キット上にメモリーエイド(memory aid)を備えて、これらの数字がこのように指定された錠剤又はカプセル剤を摂取すべき投与計画日(days of the regimen)に対応するようにすることが望ましいと考えられる。このようなメモリーエイドの他の例は、カードに例えば次のように、“第1週、月曜日、火曜日・・・等・・・第2週、月曜日、火曜日・・・”印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形は容易に明らかであろう。“一日量”は所定の日に摂取すべき単一の錠剤若しくはカプセル剤、又は幾つかのピル若しくはカプセル剤でありうる。さらに、式I化合物の一日量が1個の錠剤若しくはカプセル剤から成ることができ、第2化合物の一日量は数個の錠剤若しくはカプセル剤から成ることができる、この逆も可能である。メモリーエイドはこれを表すべきである。

30

【0196】

本発明の他の特定の態様では、一日量を予定の使用順序で一度に1つずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。投与計画(regimen)への応諾をさらに容易にするために、このディスペンサーにメモリーエイドを備えることが好ましい。このようなメモリーエイドの例は、分配された一日量の数を表示する機械的カウンターである。このようなメモリーエイドの他の例は、例えば、最後の一日量が摂取された日付けを表示する、及び／又は次の投与量を摂取すべきときを人に思い出させる、液晶表示又は可聴性リマイダーシグナルを連結した電池式マイクロチップメモリーである。

40

【0197】

本発明の化合物は単独で又は相互に若しくは他の化合物と組み合わせて、一般に、便利な製剤として投与される。下記製剤例は例示的に過ぎず、本発明の範囲を限定するようには意図されない。

50

【0198】

以下の製剤において、“有効成分”とは本発明の化合物を意味する。

製剤1：ゼラチンカプセル剤

下記成分を用いて、硬質ゼラチンカプセル剤を製造する：

成分	量 (mg / カプセル)
有効成分	0.25 - 100
澱粉、NF	0 - 650
澱粉流動性粉末	0 - 50
シリコーン流体350センチストークス	0 - 15

下記成分を用いて、錠剤製剤を製造する：

製剤2：錠剤

成分	量 (mg / 錠)
有効成分	0.25 - 100
セルロース、微結晶	200 - 650
二酸化ケイ素、ヒュームド (fumed)	10 - 650
ステアリン酸	5 - 15

成分をブレンドし、圧縮して、錠剤を形成する。

【0199】

或いは、各々が0.25～100mgの有効成分を含有する錠剤を次のように製造する。

製剤3：錠剤

成分	量 (mg / 錠)
有効成分	0.25 - 100
澱粉	45
セルロース、微結晶	35
ポリビニルピロリドン (水中10%溶液として)	4
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1

有効成分、澱粉及びセルロースをNo. 45メッシュU. S. シーブに通して、完全に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を混合し、得られた粉末を次にNo. 14メッシュU. S. シーブに通す。このようにして得られた顆粒を50℃～60℃において乾燥させ、No. 18メッシュU. S. シーブに通す。次に、予めNo. 60メッシュU. S. シーブに通した、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム及びタルクを顆粒に加えて、顆粒を混合した後に、製錠機で圧縮して、錠剤を得る。

【0200】

各々が5ml用量につき0.25～100mgの有効成分を含有する懸濁液を次のように製造する：

製剤4：懸濁液

成分	量 (mg / 5ml)
有効成分	0.25 - 100 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 mg
安息香酸溶液	0.10 ml
香味料	適量
着色剤	適量
精製水	5mlになるまで

有効成分をNo. 45メッシュU. S. シーブに通し、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びシロップと混合して、滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、フレーバー及び着色剤を若干の水で希釈してから、攪拌しながら加える。次に、必要量を生じるために充分な水を加える。

10

20

30

40

50

【0201】

下記成分を含有するエアゾール溶液を製造する：

製剤5：エアゾール

成分	量（重量％）
有効成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント22（クロロジフルオロメタン）	70.00

有効成分にエタノールを混合し、混合物をプロペラント22の一部に加え、30℃に冷却し、充填デバイスに移す。次に、必要量をステンレス鋼容器に供給し、残りのプロペラントによって希釈する。その後、容器にバルブユニットを取り付ける。

10

【0202】

座薬を次のように製造する：

製剤6：坐剤

成分	量（mg／坐剤）
有効成分	250
飽和脂肪酸グリセリド	2,000

有効成分をNo.メッシュU.S.シープに通し、最小の必要な熱によって予め溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。次に、この混合物を公称2g容量の座薬型中に注入して、冷却させる。

【0203】

静脈内製剤を次のように製造する：

製剤7：静脈内溶液

成分	量
エタノール中に溶解した有効成分1％	20mg
Intralipid TM エマルジョン	1,000ml

上記成分の溶液を約1ml／分の速度で患者に静脈内投与する。

20

【0204】

下記成分を用いて、軟質ゼラチンカプセル剤を製造する：

製剤8：油性製剤を含む軟質ゼラチンカプセル剤

成分	量（mg／カプセル）
有効成分	10～500
オリーブ油又はMiglyol TM 油	500～1000

上記有効成分は作用剤の組み合わせであることもできる。

30

【0205】

一般的実験方法

NMRスペクトルを約23℃においてプロトンに対しては300MHz及び炭素核に対しては75.4MHzで、Varian XL-300（Varian Co.、Palo Alto, California）、又はBruker AM-300分光計（Bruker Co.、Billerica, Massachusetts）、又はVarian Unity 400上に報告した。化学シフトをテトラメチルシランからダウンフィールドにおいてppmで表現する。ピーク形状は次のように表す：s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；bs＝幅広い一重線。サンプルを同じ溶媒中で数滴のD₂Oと共に振とうした別のNMR実験では、交換可能と指摘された共鳴は出現しなかった。大気圧化学イオン化（APCI）質量スペクトルはFisons Platform II分光計で得た。化学イオン化質量スペクトルはHewlett-Packard 5989機器（Hewlett-Packard Co.、Palo Alto, California）上で得た（アンモニアイオン化、PBMS）。塩素又は臭素含有イオンの強度を述べる場合には、予測強度比率を観察して（³⁵C／³⁷C含有イオンに関しては約3：1及び⁷⁹Br／⁸¹Br含有イオンに関しては1：1）、低い質量イオンのみの強度を与える。

40

50

【0206】

カラムクロマトグラフィーはガラスカラム内のBaker Silica Gel (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) 又はSilica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J.) によって低い窒素圧下で行った。ラジアルクロマトグラフィーはChromatron (モデル 7924 T, Harrison Research) を用いて行った。他に指定しない限り、試薬類は商業的ソースから得られたまま用いた。反応溶媒として用いた、ジメチルホルムアミド、2-プロパノール、テトラヒドロフラン及びジクロロメタンはAldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) によって供給された無水等級であった。微量分析はSchwarzkopf Microanalytical Laboratory (Woodside, NY) によって行われた。 “濃縮した” 又は “蒸発させた” なる用語は、45 $^{\circ}\text{C}$ 未満の浴温度による回転蒸発器上での水アスピレーター圧における溶媒の除去を意味する。 “0~20 $^{\circ}\text{C}$ ” 又は “0~25 $^{\circ}\text{C}$ ” において行った反応とは、断熱式水浴中で反応器を最初に冷却し、数時間かけて室温にまで温度上昇させながら、行った。 “min” 及び “h” なる略号は “分間” 及び “時間” をそれぞれ意味する。

10

【0207】

実施例

実施例 1

シス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルエステル. 65 ml の無水ジクロロメタン中の4.26 g のメチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエート (23.5 mmol) の溶液に、3.34 g の無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を-25 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。新たに蒸留したアセトアルデヒド (1.04 g, 23.5 mmol) を加え、混合物を-25 $^{\circ}\text{C}$ において2時間攪拌した。上澄み液を10 ml のジクロロメタン中のN-ビニル-O-ベンジルカルバメート (1.4 g, 7.8 mmol) の-25 $^{\circ}\text{C}$ 溶液中にカニューレで加えた。BF₃-エーテレート (111 mg, 0.78 mmol) を10分間かけて加えて、反応を-25 $^{\circ}\text{C}$ において1.5時間攪拌した。反応を10%硫酸ナトリウム水溶液の添加によって低温クエンチした。水相を分離し、ジクロロメタン (100 ml) によって抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して、濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーによってジクロロメタンを用いて精製して、標題生成物 (0.99 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (d, 3 H), 6.58 (s, 1 H).

20

30

実施例 2

シス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル. 無水ジクロロメタン (30 ml) 中のシス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルエステル (0.99 g, 2.6 mmol) の溶液に、ピリジン (0.27 ml, 3.35 mmol) を加えた。混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、エチルクロロホルメート (0.29 ml, 3.1 mmol) を徐々に加えた。反応を0 $^{\circ}\text{C}$ において30分間攪拌し、次に室温において2.5時間攪拌した。ピリジンとメチルクロロホルメートとの追加のアリコートを加えて、反応を完成させた。反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を酢酸エチル (75 ml) と水 (25 ml) とに分配した。有機層を水 (25 ml) によって洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗生成物を得た。溶離剤として25%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物 (1.06 g) を得た。MS m/z 457 (M⁺+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (d, 3 H), 6.68 (s, 1 H).

40

実施例 3

シス-4-アミノ-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1

50

、7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル。 16 ml のエタノール中のシス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル (322 mg, 0.71 mmol)、炭素付き10%パラジウム (32 mg) 及びシクロヘキセン (9 ml) を80℃に1.25時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空下で濃縮した。1%イソプロパノール-ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物 (208 mg, 91%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (d, 3H), 6.68 (s, 1H)。

実施例 4

シス-4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジルアミノ)-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル。 無水1,2-ジクロロエタン (5 ml) 中の4-アミノ-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル (208 mg, 0.64 mmol) の溶液に、酢酸 (0.041 ml, 0.71 mmol) を加え、次に3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (172 mg, 0.71 mmol) とトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.205 g, 0.97 mmol) とを加えた。反応を室温において2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (45 ml) と水 (100 ml) とに分配し、水相をpH9に調節した。水相をジクロロメタン (3 x 10 ml) によって抽出した。一緒にした抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。溶離剤として20%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物 (337 mg, 95%) を得た。MS m/z 567 (M⁺+NH₄) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (d, 3H), 7.14 (s, 1H)。

実施例 5

2-メチル-4-オキソ-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル。 4-メトキシ-6-トリフルオロメチルキノリン (5.0 g, 22.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中に溶解した。混合物を-78℃に冷却し、生じるスラリーに、メチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン中3.0M溶液、73 ml、220 mmol) を加えた。添加後に、ベンジクロロホルメート (41 ml, 286 mmol) をスラリーに加えた。室温において一晩攪拌した後に、75 ml のメタノールを加え、続いて、75 ml の1N HCl 水溶液を加えた。中間体エノールエーテルの加水分解が薄層クロマトグラフィーによって完成したと判定された後に、揮発物を真空下で除去し、残留水相を酢酸エチル (3 x 150 ml) によって抽出した。有機相を一緒にし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 x 75 ml)、ブライン (100 ml) によって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、47 g の粗生成物を得た。溶離剤として10%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物 (69%) を得た。

【0208】

【化9】

¹H NMR (CDCl₃)

δ 1.25 (d, 3H, J = 7 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 17, 2 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 17, 6 Hz), 5.1-5.2 (m, 1H), 5.28 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.71 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 2 Hz)。

【0209】

実施例 6

8-クロロ-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボ

ン酸エチルエステル. 8-クロロ-4-メトキシキノリン (1.0 g, 5.2 mmol, 6 ml) の無水テトラヒドロフラン中に溶解) を、氷/水浴によって冷却した、メチルリチウムの溶液 (ジエチルエーテル中 1.4 M 溶液、18.4 ml) にカニューレを介して滴加した。45 分間後に、エチルクロロホルメート (4.9 ml, 51.7 mmol) を反応混合物に注射器によって加えた。1.5 時間後に、反応混合物を 60 ml の 1 N HCl 水溶液、100 ml の THF 及び 20 ml のメタノールによってクエンチした。3 日間後に、テトラヒドロフランを真空下で除去し、残留水相を酢酸エチル (3 x 100 ml) によって抽出した。有機相を一緒にし、ブラインによって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1.5 g の粗生成物を得た。溶離剤として 0~20 % 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、0.79 g の標題生成物 (57 %) を得た。

10

【0210】

【化10】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.6 (d, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 5.1-5.2 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (d, 1H).

【0211】

実施例 7

20

6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン. 6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル (3.0 g, 7.9 mmol) を 50 ml のエタノール中の 250 mg の 10 % Pd/C と一緒にして、水素雰囲気 (40 psi) 下で 1 時間攪拌してから、Celite (登録商標) に通して濾過し、酢酸エチルによってすすぎ洗いし、減圧下で揮発物を蒸発して、1.34 (69 %) の標題化合物を無色油状物として得た。

【0212】

【化11】

¹H

30

NMR (CDCl₃) δ 1.4 (d, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.4 (bs, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H).

【0213】

実施例 8

6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. 6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン (1.01 g, 4.08 mmol) を 10 ml のジクロロメタンと 5 ml のピリジンに溶解して、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中 1 モル溶液、48 ml, 48 mmol) を注射器によって徐々に加えながら、攪拌した。一晚攪拌した後に、100 ml の 1 M 水酸化カリウム水溶液を加え、水相を酢酸エチル (3 x 75 ml) によって抽出し、一緒にした有機相を 1 M HCl (2 x 50 ml) と、各 100 ml の飽和炭酸水素ナトリウムとブラインによって洗浄してから、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、1.1 g の油状物を得て、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 10 % 酢酸エチルによって溶出して、940 mg (69 %) の標題化合物を油状物として得た。

40

【0214】

【化12】

50

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 2.65 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H),

【0215】

実施例 9

4-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルイミノ)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル.

2-メチル-4-オキソ-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル (5.5 g, 15.1 mmol) を、無水ジクロロメタン (80 ml) 中のトリエチルアミン (15 ml, 106 mmol) 及び 3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミン (5.5 g, 22.7 mmol) と一緒にした。この溶液を室温の水浴中で、ジクロロメタン中の四塩化チタン (TiCl_4) の 1M 溶液 7.6 ml (7.6 mmol) を徐々に加えながら冷却した。反応を室温において一晩攪拌してから、混合物を水 (125 ml) と炭酸カリウム (15 g) との攪拌溶液中に注入した。生じたエマルジョンを濾過した後に、濾液を酢酸エチル (1 x 200 ml、次に 2 x 75 ml) によって抽出した後に、一緒にした有機相を水 (100 ml)、ブライン (50 ml) によって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題化合物 (10.63 g, >理論量) を得た。

【0216】

【化13】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.2 (d, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.1-5.4 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

【0217】

実施例 10

シス及びトランス-4-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル. 4-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルイミノ)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル (約 15 mmol) をジエチルエーテル中のホウ水素化亜鉛の 0.2M 溶液 230 ml (46 mmol) 中に溶解した。反応を一晩攪拌した後に、メタノールを反応に過剰な試薬に加え、続いて 400 ml の水を加えた。この混合物を炭酸カリウムによって、これが二相になるまで処理し ($\text{pH} = 10$)、酢酸エチル (1 x 300 ml、次に 2 x 100 ml) によって抽出した。有機相と一緒にし、水 (100 ml)、ブライン (75 ml) によって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物アミンの粗混合物 10.6 g を得た。溶離剤として 50% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、シス標題生成物 (2.93 g, 33%) を得た。

【0218】

【化14】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.2-1.3 (m, 1H), 1.25 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 2.7 (ddd, 1H), 3.6 (dd, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.45 (ddq, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.35 (bs, 5H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (s, 2H).

10

20

30

40

50

【0219】

上昇する濃度の酢酸エチルを用いて溶出を続けると、トランス標題生成物が得られる。

実施例 11

6-フルオロ-4-ヒドロキシイミノ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. エタノール (20 ml) 中の 6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル (940 mg, 2.8 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (215 mg, 3.1 mmol) 及び酢酸ナトリウム (254 mg, 3.1 mmol) の攪拌溶液を還流下で3時間加熱した。水 (25 ml) を加え、揮発物を真空下で除去した。酢酸エチル (100 ml) を加え、混合物を10分間激しく攪拌した。水相を分離し、酢酸エチル (2 x 100 ml) によって抽出した。一緒にした有機層をブライン (100 ml) によって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題化合物を白色泡状物 (937 mg, 約100%) として得た。

10

【0220】

【化15】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 2.73 (dd, 1H), 3.09 (d, 1H), 5.0-5.1 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.88 (s, 1H).

20

【0221】

実施例 12

シス-及びトランス-4-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. エタノール (40 ml) 及び 2N KOH 水溶液 (40 ml, 80 mmol) 中の 6-フルオロ-4-ヒドロキシイミノ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル (937 mg, 2.82 mmol) の攪拌溶液に、アルミニウム-ニッケル合金 (1.57 g, 1:1 (重量による)、18 mmol) を15分間にわたって数回に分けて加えた (ガス発生)。3時間攪拌した後に、水 (25 ml) を加え、次に、スラリーをナイロンフィルターに通して濾過し、酢酸エチルによってすすぎ洗った。揮発物を真空下で除去し、生じた水相を酢酸エチル (3 x 100 ml) によって抽出した。一緒にした有機相をブライン (100 ml) によって洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、シス-ジアステレオマーとトランス-ジアステレオマーとの約3:1混合物として、標題化合物を含有する油状物 946 mg (94%) を得た。

30

【0222】

【化16】

^1H NMR -Major (cis) product (CDCl_3) δ 1.2 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 2.5 (ddd, 1H), 3.8 (bd, 1H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.0 (septet, 1H) 7.3 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

40

【0223】

実施例 13

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル. シス-4-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル (

50

335 mg, 0.61 mmol) を無水ジクロロメタン (5 ml) 中に溶解し、ピリジン (0.20 ml, 2.5 mmol) を加えた。メチルクロロホルレート (0.057 ml, 0.73 mmol) を徐々に加え、反応を室温において3時間攪拌した。試薬の追加のアリコートを加えて、反応を完成させた。次に、反応混合物を35 ml のジクロロメタンによって希釈し、1N HCl 水溶液 (2 x 7 ml) によって及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (飽和 NaHCO₃) (2 x 7 ml) によって洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。溶離剤として20%アセトン／ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 (0.50 g, 90%) を得た。MS m/z 607 (M⁺+1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.5–1.75 (br, 1H), 6.42 (s, 1H).

10

適当な出発物質を用いて、実施例14～16、19～21、27、34、38、42、47及び58は実施例1、2、3、4及び13に関して述べた一連の反応と類似した方法で製造した；並びに実施例22、24～26、29、31、32、43、46、54、56及び59は実施例5、9、10及び13に関して述べた一連の反応と類似した方法で製造した；並びに実施例17、18、23、28、30、35～37、39～41、44、45及び48は実施例5、11、12、4及び13に関して述べた一連の反応と類似した方法で製造した；並びに実施例33、49～52及び57は実施例6、9、10及び13に関して述べた一連の反応と類似した方法で製造した；並びに実施例53及び55は実施例5、7、8、11、12、4及び13に関して述べた一連の反応と類似した方法で製造した。

20

【0224】

実施例14

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,6-ジカルボン酸 1-エチルエステル 6-メチルエステル. MS m/z 607 (M⁺+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.08 (s, 1H), 1.34–1.6 (br, 1H).

実施例15

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-エトキシカルボニルメチル-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 634.5 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.6 (AB, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (s, 1H).

30

実施例16

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1,6,7-トリカルボン酸 1-エチルエステル 6,7-ジメチルエステル. MS m/z 652 (M⁺+NH₄⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

実施例17

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 587 (M⁺+1), 604 (M⁺+18); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (C8, s, 1H), 6.40 (C5, s, 1H), 1.20 (C2-Me, d, 3H, J=6.1 Hz).

40

実施例18

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 563 (M⁺+1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.39 (s, 1H), 1.44–1.64 (脂肪族, 6H).

実施例19

50

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-5-メタンスルホニルメチル-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

【0225】

【化17】

; MS m/z 640.3 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.6 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H).

【0226】

10

実施例20

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メタンスルホニルメチル-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 640.3 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.8 (m, 3H), 6.4 (s, 1H).

実施例21

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メタンスルホニルメチル-7-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 641 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

20

実施例22

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-エトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 601 ($M^+ + 1$), 618 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C5, s, 1H), 1.10 (C2-Me, d, 3H).

実施例23

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-(メトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 605 (M^+), 623 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.83 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

30

実施例24

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 553 ($M^+ + 1$), 570 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

実施例25

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 583 ($M^+ + 1$), 600 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

40

実施例26

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 567 ($M^+ + 1$), 584 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.65 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz), 3.87 (s, 3H).

実施例27

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-

50

アミノ] - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メトキシカルボニル - シクロペンチル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル.

【0227】

【化18】

MS m/z 674.3 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0228】

実施例28

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - イソプロポキシカルボニル - アミノ] - 2 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 615 ($M^+ + 1$), 632 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H).

実施例29

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 621 ($M^+ + 1$), 638 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.71 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

実施例30

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル.

【0229】

【化19】

MS m/z 588

($M^+ + 2$), 605 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C5, s, 1H), 3.83 (OMe, s, 3H), 1.16 (Me, d, 3H, $J = 6.0$ Hz).

【0230】

実施例31

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6, 7 - ジクロロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 587 ($M^+ + 1$), 604 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

実施例32

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 553 ($M^+ + 1$), 570 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.88 (C5, s, 1H), 3.81 (OMe, s, 3H), 1.16 (Me, d, 3H, $J = 5.6$ Hz).

実施例33

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 8 - クロロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 552 (M^+), 569 ($M^+ + 17$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (OMe, s, 3H), 1.14 (Me, d, 3H, $J = 6.2$ Hz).

10

20

30

40

50

実施例 3 4

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 618 ($M^+ - 130$); 1H NMR (CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 7.4 (s, 1H).

実施例 3 5

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 532 (M^+), 533 ($M^+ + 1$); 1H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 6H).

10

実施例 3 6

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 616.5 (M^+); 1H NMR (CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 6.5 (s, 1H).

実施例 3 7

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 547 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 19$); 1H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

20

実施例 3 8

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-(2-エトキシカルボニル-エチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 618.2 (M^+); 1H NMR (CDCl₃) δ 2.6 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

実施例 3 9

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 5, 6-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 547 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 19$); 1H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H).

30

実施例 4 0

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-tert-ブチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 575 ($M^+ + 1$), 593 ($M^+ + 19$); 1H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

実施例 4 1

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 537 ($M^+ + 1$); 1H NMR (CDCl₃) δ 3.80 (OMe, s, 3H), 1.18 (Me, d, 3H, J = 6.0 Hz).

40

実施例 4 2

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2, 8-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 601.6 ($M^+ + 1$), 617.5 ($M^+ + 17$).

実施例 4 3

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-ブromo-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 597 (M^+), 614 ($M^+ + 17$), 616 (M^+

50

+19); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.03 (C5, s, 1H), 3.82 (OMe, s, 3H), 1.16 (Me, d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$).

実施例 44

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -6, 7-ジエチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 575 (M^++1), 592 (M^++18); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

実施例 45

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -6-エチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 565 (M^++19); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.72 (C5, s, 1H), 3.80 (OMe, s, 3H).

10

実施例 46

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -6-ブromo-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 666 (M^++1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

実施例 47

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -8-フルオロ-2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

20

【0231】

【化20】

MS m/z 551 (M^++H); ^1H

NMR (CDCl_3) δ 7.80 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.5 (bs, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$).

【0232】

実施例 48

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -6-イソプロピル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.73 (C5, s, 1H), 3.80 (OMe, s, 3H), 1.16 (Me, d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$).

30

実施例 49

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -6, 8-ジクロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 587 (M^++H); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.8 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 3.8 (bs, 3H).

40

実施例 50

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メトキシカルボニル-アミノ] -2, 6, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

【0233】

【化21】

MS m/z 547 ($M^+ + H$); 1H NMR

($CDCl_3$) δ 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.69 (bs, 1H), 6.5 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

【0234】

実施例 5 1

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-エトキシカルボニル-アミノ]-2, 6, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

10

【0235】

【化22】

MS m/z 561 ($M^+ + H$); 1H NMR

($CDCl_3$) δ 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 2H), 6.95 (bs, 1H), 6.6 (bs, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

【0236】

20

実施例 5 2

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7, 8-ジクロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

【0237】

【化23】

MS m/z 587 ($M^+ + H$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.35 (bd, 1H), 6.8 (bd, 1H), 3.8 (s, 3H).

30

【0238】

実施例 5 3

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-フルオロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル. MS m/z 633 ($M^+ + 1$), 650 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.76 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.83 (s, 3H).

実施例 5 4

40

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル. MS m/z 683 ($M^+ + 1$), 700 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.02 (C8, s, 1H), 3.83 (OMe 脂肪族, s, 3H).

実施例 5 5

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-フルオロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. MS m/z 636 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.77 (d, 1H, $J = 9.90$ Hz), 3.83

50

(s, 3H).

実施例 56

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.2 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (s, 5H).

実施例 57

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7, 8-ジクロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル.

【0239】

【化24】

MS m/z 615 ($\text{M}^+ + \text{H}$); ^1H

NMR (CDCl_3) δ 7.8 (bs, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.3 (bd, 1H), 6.8 (bd, 1H), 3.8 (s, 3H).

【0240】

実施例 58

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル.

【0241】

【化25】

MS m/z 567 ($\text{M}^+ + \text{H}$); ^1H

NMR (CDCl_3) δ 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.2 (m, 1H),

6.5 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

【0242】

実施例 59

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルエステル. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 4H).

実施例 60

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 6-ジカルボン酸 1-エチルエステル. 7.5 ml の THF 中のシス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 6-ジカルボン酸 1-エチルエステル 6-メチルエステル(実施例 14) (500 mg, 0.82 mmol) と 0.41 ml の 2N NaOH との混合物を 70°C に加熱した。1.5 時間後に、冷却した混合物を蒸発乾燥させ、ナトリウム塩をジイソプロピルエーテルを加えた摩砕 (titration) によって単離した。この塩を 10 ml の水中に懸濁させ、0.1N HCl によって酸性化し、3 x 25 ml の酢酸エチルによって抽出した。一緒にした抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物 (325 mg) を得た。MS m/z 593 ($\text{M}^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.62 (s, 3H), 6.76 (s, 1H).

10

20

30

40

50

実施例 6 1

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 7-ジカルボン酸 1-エチルエステル. 実施例 6 0 と類似した方法で

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 7-ジカルボン酸 1-エチルエステル 7-メチルエステル(実施例 1 3) から製造。MS m/z 593 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.42 (s, 1H).

実施例 6 2

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 6-ジカルボン酸 1-エチルエステル(実施例 6 0) (75 mg, 1.26 mmol) と 1.5 ml の $SOCl_2$ との混合物を還流下で 1.5 時間加熱した。冷却した溶液を蒸発乾燥させ、残渣を高真空下で 30 分間乾燥させた。残渣を 0.75 ml のジクロロメタンによって希釈し、トリエチルアミン (0.021 ml) と N, N-ジメチルエチレンジアミン (11 mg, 1.26 mmol) とを連続的に加えた。1.5 時間後に、反応混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィーして (5% MeOH-ジクロロメタン)、所望の生成物 (72 mg, 86%) を得た。MS m/z 663 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.75 (s, 3H), 7.22 (s, 1H).

実施例 6 3 ~ 6 9 は実施例 6 2 と類似した方法で、但し、実施例 6 0 又は実施例 6 1 からの適当なアミンを用いて製造した。

【0243】
実施例 6 3
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-[2-(3H-イミダゾル-4-イル)-エチルカルバモイル]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 686 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 7.18 (s, 1H).

実施例 6 4
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-カルバモイル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 593 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.81 (s, 3H), 6.42 (s, 1H).

実施例 6 5

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-7-メチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 6
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-[2-(1H-イミダゾル-4-イル)-エチルカルバモイル]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 686 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 6.38 (s, 1H).

実施例 6 7

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 686 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 6.38 (s, 1H).

実施例 6 8
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 9
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 10
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 11
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 12
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 13
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 14
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 6 15
シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

アミノ] - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - メチルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2
H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z 606 ($M^+ + 1$); 1H
NMR ($CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3H), 7.18 (s, 1H).

実施例 68

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル -
アミノ] - 7 - (2 - ジメチルアミノ - エチルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 2 - メチ
ル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. MS m/z
663 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H), 6.39 (s, 1H).

実施例 69

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル -
アミノ] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エメチルカル
バモイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. M
S m/z 705 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.81 (s, 3H), 6
.39 (s, 1H).

実施例 70

シス - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 6 - トリフル
オロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - カルバミン酸メチ
ルエステル. シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキ
シカルボニル - アミノ] - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2
H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル(実施例 56) (2.8 g, 4.3 mm
ol)、エタノール (60 ml) と炭素付き 10%パラジウム (280 mg) とを P a r
r ボトル中で一緒にして、P a r r シェーカー上で 50 p s i の水素ガス下において 0.
5 時間攪拌した。次に、この混合物を C e l i t e (登録商標) 床に通して濾過し、酢酸エ
チルによって溶出し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を溶離剤として 5% 酢酸エチル/ヘ
キサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2.0 g の標題生成物
(90%) を得た:

【0244】

【化26】

MS m/z

516 ($M^+ + 2$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.18 (C2-Me, d, 3H, $J = 5.8$ Hz), 6.50 (C8, d, 1H, J
= 8.3 Hz), 7.21 (C7, d, 1H, $J = 8.5$).

【0245】

実施例 71 と 72 は実施例 70 と類似した方法で指定出発化合物から製造した。

実施例 71

シス - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (6 - クロロ - 7 - トリフル
オロメチル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - カル
バミン酸メチルエステル. シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジ
ル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - 7 - トリフルオロメチ
ル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル(実施例 54
) から製造。

【0246】

【化27】

MS m/z 549

($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17 (C2-Me, d, 3H, $J = 6$ Hz), 6.79 (s, 1H), 6.85-6.95
(m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.75 (s, 1H).

10

20

30

40

50

【0247】

実施例72

シスー(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ー(7-トリフルオロメチルー2-メチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンー4-イル)ーカルバミン酸メチルエステル. シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー2-メチルー7-トリフルオロメチルー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンー1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例59)から製造。MS m/z 515 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17 (C2-Me, d, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

実施例73

シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー2-メチルー6-トリフルオロメチルー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンー1-カルボン酸イソプロピルエステル. 無水ジクロロメタン(2ml)中のシスー(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ー(2-メチルー6-トリフルオロメチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンー4-イル)ーカルバミン酸メチルエステル(実施例70)(95mg, 0.185mmol)と無水ピリジン(0.5ml)との溶液に、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1M溶液1.9ml, 1.85mmol)を加えた。室温において一晚攪拌した後に、水(5ml)と10%KOH水溶液(5ml)とを加え、混合物を酢酸エチル(3x10ml)によって抽出した。次に、一緒にした有機相を1N HCl(3x10ml)によって、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液と続いてブライン(各10ml)によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、117mgの粗生成物を得た。溶離剤として0~10%酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、90mgの標題化合物(81%)を得た: MS m/z 602 ($M^+ + 2$), 619 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (Me, d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 1.28 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 3.83 (OMe, s, 3H), 5.04 (七重線, 1H), 7.12 (C5, s, 1H).

実施例74~84は、実施例70~72からの適当なアミンから実施例73と類似した方法で製造した。

【0248】

実施例74

シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー2-メチルー6-トリフルオロメチルー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンー1-カルボン酸tert-ブチルエステル. MS m/z 615 ($M^+ + 1$), 632 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.10 (C5, s, 1H), 3.81 (OMe, s, 3H).

実施例75

シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー2-メチルー6-トリフルオロメチルー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンー1-カルボン酸プロピルエステル. MS m/z 619 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C5, s, 1H), 3.82 (OMe, s, 3H), 1.21 (C2-Me, d, 3H, $J = 6.1$ Hz).

実施例76

シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー2-メチルー6-トリフルオロメチルー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンー1-カルボン酸イソブチルエステル. MS m/z 633 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C8, s, 1H), 3.82 (OMe, s, 3H), 1.21 (C2-Me, d, 3H, $J = 5.8$ Hz).

実施例77

シスー4ー[(3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルー

10

20

30

40

50

アミノ] - 2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.12 (C5 芳香族, s, 1H), 3.83 (OMe, s, 3H), 1.24 (C2-Me, d, 3H, $J = 15.5$ Hz).

実施例 78

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. MS m/z 601 ($M^+ + 1$), 618 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (C5 芳香族, d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.82 (OMe, s, 3H).

10

実施例 79

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル. MS m/z 601 ($M^+ + 1$), 618 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (C5 芳香族, d, 1H), 3.82 (OMe, s, 3H).

実施例 80

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル. MS m/z 615 ($M^+ + 1$), 632 ($M^+ + 18$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.01 (C5 芳香族, d, 1H), 3.82 (OMe 脂肪族, s, 3H).

20

実施例 81

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. MS m/z 636 ($M^+ + 2$), 653 ($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (C8 芳香族, s, 1H), 3.84 (OMe 脂肪族, s, 3H).

実施例 82

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (d, 3H), 1.50 (s, 9H), 3.84 (OMe 脂肪族, s, 3H), 7.0 (s, 1H).

30

実施例 83

シス-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(1-イソプロピルカルバモイル)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル)-カルバミン酸メチルエステル.

【0249】

【化28】

40

MS m/z 600 ($M^+ + H$);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (bs, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.2 (bs, 1H), 6.7 (bs, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (bs, 3H).

【0250】

実施例 84

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 2, 2-ジメチル-プロピルエステル. MS m/z 628 (M^+),

50

646 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C5, s, 1H), 3.83 (OMe, s, 3H), 1.23 (Me, d, 3H, $J = 6.1$ Hz).

実施例 85

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. 20 ml のテトラヒドロフラン中のシス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1、7-ジカルボン酸1-エチルエステル 7-メチルエステル(実施例 13) (100 mg, 0.16 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (62 mg, 1.6 mmol) を加えた。反応を加熱還流させ、メタノール (40 ml) を徐々に加えた。還流下でのさらに 30 時間後に、反応を濃縮して、残渣を 20 ml の H_2O によって希釈し、3 x 50 ml の酢酸エチルによって抽出した。一緒にした抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、残渣をクロマトグラフィー (30~40% 酢酸エチル:ヘキサン) によって精製して、100 mg の標題生成物を得た。

【0251】

【化29】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0252】

実施例 86

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. 20 ml の無水テトラヒドロフラン中のシス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-7-(1-メトキシカルボニル-シクロペンチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(実施例 27) (700 mg, 1.04 mmol) の溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド複合体 (1M THF; 2.28 ml) を加え、反応を 3 時間加熱還流させた。反応を H_2O によってクエンチして、50 ml の酢酸エチルによって抽出した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル-ヘキサン) して、標題生成物 (20 mg) を得た。

【0253】

【化30】

MS m/z 664 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.3 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0254】

実施例 87~89 は指定出発エステルから実施例 86 と類似した方法で製造した。

実施例 87

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-エトキシカルボニルメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カ

ルボン酸エチルエステル（実施例 15）から製造。

【0255】

【化31】

MS m/z 592.2 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3

(t, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0256】

実施例 88

10

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 6-ジカルボン酸 1-エチルエステル 6-メチルエステル（実施例 14）から製造。MS m/z 578 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.73 (s, 1H), 3.8 (s, 3H).

実施例 89

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ビス-ヒドロキシメチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1, 6, 7-トリカルボン酸 1-エチルエステル 6, 7-ジメチルエステル（実施例 16）から製造。MS m/z 596 ($M^+ + NH_4^+$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 3.8 (s, 3H).

20

実施例 90

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-ブromoメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. 0℃における無水ジクロロメタン (15 ml) 中のトリフェニルホスフィン (0.457 g, 1.74 mmol) の溶液に、臭素 (84 μ l, 1.6 mmol) を徐々に加えた。この反応を 0℃において 20 分間攪拌した後、ジクロロメタン (15 ml) 中のシス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル（実施例 85）(0.630 g, 1.09 mmol) の溶液を加えた。この反応を 0℃において 20 分間攪拌し、次に室温において 3 時間攪拌した。次に、反応混合物をクロロホルムによって希釈し、ブラインによって洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。溶離剤として 10~15% 酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 (0.500 g, 72%) を得た。

30

40

【0257】

【化32】

MS m/z

642.1 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 br, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0258】

実施例 91

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-

50

アミノ] - 6 - ブロモメチル - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - ヒドロキシメチル - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 88) から実施例 90 におけるように製造。MS m/z 642 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.8 (s, 1H), 3.8 (s, 3H).

実施例 92

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - メチルスルファニルメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. 無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中のナトリウムチオメトキシド (11 mg, 0.156 mmol) の懸濁液に、シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 7 - ブロモメチル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 90) (100 mg, 0.156 mmol) を加えて、反応を 6 時間撹拌した。次に、反応混合物を水中に注入し、酢酸エチル (2 x 20 ml) によって抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。過剰な N, N - ジメチルホルムアミドをヘプタンと共に共沸蒸留した。溶離剤として 10 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 (0.040 g, 42 %) を得た:

【0259】

【化33】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (m, 6H), 6.4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0260】

実施例 93 ~ 102 は必要な臭化物 (実施例 90 又は 91) と適当なアルコキシド又はチオアルコキシドとを用いて、実施例 92 と類似した方法で製造した。

実施例 93

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 7 - エチルスルファニルメチル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル.

【0261】

【化34】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0262】

実施例 94

シス - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 7 - (5 - エトキシカルボニル - 4 - メチル - チアゾル - 2 - イルスルファニルメチル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル.

【0263】

【化35】

MS m/z 764.2 (M^+); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.7 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0264】

実施例 95

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-[2-(3H-イミダゾル-4-イル)-エトキシメチル]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

10

【0265】

【化36】

MS m/z 673.2 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.7 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0266】

実施例 96

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-(5-エトキシカルボニル-チアゾル-2-イルスルファニルメチル)-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

20

【0267】

【化37】

MS m/z 749.9 (M^+); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.8 (s, 6H), 4.4 (q, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H).

30

【0268】

実施例 97

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-エチルスルファニルメチル-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 623 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

実施例 98

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-6-メチルスルファニルメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 609 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.66 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

40

実施例 99

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-6-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 637 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

実施例 100

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル

50

スルファニルメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 694 ($M^+ + NH_4^+$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.76 (s, 3H), 6.99 (s, 1H).

実施例 101

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-7-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. MS m/z 561 ($M^+ - 75$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.6 (s, 3H), 6.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

実施例 102

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-プロピルスルファニルメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル.

【0269】

【化38】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.5 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0270】

実施例 103

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-7-メトキシメチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 中の水素化ナトリウム (4.2 mg, 鋳油中 60% 分散液, 0.10 mmol) の懸濁液に、シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル (実施例 85) (50 mg, 0.087 mmol) を加えた。反応を室温において 30 分間攪拌した後に、ヨードメタン (60 μ l, 0.96 mmol) を加え、反応を 18 時間攪拌した。次に、反応混合物を水中に注入し、酢酸エチル (2 x 20 ml) によって抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。過剰な N, N-ジメチルホルムアミドをヘプタンと共に共沸蒸留して除去した。溶離剤として 15~25% 酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題生成物 (30 mg, 59%) を得た:

【0271】

【化39】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0272】

実施例 104 と 105 は指定出発アルコールから実施例 103 と類似した方法で製造した。

実施例 104

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-6-メトキシメチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6ーヒドロキシメチルー7ーメトキシー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル(実施例88)から製造。MS m/z 610 ($M^+ + NH_4^+$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.8 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

実施例105

シスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6, 7ービスーメトキシメチルー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル. シスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6, 7ービスーヒドロキシメチルー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル(実施例89)から製造。MS m/z 607 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

10

実施例106

シスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6, 7ービスーフルオロメチルー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル. 15mlの1, 2ージクロロエタン中のシスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6, 7ービスーヒドロキシメチルー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル(実施例89)の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫酸(0.5ml)を加えて、反応を80℃に45分間加熱した。反応混合物を冷却し、SiO₂に吸着させ、クロマトグラフィー(20%酢酸エチルーヘキサン)して、標題生成物(60mg)を得た。

20

【0273】

【化40】

MS m/z 582.3 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.8 (s, 1H).

【0274】

30

実施例107

シスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6ークロロー2ーメチルー8ーニトロー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル. 窒素雰囲気下の予め乾燥したフラスコに、9mlのジクロロメタン中のF₃CSO₃NO₂ (2.6mmol)のスラリーを調製した[J. Org. Chem. 1973, 38(25), 4243を参照のこと]。この溶液をー78℃に冷却し、無水ジクロロメタン(5ml)中のシスー4ー[(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーメトキシカルボニルーアミノ]ー6ークロロー2ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hーキノリンー1ーカルボン酸エチルエステル(実施例32)(0.72g, 1.3mmol)を加えた。この反応をー78℃において1.5時間攪拌してから、0℃に加熱し、1時間と40分間攪拌した。次に、水(30ml)を加え、混合物をジクロロメタンによって3回抽出した。一緒にした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題生成物(0.75g, 96%)を得た。

40

【0275】

【化41】

MS m/z 598 ($M^+ + H$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.85 (bs, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.1 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H).

【0276】

50

実施例 108

シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-トリフルオロメチル-2-メチル-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(実施例 73) から実施例 107 と類似した方法で製造。

【0277】

【化42】

MS m/z 646 ($M^+ + H$); 1H NMR

10

($CDCl_3$) δ 8.1 (bs, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H).

【0278】

実施例 109

シス-8-アミノ-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステルと; シス-8-アミノ-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. シス-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル (実施例 107) (0.747 g, 1.25 mmol)、エタノール (20 ml) 及び炭素付き 10% パラジウム (0.40 g) を一緒にして、Parr シューカー上において 36 psi の H_2 下で 2 時間 15 分間攪拌した。次に、混合物を Celite (登録商標) 床に通して濾過した。Celite (登録商標) をエタノールで洗浄し、濾過物を真空下で濃縮した。溶離剤として 30~100% 酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.386 g (54%) のシス-8-アミノ-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル、

20

30

【0279】

【化43】

MS m/z 568 ($M^+ + H$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.8

(bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.7 (bs, 1H), 6.38 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H),

【0280】

40

と、0.161 g (24%) のシス-8-アミノ-4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル

【0281】

【化44】

MS m/z 534

($M^+ + H$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.02 (bt, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.4 (bd, 1H), 3.78 (s, 3H).

50

【0282】

を得た。

実施例110

シス-8-アミノ-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル. シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-トリフルオロメチル-2-メチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(実施例108)から実施例109におけるように製造。

【0283】

【化45】

10

MS m/z 616 ($M^+ + H$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.8 (bs,

1H), 7.65 (bs, 2H), 7.62 (bs, 1H), 6.8 (bs, 1H), 3.8 (s, 3H).

【0284】

実施例111

シス-8-アセチルアミノ-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. 窒素雰囲気下の予め乾燥したフラスコに、シス-8-アミノ-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(実施例109) (30 mg, 0.053 mmol)を加え、続いて、無水ジクロロメタン(2 ml)、ピリジン(0.5 ml)及び塩化アセチル(0.015 ml, 0.21 mmol)を加えた。この反応を室温において一晩攪拌してから、酢酸エチルを加え、混合物を1N HClによって3回抽出し、次にブラインによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題生成物(33 mg, 100%)を得た。

20

【0285】

【化46】

30

MS m/z 610 ($M^+ + H$); 1H NMR

($CDCl_3$) δ 7.8 (bs, 2H), 7.7 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.8 (bs, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

【0286】

実施例112

シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-8-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル. 窒素雰囲気下の予め乾燥したフラスコに、シス-8-アミノ-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(実施例109) (30 mg, 0.053 mmol)を加え、続いて、無水ジクロロメタン(2 ml)、ピリジン(0.5 ml)及びメチルクロロホルメート(0.016 ml, 0.21 mmol)を加えた。この反応を室温において一晩攪拌してから、酢酸エチルを加え、混合物を1N HClによって3回抽出し、次にブラインによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題生成物(29 mg, 87%)を得た。

40

【0287】

50

【化 4 7】

MS m/z 626 ($M^+ + H$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (bs, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 6.68 (bs, 1H), 6.7 (bs, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

【0 2 8 8】

下記実施例は、本明細書に記載した方法を用いて、指定された対応ラセメート又はその合成の中間体の分割によって光学的に富化した形態(optically enriched form)で製造した。

10

【0 2 8 9】

実施例 1 1 3

〔2 R, 4 S〕 4 - 〔 (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル. 実施例 3 0.

実施例 1 1 4

〔2 R, 4 S〕 4 - 〔 (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル. 実施例 7 3.

実施例 1 1 5

〔2 R, 4 S〕 4 - 〔 (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル. 実施例 7 4.

20

実施例 1 1 6

〔2 R, 4 S〕 4 - 〔 (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル. 実施例 7 5.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/12

C 0 7 D 215/22

C 0 7 D 215/22

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 409/12

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 デニンノ, マイケル・ポール

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 5, ゲールズ・フェリー, ハーミテッジ・ドライブ 9

(72)発明者 ムラースキ, クリスチャン・ジェームズ

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 1 2, チェスター, リッジ・ロード 1 0

(72)発明者 ラッゲリ, ロジャー・ベンジャミン

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 8 5, ウォーターフォード, ツイン・レイクス・ドライブ
5 3

(72)発明者 ウェスター, ロナルド・サア

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 9, レッドヤード, シーバリー・アベニュー 4 8

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開平0 3-0 3 4 9 6 9 (J P, A)

特開平1 0-0 6 7 7 4 6 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

C07D215/42

C07D215/22

C07D401/12

C07D409/12

A61K 31/47

A61K 31/4706

A61K 31/4709

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)