

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3561474号
(P3561474)

(45) 発行日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(24) 登録日 平成16年6月4日(2004.6.4)

(51) Int.C1.⁷

F 1

C07D 215/16

C07D 215/16

A61K 31/4706

A61K 31/4706

A61K 31/473

A61K 31/473

A61K 45/00

A61K 45/00

A61P 3/04

A61P 3/04

請求項の数 32 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-574075 (P2000-574075)
 (86) (22) 出願日 平成11年9月10日 (1999.9.10)
 (65) 公表番号 特表2002-526476 (P2002-526476A)
 (43) 公表日 平成14年8月20日 (2002.8.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB1999/001534
 (87) 国際公開番号 WO2000/017165
 (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16日 (2001.3.16)
 (31) 優先権主張番号 60/100,927
 (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

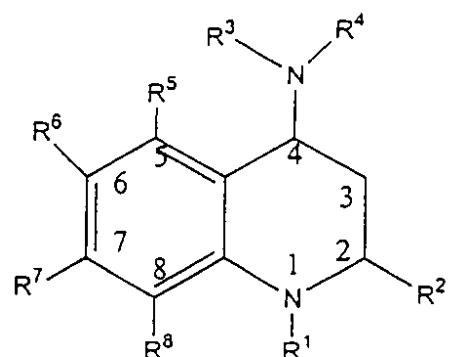
(54) 【発明の名称】 C E T P 阻害剤としての4-アミノ置換-2-置換-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

式 I

(式中、R¹は、Y、W-XまたはW-Yであり；
 ここにおいて、Wは、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり；

20

Xは、-O-Y、-S-Y、-N(H)-Yまたは-N-(Y)₂であり；Yは、それぞれの場合に独立して、Z、または完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の1～10員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、そして該炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、該炭素はオキソで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そして該炭素鎖はZで一置換されていてよく；

Zは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～8員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環から成る二環式環であり；ここにおいて、該Z置換基は、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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、1～9個のフッ素で置換されていてよく；

R²は、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の1～6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソで一置換されていてよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該R²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～7員環であり、ここにおいて、該R²環は、(C₁-C₄)アルキルによって結合していてよく；

ここにおいて、該R²環は、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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、ハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、オキソまたは(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく；

R³は、水素またはQであり；

ここにおいて、Qは、完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の1～6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より選択される1個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、そして該炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、該炭素はオキソで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そして該炭素鎖はVで一置換されていてよく；

ここにおいて、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～8員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環から成る二環式環であり；

10

20

30

40

50

ここにおいて、該V置換基は、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-N-またはジ-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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基または(C₂-C₆)アルケニル置換基は、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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基または(C₂-C₆)アルケニル置換基は、1 10 ~9個のフッ素で置換されていてもよく；

R⁴は、シアノ、ホルミル、W¹Q¹、W¹V¹、(C₁-C₄)アルキレンV¹またはV²であり；

ここにおいて、W¹は、カルボニル、チオカルボニル、SOまたはSO₂であり；Q¹は、完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の1~6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、それら炭素は、酸素、硫黄および窒素より選択される1個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、そして該炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、該炭素はオキソで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、そして該炭素鎖はV¹で一置換されていてよく；

V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環から成る二環式環であり；ここにおいて、該V¹置換基は、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、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-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基はオキソで一置換されていてよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素で置換されていてもよく；

V²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~7員環であり；

ここにおいて、該V²置換基は、ハロ、(C₁-C₂)アルキル、(C₁-C₂)アルコキシ、ヒドロキシまたはオキソで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₂)アルキルは、1~5個のフッ素を有していてよく；そして

R⁴は、C⁴窒素に直接結合したオキシカルボニルを含むことはなく；

R³はVを含有すべきであるかまたはR⁴がV¹を含有すべきであり；

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、結合、ニトロまたはハロであり、ここにおいて、該結合は、T、または部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁-C₁₂)直鎖または分岐状炭素鎖で置換され、ここにおいて、炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、該炭素はオキソで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そして該炭素鎖はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~12員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環から成る二環式環であり；

10

20

30

40

50

ここにおいて、該 T 置換基は、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、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてもよく；

R⁵およびR⁶、またはR⁶およびR⁷、および/またはR⁷およびR⁸は、一緒になっていてよく、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の4 ~ 8員環である少なくとも一つの環を形成することがあり；

ここにおいて、R⁵およびR⁶、またはR⁶およびR⁷、および/またはR⁷およびR⁸によって形成される該環は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₄)アルキルスルホニル、(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、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてよい）

を有する化合物、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基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、(C₁ - C₄)アルキル、(C₂ - C₇)アルカノイルオキシメチル、4 ~ 9 個の炭素原子をもつ1 - (アルカノイルオキシ)エチル、5 ~ 10 個の炭素原子をもつ1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ)エチル、3 ~ 6 個の炭素原子をもつアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7 個の炭素原子をもつ1 - (アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5 ~ 8 個の炭素原子をもつ1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3 ~ 9 個の炭素原子をもつN - (アルコキシカルボニル)アミノメチル、4 ~ 10 個の炭素原子をもつ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 - 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、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、もしくはピペリジノ、ピロリジノまたはモルホリノ(C₂ - C₃)アルキルによって置換した化合物である。）、または該化合物または該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

2位炭素上の置換基が配置であり；

4位炭素上の窒素原子が配置であり；

R¹がW - X であり；

Wが、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；

Xが、- O - Y - 、S - Y - 、N(H) - Y - または-N - (Y)₂ - であり；

Yが、それぞれの場合に独立して、(C₁ - C₄)アルキルであり、該(C₁ - C₄)アルキルは、ヒドロキシまたは1 ~ 9 個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₄)アルキルはZで一置換されていてよく；

ここにおいて、Zは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3 ~ 6員環であり；

ここにおいて、該Z置換基は、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、オキソまたは(C₁ - C₆)アルキルオキシ

10

20

30

40

50

カルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₄)アルキルは、1~9個のフッ素で置換されていてよく；

R²が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁ - C₄)直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子は八口で独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該R²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~5員環であり；

ここにおいて、該R²環は、八口、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、アミノ、ニトロ、(C₁ - C₄)アルキルオキシカルボニルまたはカルボキシで独立して一、二または三置換されていてよく；

R³がQ - Vであり、ここにおいて、Qは(C₁ - C₄)アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり；

ここにおいて、該V環は、八口、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；

R⁴が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく、該カルバモイル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、該(C₁ - C₂)アルキルは、V¹でまたは1~5個のフッ素を有していてよい該(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；

ここにおいて、該V¹置換基は、八口、ニトロまたは(C₁ - C₂)アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₂)アルキルは、1~5個のフッ素を有していてよく；

R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、水素、八口、T、(C₁ - C₆)アルコキシまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基は1~9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~6員環であり；

ここにおいて、該T置換基は、八口、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；または

R⁶およびR⁷が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の5員または6員環である一つの環を形成し；そして

R⁵およびR⁸がHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

Wがカルボニルであり；

XがO - Yであり、ここにおいて、Yが(C₁ - C₄)アルキルであり、ここにおいて、該(C₁ - C₄)アルキル置換基は、ヒドロキシまたは1~9個のフッ素を有していてよく；

R²が、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₂)アルキルオキシメチレンまたは(C₃ - C₅)

) シクロアルキルであり；

Q が (C₁ - C₄) アルキルであり、V が、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

ここにおいて、該 V 環は、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該 (C₁ - C₆) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；

R⁴ が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニルまたはカルバモイルは、水素または (C₁ - C₂) アルキルで一置換されていてよく；そして

R⁶ および R⁷ が、それぞれ独立して、水素、(C₁ - C₃) アルコキシまたは (C₁ - C₆) アルキルであり、該 (C₁ - C₃) アルコキシは 1 ~ 7 個のフッ素を有していてよく、該 (C₁ - C₆) アルキルは 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよい、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 10

【請求項 4】

Q がメチルであり、V がフェニルまたはピリジニルであり；

ここにおいて、該 V 環は、ハロ、ニトロまたは (C₁ - C₂) アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該 (C₁ - C₂) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を有していてよい、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】

前記化合物が、

[2S, 4S] 4 - [(3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ] 20
- 2 - シクロプロピル - 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；

[2S, 4S] 4 - [(3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル；

[2S, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - シクロプロピル - 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 tert - ブチルエステル；

[2R, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - エチル - 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；または 30

[2R, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス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 - カルボン酸エチルエステル

である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

前記化合物が、

[2S, 4S] 4 - [1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ウレイド] -
2 - シクロプロピル - 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； 40

[2R, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - エチル - 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；

[2S, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - メトキシメチル - 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；

[2S, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル；

[2S, 4S] 4 - [アセチル - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ] 50

] - 2 - シクロプロピル - 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；または
[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 2 - エチル - 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

である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

前記化合物が、

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 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； 10

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]
- 2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 2 - エチル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 2 - シクロプロピル - 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； 20

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]
- 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；または

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - 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 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

Y がイソプロピルであり；

R² がシクロプロピルであり； 30

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 がホルミルであり；

R⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R⁷ が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】

Y が n - プロピルであり；

R² がシクロプロピルであり；

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 がホルミルであり；

R⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R⁷ が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 40

【請求項 10】

Y が tert - ブチルであり；

R² がシクロプロピルであり；

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 がアセチルであり；

R⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R⁷ が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

Y がイソプロピルであり；

50

R^2 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 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 12】

Y がエチルであり；

R^2 がメチルであり；

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 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項 13】

Y がイソプロピルであり；

R^2 がシクロプロピルであり；

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 がカルバモイルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 14】

20

Y がエチルであり；

R^2 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 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 15】

Y がイソプロピルであり；

R^2 がメトキシメチルであり；

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；

30

R^4 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 16】

Y が n - プロピルであり；

R^2 がシクロプロピルであり；

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 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項 17】

Y がエチルであり；

R^2 がシクロプロピルであり；

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 がアセチルであり；

R^6 がトリフルオロメチルであり；そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 18】

Y がイソプロピルであり；

R^2 がエチルであり；

50

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 がホルミルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 19】

Y がエチルであり ;

R^2 がメチルであり ;

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 がホルミルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 10

【請求項 20】

Y がイソプロピルであり ;

R^2 がシクロプロピルであり ;

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 がアセチルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 21】

Y がエチルであり ;

R^2 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 がホルミルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 20

【請求項 22】

Y がエチルであり ;

R^2 がシクロプロピルであり ;

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 がホルミルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 30

【請求項 23】

Y がイソプロピルであり ;

R^2 がメチルであり ;

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 がホルミルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 24】

Y がイソプロピルであり ;

R^2 がメチルであり ;

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 がアセチルであり ;

R^6 がトリフルオロメチルであり ; そして

R^7 が H である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。 40

【請求項 25】

2位炭素上の置換基が 配置 であり ;

4位炭素上の窒素原子が 配置 であり ;

R^1 が W - Y であり ;

Wが、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；
 Yが(C₁ - C₆)アルキルであり、該(C₁ - C₆)アルキルは1~9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₆)アルキルはZで一置換されていてよく；
 ここにおいて、Zは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；
 ここにおいて、該Z置換基は、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、オキソまたは(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₄)アルキル置換基は、1~9個のフッ素で置換されていてよく；

R²が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁ - C₄)直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該R²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~5員環であり；

R³がQ - Vであり、ここにおいて、Qは(C₁ - C₄)アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり；

ここにおいて、該V環は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく；ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；

R⁴が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく、該カルバモイル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、該(C₁ - C₂)アルキルは、V¹でまたは1~5個のフッ素を有していてよい該(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；

ここにおいて、該V¹置換基は、ハロ、ニトロまたは(C₁ - C₂)アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₂)アルキル置換基は、1~5個のフッ素を有していてよく；

R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、(C₁ - C₆)アルコキシまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基は1~9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~6員環であり；

ここにおいて、該T置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；または

R⁶およびR⁷が一緒にになって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の5員または6員環である一つの環を形成し；そして

R⁵およびR⁸がHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

2位炭素上の置換基が 配置であり；

4位炭素上の窒素原子が 配置であり；

R^1 が $W - Z$ であり；

W が、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；

Z が、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、該 Z 置換基は、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、オキソまたは($C_1 - C_6$) アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、該 ($C_1 - C_4$) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素で置換されていてよく；

R^2 が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の ($C_1 - C_4$) 直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該 R^2 は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 5 員環であり；

R^3 が $Q - V$ であり、ここにおいて、 Q は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、 V は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環であり；

ここにおいて、該 V 環は、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、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、該 ($C_1 - C_6$) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；

R^4 が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニル残基は、 V^1 または ($C_1 - C_2$) アルキルで一置換されていてよく、該カルバモイル残基は、 V^1 または ($C_1 - C_2$) アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、該 ($C_1 - C_2$) アルキルは、 V^1 でまたは 1 ~ 5 個のフッ素を有していてよい該 ($C_1 - C_2$) アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、 V^1 は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、該 V^1 置換基は、ハロ、($C_1 - C_2$) アルキルまたはニトロで独立して一、二または三置換されていてよく、該 ($C_1 - C_2$) アルキル置換基は、1 ~ 5 個のフッ素を有していてよく；

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、($C_1 - C_6$) アルコキシまたは ($C_1 - C_6$) アルキルであり、該 ($C_1 - C_6$) アルコキシ置換基または ($C_1 - C_6$) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよいし、または該 ($C_1 - C_6$) アルコキシ置換基または ($C_1 - C_6$) アルキル置換基は T で一置換されていてよく；

ここにおいて、T は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、該 T 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - ($C_1 - C_6$) アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該 ($C_1 - C_6$) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；または

R^6 および R^7 が一緒にになって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環である一つの環を形成し；そして

R^5 および R^8 が H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

2位炭素上の置換基が 配置であり；

4位炭素上の窒素原子が 配置であり；

R¹がYであり；

ここにおいて、Yが(C₁ - C₈)アルキルであり、該(C₁ - C₈)アルキルは1 ~ 9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₈)アルキルはZで一置換されていてよく；

ここにおいて、Zは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3 ~ 6員環であり；

ここにおいて、該Z置換基は、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、オキソまたは(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₄)アルキル置換基は、1 ~ 9個のフッ素で置換されていてよく；

R²が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁ - C₄)直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該R²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3 ~ 5員環であり；

R³がQ - Vであり、ここにおいて、Qは(C₁ - C₄)アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり；

ここにおいて、該V環は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく；ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1 ~ 9個のフッ素を有していてよく；

R⁴が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく、該カルバモイル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、該(C₁ - C₂)アルキルは、V¹でまたは1 ~ 5個のフッ素を有していてよい該(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3 ~ 6員環であり；

ここにおいて、該V¹置換基は、ハロ、(C₁ - C₂)アルキルまたはニトロで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁ - C₂)アルキル置換基は、1 ~ 5個のフッ素を有していてよく；

R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、(C₁ - C₆)アルコキシまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基は1 ~ 9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5 ~ 6員環であり；

ここにおいて、該T置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1 ~ 9個のフッ素を有していてよく；または

R⁶およびR⁷が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1 ~ 2個の

10

20

30

40

50

ヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の5員または6員環である一つの環を形成し；そして

R^5 および R^8 がHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項28】

2位炭素上の置換基が配置であり；

4位炭素上の窒素原子が配置であり；

R^1 がZであり；

ここにおいて、Zが、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環であり；

ここにおいて、該Z置換基は、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、オキソまたは(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁-C₄)アルキル置換基は、1～9個のフッ素で置換されていてよく；

R^2 が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁-C₄)直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、該炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、該炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、該硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、該窒素はオキソで一または二置換されていてよく；または該R²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～5員環であり；

R^3 がQ-Vであり、ここにおいて、Qは(C₁-C₄)アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり；

ここにおいて、該V環は、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、(C₁-C₆)アルコキシまたは(C₁-C₄)アルキルチオで独立して一、二または三置換されていてよいし、または該(C₁-C₆)アルキルは1～9個のフッ素を有していてよく；

R^4 が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、該カルボニル残基は、V¹または(C₁-C₂)アルキルで一置換されていてよく、該カルバモイル残基は、V¹または(C₁-C₂)アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、該(C₁-C₂)アルキルは、V¹でまたは1～5個のフッ素を有していてよい該(C₁-C₂)アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環であり；

ここにおいて、該V¹置換基は、ハロ、(C₁-C₂)アルキルまたはニトロで独立して一、二または三置換されていてよく、該(C₁-C₂)アルキルは1～5個のフッ素を有していてよく；

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、(C₁-C₆)アルコキシまたは(C₁-C₆)アルキルであり、該(C₁-C₆)アルコキシ置換基または(C₁-C₆)アルキル置換基は1～9個のフッ素を有していてよいし、または該(C₁-C₆)アルコキシ置換基または(C₁-C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5～6員環であり；

ここにおいて、該T置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-またはジ-N，N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該(C₁-C₆)アルキル置換基は、1～9個のフッ素を有していてよく；または

10

20

30

40

50

R^6 および R^7 が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環である一つの環を形成し；そして

R^5 および R^8 が H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 29】

W がカルボニルであり；

X が O - Y であり、ここにおいて、 Y が (C_1 - C_5) アルキルであり、ここにおいて、該 (C_1 - C_5) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素で置換されていてよく；

R^2 が (C_1 - C_4) アルキルまたは (C_3 - C_5) シクロアルキルであり；

R^3 が水素であり；

R^4 が (C_1 - C_4) アルキレン V^1 であり；

ここにおいて、 V^1 は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、該 V^1 置換基は、ハロ、ニトロまたは (C_1 - C_2) アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、該 (C_1 - C_2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を有していてよく；

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、(C_1 - C_6) アルコキシまたは (C_1 - C_6) アルキルであり、該 (C_1 - C_6) アルコキシ置換基または (C_1 - C_6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよいし、または該 (C_1 - C_6) アルコキシ置換基または (C_1 - C_6) アルキル置換基は T で一置換されていてよく；

ここにおいて、T は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、該 T 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C_1 - C_6) アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、該 (C_1 - C_6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；または

R^6 および R^7 が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環である一つの環を形成し；

ここにおいて、 R^6 および R^7 によって形成される該環は、ハロ、(C_1 - C_6) アルキル、ヒドロキシ、(C_1 - C_3) アルコキシまたはオキソで独立して一または二置換されていてよく、該 (C_1 - C_6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；そして

R^5 および R^8 が H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 30】

X が O - Y であり、ここにおいて、 Y が (C_1 - C_3) アルキルであり、ここにおいて、該 (C_1 - C_3) アルキル置換基は 1 ~ 7 個のフッ素を有していてよく；

R^2 が (C_1 - C_3) アルキルまたは (C_3 - C_5) シクロアルキルであり；

R^4 がメチレン V^1 であり；

ここにおいて、 V^1 は、1 個または 2 個の窒素を有していてよい完全不飽和 6 員環であり；

ここにおいて、該 V^1 置換基は、ハロ、ニトロまたは (C_1 - C_2) アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、該 (C_1 - C_2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を有していてよく；

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、H、ハロ、T、(C_1 - C_3) アルコキシまたは (C_1 - C_3) アルキルであり、該 (C_1 - C_3) アルコキシ置換基または (C_1 - C_3) アルキル置換基は 1 ~ 7 個のフッ素を有していてよく；または

R^6 および R^7 が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環である一つの環を形成し；そして

10

20

30

40

50

R^5 および R^8 が H である、請求項 2 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3 1】

前記化合物が、

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル；

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル；

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 10

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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； 20

[2 S , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - シクロプロピル - 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； または

[2 S , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - シクロプロピル - 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 30

である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3 2】

[2 R , 4 S] 4 - 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；

[2 R , 4 S] 4 - 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；

[2 R , 4 S] 4 - 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；

[2 R , 4 S] 4 - アミノ - 2 - エチル - 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； 40

[2 R , 4 S] 4 - アミノ - 2 - エチル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - アミノ - 2 - エチル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 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； 50

および該化合物の薬学的性質。

的に許容しうる塩

から成る群より選択される化合物。

【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（C E T P）阻害剤、このような阻害剤を含有する医薬組成物、およびヒトを含めた若干の哺乳動物（すなわち、血漿中にC E T Pを有する動物）における、高密度リポタンパク質（H D L）-コレステロールを含めた若干の血漿脂質レベルを増加させるおよび低密度リポタンパク質（L D L）-コレステロールおよびトリグリセリドのような他の若干の血漿脂質レベルを低下させるための、したがって、アテローム性動脈硬化症および心臓血管疾患のような低レベルのH D Lコレステロールおよび/または高レベルのL D L-コレステロールおよびトリグリセリドによって影響を受ける疾患を治療するためのこのような阻害剤の使用に関する。

10

【0002】

アテローム性動脈硬化症およびその関連した冠状動脈疾患（C A D）は、産業化社会における死亡率の主要原因である。二次的危険因子（喫煙、肥満、運動不足）を改める努力、および食生活改善および薬物療法を用いた異常脂肪血症の治療にもかかわらず、冠状動脈性心疾患（C H D）は、依然として、米国における最も一般的な死亡原因であり、心臓血管疾患は全死因の44%を示し、アテローム性動脈硬化症の冠状動脈性心疾患に関係した死因の53%を示している。

20

【0003】

この状態が発生する危険は、若干の血漿脂質レベルと強く相関することが分かっている。高L D L-Cは、最も理解されている形の異常脂肪血症であるが、それは、脂質に関連したC H Dへの唯一の有意の誘因では決してない。低H D L-Cもまた、C H Dに関して知られている危険因子である（G o r d o n , D . J . ら , “H i g h - d e n s i t y L i p o p r o t e i n C h o l e s t e r o l a n d C a r d i o v a s c u l a r D i s e a s e ” , C i r c u l a t i o n , (1 9 8 9) , 7 9 : 8 - 1 5 ）。

【0004】

高L D L-コレステロールおよびトリグリセリドレベルは、心臓血管疾患を発症する危険と正に相関するが、高レベルのH D L-コレステロールは負に相関する。したがって、異常脂肪血症は、C H Dの単一の危険プロフィールではないが、一つまたはそれ以上の脂質異常から成りうる。

30

【0005】

これら疾患依存因子の血漿レベルを調節する多数の因子の中で、コレステロールエステル輸送タンパク質（C E T P）活性は、3種類全部に影響を与える。ヒトを含めた多数の動物種で見出されるこの70,000ダルトン血漿糖タンパク質の役割は、高密度リポタンパク質（H D L）、低密度リポタンパク質（L D L）、超低密度リポタンパク質（V L D L）およびキロミクロンを含めたリポタンパク質粒子間で、コレステロールエステルおよびトリグリセリドを輸送することである。C E T P活性の最終的な結果は、H D Lコレステロールの低下およびL D Lコレステロールの増加である。リポタンパク質プロフィールについてのこの作用は、特に、脂質プロフィールがC H Dへの増加した危険をもたらす対象において、前アテローム発生性であると考えられる。

40

【0006】

完全に納得のいくH D L增加療法は存在しない。ナイアシンは、H D Lを有意に増加させることができるが、コンプライアンスを低下させる重大な耐性問題を有する。フィブレート（f i b r a t e s ）およびH M G C o A レダクターゼインヒビターは、H D L-Cを僅かしか上昇させない（約10~12%）。結果として、血漿H D Lレベルを有意に増加させ、それによってアテローム性動脈硬化症の進行を逆転させるまたは遅らせることができる充分に耐性の物質へのまだ検討されていない医学的要求がかなり存在する。

【0007】

50

したがって、いろいろな抗アテローム性動脈硬化症療法はあるが、当該技術分野において、別の療法が引き続き要求され且つ探究されている。

E P 0 8 1 8 4 4 8 (9 7 0 6 2 4) 号には、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若干の 5 , 6 , 7 , 8 置換テトラヒドロキノリンおよび類似体の製造が開示されている。

【 0 0 0 8 】

米国特許第 5 , 2 3 1 , 1 0 2 号には、N - メチル - D - アスパラギン酸 (N M D A) リポーターの特異的アンタゴニストであり、したがって、神経変性疾患の治療および / または予防において有用である、2 位に酸性基 (または in vivo でそれに変換可能な基) を有する 4 - 置換 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンのクラスが開示されている。

【 0 0 0 9 】

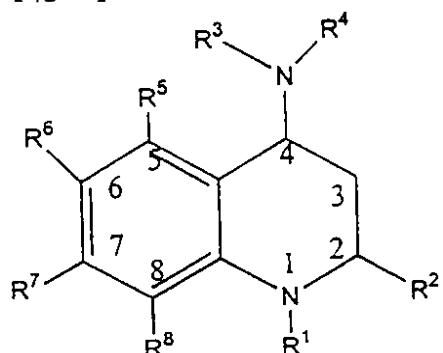
米国特許第 5 , 2 8 8 , 7 2 5 号には、ピロロキノリンプラジキニンアンタゴニストが開示されている。

発明の要旨

本発明は、式 I

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



式 I

【 0 0 1 1 】

(式中、 R¹ は、 Y 、 W - X または W - Y であり ;

ここにおいて、 W は、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり ;

X は、 - O - Y 、 - S - Y 、 - N (H) - Y または - N - (Y)₂ であり ;

Y は、それぞれの場合に独立して、 Z 、または完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の 1 ~ 10 員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、そしてその炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、その炭素はオキソで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そしてその炭素鎖は Z で一置換されていてよく ;

Z は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 8 員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環から成る二環式環であり ;

ここにおいて、その Z 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで独立して一、二または三置換

10

20

30

40

50

されていてよく、ここにおいて、その($C_1 - C_6$)アルキル置換基は、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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、その($C_1 - C_6$)アルキル置換基は、1~9個のフッ素で置換されていてもよく；
 R²は、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の1~6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、それら炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はオキソで一置換されていてよく、その炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく；またはそのR²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~7員環であり、ここにおいて、そのR²環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって結合しててよく；

ここにおいて、そのR²環は、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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その($C_1 - C_6$)アルキル置換基は、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、オキソまたは($C_1 - C_6$)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく；

R³は、水素またはQであり；

ここにおいて、Qは、完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の1~6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より選択される1個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、そしてその炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、その炭素はオキソで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そしてその炭素鎖はVで一置換されていてよく；

ここにおいて、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~8員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環から成る二環式環であり；

ここにおいて、そのV置換基は、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-N-またはジ-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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、その($C_1 - C_6$)アルキル置換基または($C_2 - C_6$)アルケニル置換基は、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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、それら($C_1 - C_6$)アルキル置換基または($C_2 - C_6$)アルケニル置換基は、1~9個のフッ素で置換されていてもよく；

R⁴は、シアノ、ホルミル、W¹Q¹、W¹V¹、($C_1 - C_4$)アルキレンV¹またはV²であり；

ここにおいて、W¹は、カルボニル、チオカルボニル、SOまたはSO₂であり；

Q¹は、完全飽和、部分不飽和または完全不飽和の1~6員直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、それら炭素は、酸素、硫黄および窒素より選択される1個のヘテロ原

10

20

30

40

50

子で置き換えられていてよく、そしてその炭素はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、その炭素はオキソで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そしてその炭素鎖はV¹で一置換されていてよく；V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環から成る二環式環であり；ここにおいて、そのV¹置換基は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、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-N-またはジ-N,N-(C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁ - C₆)アルキル置換基はオキソで一置換されていてよく、その(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1～9個のフッ素で置換されていてよく；

V²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5～7員環であり；

ここにおいて、そのV²置換基は、ハロ、(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₂)アルコキシ、ヒドロキシまたはオキソで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁ - C₂)アルキルは、1～5個のフッ素を有していてよく；

R⁴は、C⁴窒素に直接結合したオキシカルボニルを含むことはなく；

R³はVを含有すべきであるかまたはR⁴がV¹を含有すべきであり；そして

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、結合、ニトロまたはハロであり、ここにおいて、その結合は、T、または部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁ - C₁₂)直鎖または分岐状炭素鎖で置換され、ここにおいて、炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子で置き換えられていてよく、それら炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はヒドロキシで一置換されていてよく、その炭素はオキソで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく、そしてその炭素鎖はTで一置換されていてよく；

ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～12員環、または窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有していてよい、独立して得られる2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環から成る二環式環であり；

ここにおいて、そのT置換基は、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、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-またはジ-N,N-(C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁ - C₆)アルキル置換基は、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-N-またはジ-N,N-(C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、その(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1～9個のフッ素を有していてよく；

R⁵およびR⁶、またはR⁶およびR⁷、および/またはR⁷およびR⁸は、一緒になつていてよく、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の4～8員環である少なくとも一つの環を形成することがあり；

ここにおいて、R⁵およびR⁶、またはR⁶およびR⁷、および/またはR⁷およびR⁸によって形成されるそれら環は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₄)アルキルスルホニル、(C₂ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、(

10

20

30

40

50

$C_1 - C_4$) 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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$) アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その($C_1 - C_6$) アルキル置換基は、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-N-またはジ-N,N-($C_1 - C_6$) アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、その($C_1 - C_6$) アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよい)

を有する化合物、それらのプロドラッグ、またはそれら化合物またはそれらプロドラッグの薬学的に許容しうる塩に関する。 10

【0012】

A群と称される好ましい群の化合物には、

C^2 置換基が あり；

C^4 窒素が あり；

R^1 が $W - X$ であり；

W が、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；

X が、-O-Y-、S-Y-、N(H)-Y-または-N-(Y)₂-であり；

Yが、それぞれの場合に独立して、 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、その($C_1 - C_4$) アルキルは、ヒドロキシまたは1~9個のフッ素を有していてよいし、またはその($C_1 - C_4$) アルキルはZで一置換されていてよく； 20

ここにおいて、Zは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；

ここにおいて、そのZ置換基は、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、オキソまたは $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、その($C_1 - C_4$) アルキルは、1~9個のフッ素で置換されていてよく；

R^2 が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の($C_1 - C_4$) 直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、それら炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく；またはその R^2 は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~5員環であり； 30

ここにおいて、その R^2 環は、ハロ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、アミノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルオキシカルボニルまたはカルボキシで独立して一、二または三置換されていてよく；

R^3 が $Q - V$ であり、ここにおいて、Qは $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり； 40

ここにおいて、そのV環は、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、その($C_1 - C_6$) アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；

R^4 が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、そのカルボニル残基は、 V^1 または $(C_1 - C_2)$ アルキルで一置換されていてよく、そのカルバモイル残基は、 V^1 または $(C_1 - C_2)$ アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、その($C_1 - C_2$) アルキルは、 V^1 でまたは1~5個のフッ素を有していてよいその($C_1 - C_2$) アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、 V^1 は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ 50

原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3～6員環であり；ここにおいて、そのV¹置換基は、ハロ、ニトロまたは(C₁-C₂)アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、その(C₁-C₂)アルキルは、1～5個のフッ素を有していてよく；

R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、水素、ハロ、T、(C₁-C₆)アルコキシまたは(C₁-C₆)アルキルであり、その(C₁-C₆)アルコキシ置換基または(C₁-C₆)アルキル置換基は1～9個のフッ素を有していてよいし、またはその(C₁-C₆)アルコキシ置換基または(C₁-C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5～6員環であり；

ここにおいて、そのT置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-またはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁-C₆)アルキル置換基は、1～9個のフッ素を有していてよく；または

R⁶およびR⁷が一緒にになって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の5員または6員環である一つの環を形成し；

R⁵およびR⁸がHである、上に示される式Iを有する化合物；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0013】

B群と称される、A群の化合物の中で好ましい群の化合物には、

Wがカルボニルであり；

XがO-Yであり、ここにおいて、Yが(C₁-C₄)アルキルであり、ここにおいて、その(C₁-C₄)アルキル置換基は、ヒドロキシまたは1～9個のフッ素を有していてよく；

R²が、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₂)アルキルオキシメチレンまたは(C₃-C₅)シクロアルキルであり；

Qが(C₁-C₄)アルキルであり、Vが、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

ここにおいて、そのV環は、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁-C₆)アルキル置換基は1～9個のフッ素を有していてよく；

R⁴が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、そのカルボニルまたはカルバモイルは、水素または(C₁-C₂)アルキルで一置換されていてよく；

R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₃)アルコキシまたは(C₁-C₆)アルキルであり、その(C₁-C₃)アルコキシは1～7個のフッ素を有していてよく、その(C₁-C₆)アルキルは1～9個のフッ素を有していてよい化合物；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0014】

C群と称される、B群の化合物の中で好ましい群の化合物には、

Qがメチルであり、Vがフェニルまたはピリジニルであり；

ここにおいて、そのV環は、ハロ、ニトロまたは(C₁-C₂)アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁-C₂)アルキルは1～5個のフッ素を有していてよい化合物；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0015】

式Iの特に好ましい化合物は、

[2S,4S]4-[(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - キノリン -

10

20

30

40

50

1 - カルボン酸イソプロピルエステル；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

- 2 - シクロプロピル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - エチル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - キノリン - 1 - カ

ルボン酸エチルエステル化合物；および

それら化合物の薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 1 6 】

式 I の他の特に好ましい化合物は、

[2 S , 4 S] 4 - [1 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ウレイド] -

2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - エチル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - メトキシメチル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

- 2 - エチル - 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化合物；および

それら化合物の薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 1 7 】

式 I の他の特に好ましい化合物は、

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

- 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；

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - アミノ]

] - 2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

- 2 - エチル - 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；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

- 2 - シクロプロピル - 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；

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - ホルミルアミノ]

10

20

30

40

50

- 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；

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル化合物；および
それら化合物の薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 1 8 】

C 群の化合物の範囲内の特に好ましい化合物は、

a . Y がイソプロピルであり；

R ² がシクロプロピルであり；

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 がホルミルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

b . Y が n - プロピルであり；

R ² がシクロプロピルであり；

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 がホルミルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

c . Y が t e r t - プチルであり；

R ² がシクロプロピルであり；

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 がアセチルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

d . Y がイソプロピルであり；

R ² 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 がアセチルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

e . Y がエチルであり；

R ² がメチルであり；

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 がアセチルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

f . Y がイソプロピルであり；

R ² がシクロプロピルであり；

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 がカルバモイルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

g . Y がエチルであり；

R ² 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 がアセチルであり；

R ⁶ がトリフルオロメチルであり；そして

R ⁷ が H である；

10

20

30

40

50

h . Y がイソプロピルであり ;
 R² がメトキシメチルであり ;
 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 がアセチルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 i . Y が n - プロピルであり ;
 R² がシクロプロピルであり ;
 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 がアセチルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 j . Y がエチルであり ;
 R² がシクロプロピルであり ;
 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 がアセチルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 k . Y がイソプロピルであり ;
 R² 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 がホルミルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 l . Y がエチルであり ;
 R² がメチルであり ;
 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 がホルミルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 m . Y がイソプロピルであり ;
 R² がシクロプロピルであり ;
 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 がアセチルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 n . Y がエチルであり ;
 R² 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 がホルミルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 o . Y がエチルであり ;
 R² がシクロプロピルであり ;
 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 がホルミルであり ;
 R⁶ がトリフルオロメチルであり ; そして
 R⁷ が H である ;
 p . Y がイソプロピルであり ;
 R² がメチルであり ;

10

20

30

40

50

R³ が 3,5 - ピストリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R⁴ が ホルミルであり；

R⁶ が トリフルオロメチルであり；そして

R⁷ が H である；および

q . Y が イソプロピルであり；

R² が メチルであり；

R³ が 3,5 - ピストリフルオロメチルフェニルメチルであり；

R⁴ が アセチルであり；

R⁶ が トリフルオロメチルであり；そして

R⁷ が H である化合物；およびそれら化合物の薬学的に許容しうる塩である。 10

【0019】

D 群と称される好ましい群の化合物には、

C² 置換基が であり；

C⁴ 窒素が であり；

R¹ が W - Y であり；

W が、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；

Y が (C₁ - C₆) アルキルであり、その (C₁ - C₆) アルキルは 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよいし、またはその (C₁ - C₆) アルキルは Z で一置換されていてよく；

ここにおいて、Z は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり； 20

ここにおいて、その Z 置換基は、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、オキソまたは(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、その (C₁ - C₄) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素で置換されていてよく；

R² が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の (C₁ - C₄) 直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、それら炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく；またはその R² は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 5 員環であり； 30

R³ が Q - V であり、ここにおいて、Q は (C₁ - C₄) アルキルであり、V は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環であり；

ここにおいて、その V 環は、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、その (C₁ - C₆) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；

R⁴ が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、そのカルボニル残基は、V¹ または (C₁ - C₂) アルキルで一置換されていてよく、そのカルバモイル残基は、V¹ または (C₁ - C₂) アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、その (C₁ - C₂) アルキルは、V¹ でまたは 1 ~ 5 個のフッ素を有していてよいその (C₁ - C₂) アルキルで一置換されていてよく； 40

ここにおいて、V¹ は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、その V¹ 置換基は、ハロ、ニトロまたは (C₁ - C₂) アルキルで独立して一、二または三置換されていてよく、その (C₁ - C₂) アルキル置換基は、1 ~ 5 個のフッ素を有していてよく；

R⁶ および R⁷ が、それぞれ独立して、水素、ハロ、T、(C₁ - C₆) アルコキシまた 50

は(C₁ - C₆)アルキルであり、その(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基は1~9個のフッ素を有していてよいし、またはその(C₁ - C₆)アルコキシ置換基または(C₁ - C₆)アルキル置換基はTで一置換されていてよく；ここにおいて、Tは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~6員環であり；

ここにおいて、そのT置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-またはジ-N,N-(C₁ - C₆)アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；または

R⁶およびR⁷が一緒になって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の5員または6員環である一つの環を形成し；

R⁵およびR⁸がHである、上に示される式Iを有する化合物；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0020】

E群と称される好ましい群の化合物には、

C²置換基があり；

C⁴窒素があり；

R¹がW-Zであり；

Wが、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニルであり；

Zが、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；

ここにおいて、そのZ置換基は、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、オキソまたは(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニルで独立して一、二または三置換されていてよく、その(C₁ - C₄)アルキル置換基は、1~9個のフッ素で置換されていてよく；

R²が、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の(C₁ - C₄)直鎖または分岐状炭素鎖であり、ここにおいて、連結している炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個ヘテロ原子で置き換えられていてよく、ここにおいて、それら炭素原子はハロで独立して一、二または三置換されていてよく、その炭素はオキソまたはヒドロキシで一置換されていてよく、その硫黄はオキソで一または二置換されていてよく、その窒素はオキソで一または二置換されていてよく；またはそのR²は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~5員環であり；

R³がQ-Vであり、ここにおいて、Qは(C₁ - C₄)アルキルであり、Vは、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環であり；

ここにおいて、そのV環は、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノまたはオキソで独立して一、二、三または四置換されていてよく、ここにおいて、その(C₁ - C₆)アルキル置換基は、1~9個のフッ素を有していてよく；

R⁴が、カルボニルまたはカルバモイルであり、ここにおいて、そのカルボニル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく、そのカルバモイル残基は、V¹または(C₁ - C₂)アルキルで独立して一または二置換されていてよく、どちらの場合も、その(C₁ - C₂)アルキルは、V¹でまたは1~5個のフッ素を有していてよいその(C₁ - C₂)アルキルで一置換されていてよく；

ここにおいて、V¹は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の3~6員環であり；

ここにおいて、そのV¹置換基は、ハロ、(C₁ - C₂)アルキルまたはニトロで独立し 50

て一、二または三置換されていてよく、その (C₁ - C₂) アルキル置換基は、1 ~ 5 個のフッ素を有していてよく；

R⁶ および R⁷ が、それぞれ独立して、水素、ハロ、T、(C₁ - C₆) アルコキシまたは(C₁ - C₆) アルキルであり、その (C₁ - C₆) アルコキシ置換基または (C₁ - C₆) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を有していてよいし、またはその (C₁ - C₆) アルコキシ置換基または (C₁ - C₆) アルキル置換基は T で一置換されていてよく；ここにおいて、T は、酸素、硫黄および窒素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここにおいて、その T 置換基は、ハロ、(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、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノ - N - またはジ - N, N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで独立して一、二または三置換されていてよく、ここにおいて、その (C₁ - C₆) アルキル置換基は、1 ~ 9 個のフッ素を有していてよく；または

R⁶ および R⁷ が一緒にになって、窒素、硫黄および酸素より独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有していてよい部分飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環である一つの環を形成し；

R⁵ および R⁸ が H である、上に示される式 I を有する化合物；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0021】

好みしい化合物群 (F 群と呼ぶ) は、上記に示した式 I を有する化合物、

20

[式中、C₂ 置換基はベータであり；

C₄ 窒素はベータであり；

R₁ は Y であり；

ここで、Y は (C₁ ~ C₈) アルキルであり、該 (C₁ ~ C₈) アルキルは 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有するかまたは該 (C₁ ~ C₈) アルキルは Z で所望により一置換されており；

ここで、Z は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 Z 置換基は、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、または (C₁ ~ C₆) アルキルオキシカルボニルで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記 (C₁ ~ C₄) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素で所望により置換されており；

R₂ は部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の (C₁ ~ C₄) 直鎖または枝分れ炭素鎖であり、ここで、この炭素は、連結炭素以外は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 個のヘテロ原子で所望により置換されてよく、ここで、前記炭素原子は、独立して、ハロで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記炭素はオキソまたはヒドロキシで所望により一置換されており、前記硫黄はオキソで所望により一置換または二置換されており、前記窒素はオキソで所望により一置換または二置換されており；または、

前記 R₂ は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 5 員環であり；

40

R₃ は Q - V であり、ここで、Q は (C₁ ~ C₄) アルキルであり、V は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 5 または 6 員環であり；

ここで、前記 V 環は、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、シアノまたはオキソで所望により一置換、二置換、三置換または四置換されており、ここで、前記 (C₁ ~ C₆) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有し；

R₄ はカルボニルまたはカルバモイルであり、ここで、前記カルボニル部分は V₁ または (C₁ ~ C₂) アルキルで所望により一置換されており、前記カルバモイル部分は、独立

50

して、V 1 または (C 1 ~ C 2) アルキルで所望により一置換または二置換されており、両方の場合に、前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは V 1 で所望により一置換されるかまたは前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を所望により有し；

ここで、V 1 は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 V 1 置換基は、独立して、ハロ、(C 1 ~ C 2) アルキルまたはニトロで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記 (C 1 ~ C 2) アルキル置換基は 1 ~ 5 個のフッ素を所望により有し；

R 6 及び R 7 は各々独立して、水素、ハロ、T、(C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキルであり、該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有するかまたは該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は T で所望により一置換されており；

ここで、T は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 T 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C 1 ~ C 6) アルキルアミノで所望により一置換、二置換または三置換されており、ここで、前記 (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有し；または、

ここで、R 6 及び R 7 は一緒になって、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全不飽和の 5 または 6 員環である 1 つの環を形成し；

R 5 及び R 8 は H である。]

及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【 0 0 2 2 】

好ましい化合物群 (G 群と呼ぶ) は、上記に示した式 I を有する化合物、

[式中、C 2 置換基はベータであり；

C 4 窒素はベータであり；

R 1 は Z であり；

ここで、Z は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 Z 置換基は、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、または (C 1 ~ C 6) アルキルオキシカルボニルで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記 (C 1 ~ C 4) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素で所望により置換されており；

R 2 は部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の (C 1 ~ C 4) 直鎖または枝分れ炭素鎖であり、ここで、この炭素は、連結炭素以外は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 個のヘテロ原子で所望により置換されてよく、ここで、前記炭素原子は、独立して、ハロで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記炭素はオキソまたはヒドロキシで所望により一置換されており、前記硫黄はオキソで所望により一置換または二置換されており、前記窒素はオキソで所望により一置換または二置換されており；または、前記 R 2 は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 5 員環であり；

R 3 は Q - V であり、ここで、Q は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、V は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 5 または 6 員環であり；

ここで、前記 V 環は、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、シアノまたはオキソで所望により一置換、二置換、三置換または四置換されており、ここで、前記 (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は、独立して、(C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 4) アルキルチオで所望により一置換、二置換ま

10

20

40

50

たは三置換されるかまたは前記 (C 1 ~ C 6) アルキルは 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有し；

R 4 はカルボニルまたはカルバモイルであり、ここで、前記カルボニル部分は V 1 または (C 1 ~ C 2) アルキルで所望により一置換されており、前記カルバモイル部分は、独立して、V 1 または (C 1 ~ C 2) アルキルで所望により一置換または二置換されており、両方の場合に、前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは V 1 で所望により一置換されるかまたは前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を所望により有し；

ここで、V 1 は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 V 1 置換基は、独立して、ハロ、(C 1 ~ C 2) アルキルまたはニトロで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を所望により有し；

R 6 及び R 7 は各々独立して、水素、ハロ、T、(C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキルであり、該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有するかまたは該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は T で所望により一置換されており；

ここで、T は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 T 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C 1 ~ C 6) アルキルアミノで所望により一置換、二置換または三置換されており、ここで、前記 (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有し；または、

ここで、R 6 及び R 7 は一緒になって、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全不飽和の 5 または 6 員環である 1 つの環を形成し；

R 5 及び R 8 は H である。]

及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0023】

好ましい化合物群 (H 群と呼ぶ) は、上記に示した式 I を有する化合物、

[式中、W はカルボニルであり；

X は O - Y であり、ここで、Y は (C 1 ~ C 5) アルキルであり、ここで、該 (C 1 ~ C 5) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素で所望により置換されており；

R 2 は (C 1 ~ C 4) アルキルまたは (C 3 ~ C 5) シクロアルキルであり；

R 3 は水素であり；

R 4 は (C 1 ~ C 4) アルキレン V 1 であり；

ここで、V 1 は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 3 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 V 1 置換基は、独立して、ハロ、ニトロまたは (C 1 ~ C 2) アルキルで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記 (C 1 ~ C 2) アルキルは 1 ~ 5 個のフッ素を所望により有し；

R 6 及び R 7 は各々独立して、水素、ハロ、T、(C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキルであり、該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は 1 ~ 9 個のフッ素を所望により有するかまたは該 (C 1 ~ C 6) アルコキシまたは (C 1 ~ C 6) アルキル置換基は T で所望により一置換されており；ここで、T は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の 5 ~ 6 員環であり；

ここで、前記 T 置換基は、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 - N - またはジ - N , N - (C 1 ~ C 6) 50

アルキルアミノで所望により一置換、二置換または三置換されており、ここで、前記（C 1～C 6）アルキル置換基は1～9個のフッ素を所望により有し；または、ここで、R 6及びR 7は一緒になって、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全不飽和の5または6員環である1つの環を形成し；ここで、R 6及びR 7によって形成された前記環は、独立して、ハロ、（C 1～C 6）アルキル、ヒドロキシ、（C 1～C 6）アルコキシまたはオキソで所望により一置換または二置換されており、ここで、前記（C 1～C 6）アルキル置換基は1～9個のフッ素を所望により有し；

R 5及びR 8はHである。】

及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

10

【0024】

H群の化合物のうち好ましい化合物群（I群と呼ぶ）は、以下で表される化合物、
[式中、XはO-Yであり、ここで、Yは（C 1～C 3）アルキルであり、ここで、該（C 1～C 3）アルキル置換基は1～7個のフッ素を所望により有し；
R 2は（C 1～C 3）アルキルまたは（C 3～C 5）シクロアルキルであり；
R 4はメチレンV 1であり；

ここで、V 1は、1または2個の窒素を所望により有する、完全不飽和の6員環であり；
ここで、前記V 1置換基は、独立して、ハロ、ニトロまたは（C 1～C 2）アルキルで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記（C 1～C 2）アルキルは1～5個のフッ素を所望により有し；

20

R 6及びR 7は各々独立して、水素、ハロ、（C 1～C 3）アルコキシまたは（C 1～C 3）アルキルであり、該（C 1～C 3）アルコキシまたは（C 1～C 3）アルキル置換基は1～7個のフッ素を所望により有し；または、

ここで、R 6及びR 7は一緒になって、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を所望により有する、部分飽和かまたは完全不飽和の5または6員環である1つの環を形成し；

R 5及びR 8はHである。】

及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0025】

他の特に好ましい式Iの化合物は以下の化合物である：

30

[2R, 4S] 4 - (3, 5 - ビス - 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 - カルボン酸プロピルエステル；

[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；

[2R, 4S] 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル；

[2R, 4S] 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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；

[2R, 4S] 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - シクロプロピル - 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

50

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-ベンジルアミノ)-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；

[2R,4S]4-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-2-シクロプロピル-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；

及び該化合物の薬学的に許容可能な塩。

【0026】

また請求するのは以下の化合物である：

[2R,4S]4-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-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-カルボン酸プロピルエステル；

[2R,4S]4-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；

[2R,4S]4-アミノ-2-エチル-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-アミノ-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；

[2R,4S]4-アミノ-2-エチル-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；

[2R,4S]4-アミノ-2-シクロプロピル-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-アミノ-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；

[2R,4S]4-アミノ-2-シクロプロピル-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；

及び該化合物の薬学的に許容可能な塩。

【0027】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトの男女を含む）において、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、脂質代謝異常、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、心臓性虚血、発作、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成再狭窄、高血圧、糖尿病の血管合併症、肥満症またはエンドトキシン血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、脂質代謝異常、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、心臓性虚血、発作、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成再狭窄、高血圧症、糖尿病の血管合併症、肥満症またはエンドトキシン血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0028】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）においてアテローム性動脈硬化症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、アテローム性動脈硬化症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0029】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において末梢血管疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、末梢血管疾患治療量の式Iの化合物、

10

20

30

40

50

そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0030】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において脂質代謝異常を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、脂質代謝異常治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0031】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において高ベータリポタンパク血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、高ベータリポタンパク血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。 10

【0032】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において低アルファリポタンパク血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、低アルファリポタンパク血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0033】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において高コレステロール血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、高コレステロール血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。 20

【0034】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において高トリグリセリド血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、高トリグリセリド血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0035】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において家族性高コレステロール血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、家族性高コレステロール血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。 30

【0036】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において心臓血管障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、心臓血管障害治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0037】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）においてアンギナを治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、アンギナ治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。 40

【0038】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において虚血を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、虚血治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0039】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において心臓性虚血を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、心臓性虚血治療量の式Iの化合物、その 50

プロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0040】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において発作を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、発作治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0041】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において心筋梗塞を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、心筋梗塞治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

10

【0042】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において再灌流障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、再灌流障害治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

20

【0043】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において血管形成再狭窄を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、血管形成再狭窄治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

20

【0044】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において高血圧症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、高血圧症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0045】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において糖尿病の血管合併症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、糖尿病の血管合併症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

30

【0046】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）において肥満症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、肥満症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

【0047】

本発明のさらに別の態様は、哺乳類（ヒトを含む）においてエンドトキシン血症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、エンドトキシン血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法を目的とする。

40

【0048】

好みい用量は、約0.001~100mg/kg/日の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩である。特に好みい用量は、約0.01~10mg/kg/日の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩である。

【0049】

本発明はまた、治療上有効な量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医

50

薬組成物をも目的とする。

【0050】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、脂質代謝異常、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、心臓性虚血、発作、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成再狭窄、高血圧症、糖尿病の血管合併症、肥満症またはエンドトキシン血症を治療するための医薬組成物であって、治療上有効な量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

10

【0051】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）においてアテローム性動脈硬化症を治療するための医薬組成物であって、アテローム性動脈硬化症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【0052】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において末梢血管疾患を治療するための医薬組成物であって、末梢血管疾患治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

20

【0053】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において脂質代謝異常を治療するための医薬組成物であって、脂質代謝異常治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【0054】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において高ベータリポタンパク血症を治療するための医薬組成物であって、高ベータリポタンパク血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

30

【0055】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において低アルファリポタンパク血症を治療するための医薬組成物であって、低アルファリポタンパク血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【0056】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において高コレステロール血症を治療するための医薬組成物であって、高コレステロール血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

40

【0057】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において高トリグリセリド血症を治療するための医薬組成物であって、高トリグリセリド血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【0058】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において家族性高コレステロール血症を治療するための医薬組成物であって、家族性高コレステロール血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

50

【 0 0 5 9 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）においてアンギナを治療するための医薬組成物であって、アンギナ治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において虚血を治療するための医薬組成物であって、虚血治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

10

【 0 0 6 1 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において心臓性虚血を治療するための医薬組成物であって、心臓性虚血治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【 0 0 6 2 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において発作を治療するための医薬組成物であって、発作治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

20

【 0 0 6 3 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において心筋梗塞を治療するための医薬組成物であって、心筋梗塞治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【 0 0 6 4 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において再灌流障害を治療するための医薬組成物であって、再灌流障害治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

30

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において血管形成再狭窄を治療するための医薬組成物であって、血管形成再狭窄治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において高血圧症を治療するための医薬組成物であって、高血圧症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

40

【 0 0 6 7 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において糖尿病の血管合併症を治療するための医薬組成物であって、糖尿病の血管合併症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）において肥満症を治療するための医薬組成物であって、肥満症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

50

【0069】

本発明はまた、哺乳類（ヒトを含む）においてエンドトキシン血症を治療するための医薬組成物であって、エンドトキシン血症治療量の式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物をも目的とする。

【0070】

本発明はまた、

式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩である第1の化合物；

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（MTP）/apoB分泌阻害剤、PPAR活性化剤、胆汁酸再取込み阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブレーント、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤または胆汁酸封鎖剤である第2の化合物；及び／または所望により、

薬剤用キャリア；

を含む治療上有効な量の組成物を含む、医薬組合せ組成物をも目的とする。

【0071】

第2の化合物のうち好ましいものは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤及びMTP/apoB分泌阻害剤である。

特に好ましいHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンまたはリバスタチンである。

【0072】

本発明の別の態様は、哺乳類においてアテローム性動脈硬化症を治療する方法であって、アテローム性動脈硬化症を罹患している哺乳類に、

式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩である第1の化合物と；

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、MTP/apoB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、フィブレーント、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤または胆汁酸封鎖剤である第2の化合物と；

を投与することを含む方法であり、ここで、第1の化合物及び第2の化合物の量は治療効果を生じる量である。

【0073】

上記方法の好ましい態様は、第2の化合物がHMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはMTP/apoB分泌阻害剤であるものである。

上記方法の特に好ましい態様は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤がロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンまたはリバスタチンであるものである。

【0074】

本発明のさらに別の態様は、

a. 第1の単位剤形の、式Iの化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩である第1の化合物、及び薬学的に許容可能なキャリア；

b. 第2の単位剤形の、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、MTP/apoB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、フィブレーント、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤または胆汁酸封鎖剤である第2の化合物、及び薬学的に許容可能なキャリア；並びに、

c. 前記第1の単位剤形と前記第2の単位剤とを収容する手段；

を含むキットであり、ここで、第1の化合物及び第2の化合物の量は治療効果を生じる量である。

【0075】

10

20

30

40

50

好ましい第2の化合物は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはMTP/Apo-B分泌阻害剤である。

特に好ましいHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンまたはリバスタチンである。

【0076】

本明細書において使用する哺乳類という用語は、その血漿中にCETPを含む全ての哺乳類、例えばウサギ、並びにサル及びヒト等の靈長類を指すことを意味する。他の特定の哺乳類、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ヒツジ及びウマは、その血漿中にCETPを含まないので、本明細書中には含まれない。

【0077】

本明細書において使用する「治療」という用語は、阻止（例えば予防）及び姑息治療を含む。

「薬学的に許容可能な」とは、キャリア、希釈剤、賦形剤及び／または塩が配合物中の他の成分と共に存できなければならず、かつそのレシピエントに対し有害であってはならないことを意味する。

【0078】

「プロドラッグ」という表現は、薬物前駆物質であって、投与後にインビボで何らかの化学的または生理学的プロセスにより薬物を放出する化合物を表す（例えばプロドラッグが生理学pHになることにより、または酵素作用により、所望の薬物形態に転換される）。

開裂して対応する遊離酸を放出するプロドラッグ、及び式Iの化合物の加水分解性エステルを形成する残基の例には、カルボキシル部分をもち、遊離水素が以下の基で置換されたものが含まれるが、これらに限定されない：(C1～C4)アルキル、(C2～C7)アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子をもつ1-(アルカノイルオキシ)エチル、5～10個の炭素原子をもつ1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、3～6個の炭素原子をもつアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子をもつ1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5～8個の炭素原子をもつ1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3～9個の炭素原子をもつN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子をもつ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-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、ピロリジノまたはモルホリノ(C2～C3)アルキル。

【0079】

以下の節では、本明細書において含まれる一般的な環の説明のために、環の例について説明する。

酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を所望により有する5または6員芳香環の例には、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、ピリジニアジニル、ピリミジニル及びピラジニルが含まれる。

【0080】

酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を所望により有する部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の5～8員環の例には、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が含まれる。さらに5員環の例には以下のものが含まれる：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-ジオキソラニル、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-

10

20

30

40

50

- 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、3 H - 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、5 H - 1 , 2 , 5 - オキサチアゾリル及び1 , 3 - オキサチオリル。

【0081】

さらに6員環の例には以下のものが含まれる：2 H - ピラニル、4 H - 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、4 H - 1 , 2 - オキサジニル、2 H - 1 , 3 - オキサジニル、6 H - 1 , 3 - オキサジニル、6 H - 1 , 2 - オキサジニル、1 , 4 - オキサジニル、2 H - 1 , 2 - オキサジニル、4 H - 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。

【0082】

さらに7員環の例にはアゼピニル、オキセピニル及びチエピニルが含まれる。さらに8員環の例にはシクロオクチル、シクロオクテニル及びシクロオクタジエニルが含まれる。

【0083】

独立して、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を所望により有する、2つの縮合した部分飽和かまたは完全飽和かまたは完全不飽和の5または6員環からなる二環の例には、以下のものが含まれる：インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3 H - インドリル、1 H - 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、1 H - インダゾリル、インドキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ブリニル、4 H - 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、ブテリジニル、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、2 H - 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、2 H - 1 , 3 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジニル、1 H - 2 , 3 - ベンゾオキサジニル、4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1 , 2 - ベンゾオキサジニル及び4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジニル。

【0084】

アルキレンとは、末端の各炭素から水素原子を除いた飽和炭化水素（直鎖または枝分れ鎖）を意味する。そのような基の例（表示した長さが特定の例を包含すると仮定）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。

【0085】

ハロとは、クロロ、ブロモ、ヨードまたはフルオロを意味する。

アルキルとは、直鎖飽和炭化水素または枝分れ鎖飽和炭化水素を意味する。そのようなアルキル基の例（表示した長さが特定の例を包含すると仮定）は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t - 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。

【0086】

アルコキシとは、オキシを介して結合した直鎖飽和アルキルまたは枝分れ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（表示した長さが特定の例を包含すると仮定）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、t - ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、t - ペントキシ、ヘキソキシ

10

20

30

40

50

、イソヘキソキシ、ヘプトキシ及びオクトキシである。

【0087】

本明細書において使用するモノ - N - またはジ - N , N - (C₁ ~ C_x) アルキル . . . という用語は、それがジ - N , N - (C₁ ~ C_x) アルキル . . . (x は整数を表す) である場合は、独立して (C₁ ~ C_x) アルキル部分を表す。

【0088】

「前記炭素は、独立して、ハロで所望により一置換、二置換または三置換されており、前記炭素はヒドロキシで所望により一置換されており、前記炭素はオキソで所望により一置換されており」という句中の「前記炭素」(例えれば請求項 1) という表現は、連結炭素を含めて炭素鎖中の各炭素を指す。

10

【0089】

本明細書において「窒素は . . . オキソで二置換されており」という表現(例えれば請求項 1) は、窒素官能基を構成する末端窒素を指す。

炭素環または複素環部分が、種々の環原子を介して指定の基体に結合するかまたは他の形で連結し、具体的な結合点が示されていない場合、炭素原子または例えば 3 倍の窒素原子などいずれであっても、可能な全ての点を意味することは理解できるはずである。例えば「ピリジル」という用語は 2 - 、 3 - または 4 - ピリジルを意味し、「チエニル」という用語は 2 - または 3 - チエニルを意味し、以下同様である。

【0090】

「薬学的に許容可能な塩」という表現は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シユウ酸塩、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、4 - トルエン - スルホン酸塩(これらに限定されない)などの陰イオンを含む無毒性陰イオン塩類を表す。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、アンモニウムまた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)、ピペラジンまたはトロメタミン(2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - プロパンジオール) (これらに限定されない)などの無毒性陽イオン塩類を表す。

20

【0091】

本明細書において使用する「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様式で出発物質、試薬、中間体または生成物と相互作用しない溶媒またはその混合物を表す。

30

【0092】

「シス」という用語は、互いの及び環平面に関連した 2 つの置換基の配向を表す(両方が「上」または両方が「下」)。同様に、「トランス」という用語は、互いの及び環平面に関連した 2 つの置換基の配向を表す(置換基同士は環を挟んで反対側にある)。

【0093】

及び は、環平面(すなわち紙面)に関連した置換基の配向を表す。 は環平面(すなわち紙面)の上方にあり、 は環平面(すなわち紙面)の下方にある。

40

【0094】

化学の当業者であれば、特定の立体化学的または幾何学的配置にあり、立体異性体及び構造異性体を生じることがある 1 つ以上の原子を、本発明の特定の化合物が含むことは認識できよう。このような異性体及びその混合物は全て本発明に含まれる。本発明の化合物の水和物及び溶媒和物も含まれる。

【0095】

本発明の化合物が放射性標識された形で存在することができ、すなわち、該化合物が、自然界に普通に見られる原子質量または質量番号と異なる原子質量または質量番号を持つ 1 つ以上の原子を含むことがあるのは認識できよう。水素、炭素、リン、フッ素及び塩素の放射性同位体には、それぞれ 3 H 、 14 C 、 32 P 、 35 S 、 18 F 及び 36 Cl が含ま

50

れる。これらの放射性同位体及び／または他の原子の放射性同位体を含む本発明の化合物、そのプロドラッグ、または該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩は、本発明の範囲に含まれる。トリチウム化、すなわち³H、及び炭素-¹⁴、すなわち¹⁴C放射性同位体は、それらの製造の容易さや検出性のため特に好ましい。放射性標識した本発明の式Iの化合物及びそのプロドラッグは、一般に当業者に周知の方法で製造できる。簡便には、それらの放射性標識化合物は、入手しやすい放射性標識試薬を放射性標識していない試薬の代わりに用いて、下記のスキーム及び／または実施例及び製造例に開示する手順を実行することにより製造できる。

【0096】

DTTはジチオトレイトルを意味する。DMSOはジメチルスルホキシドを意味する。 10
EDTAはエチレンジアミン四酢酸を意味する。

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になろう。

【0097】

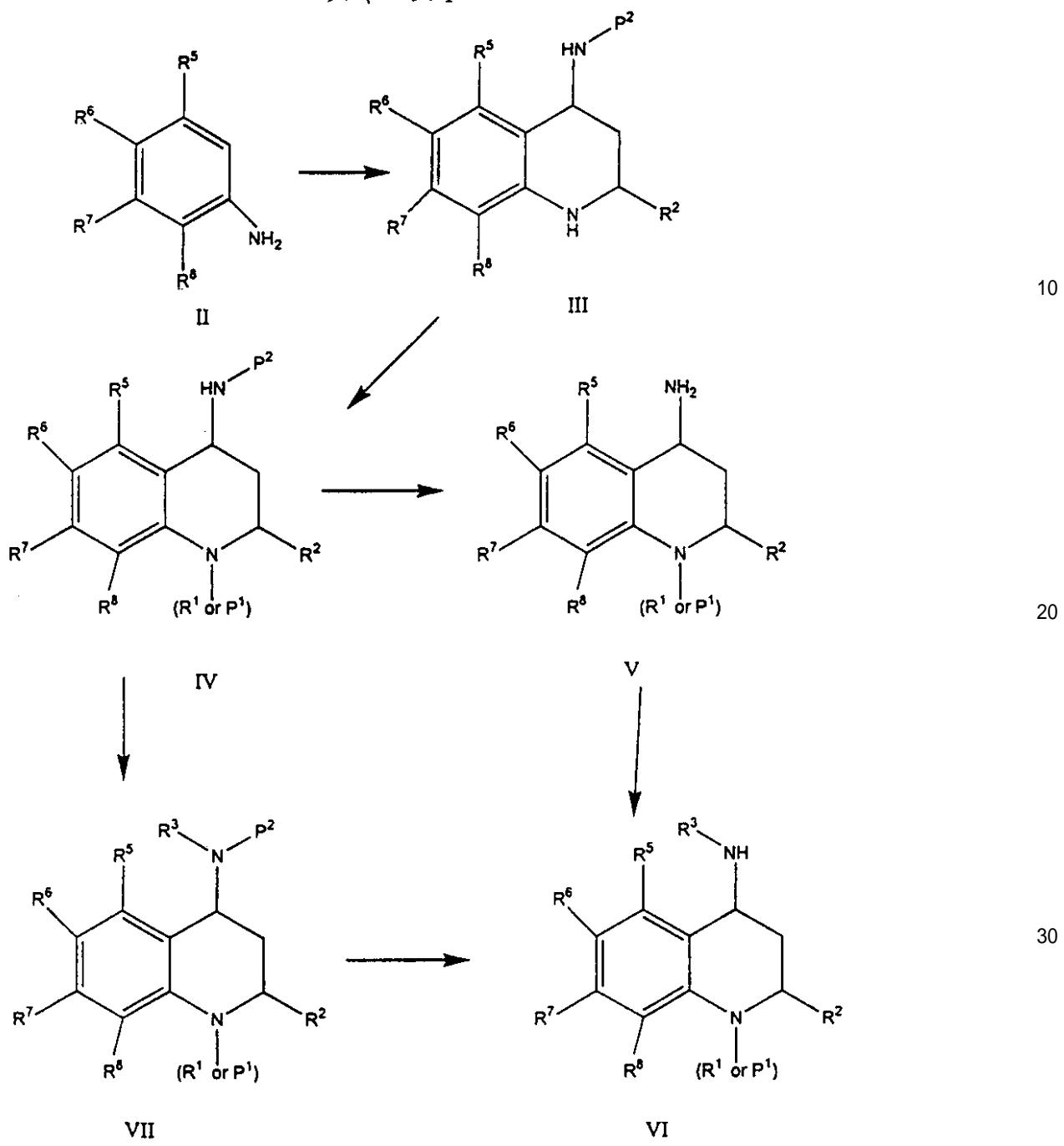
発明の詳細な説明

本発明の化合物は一般に、化学分野で周知の方法に類似の方法を含む方法で、特に本明細書に含まれる説明を考慮して製造できる。本発明の化合物を製造するための特定の方法を、本発明のさらなる特徴として提供し、以下の反応スキームによって示す。他の方法は実施例で説明することがある。

【0098】

【化3】

スキーム I

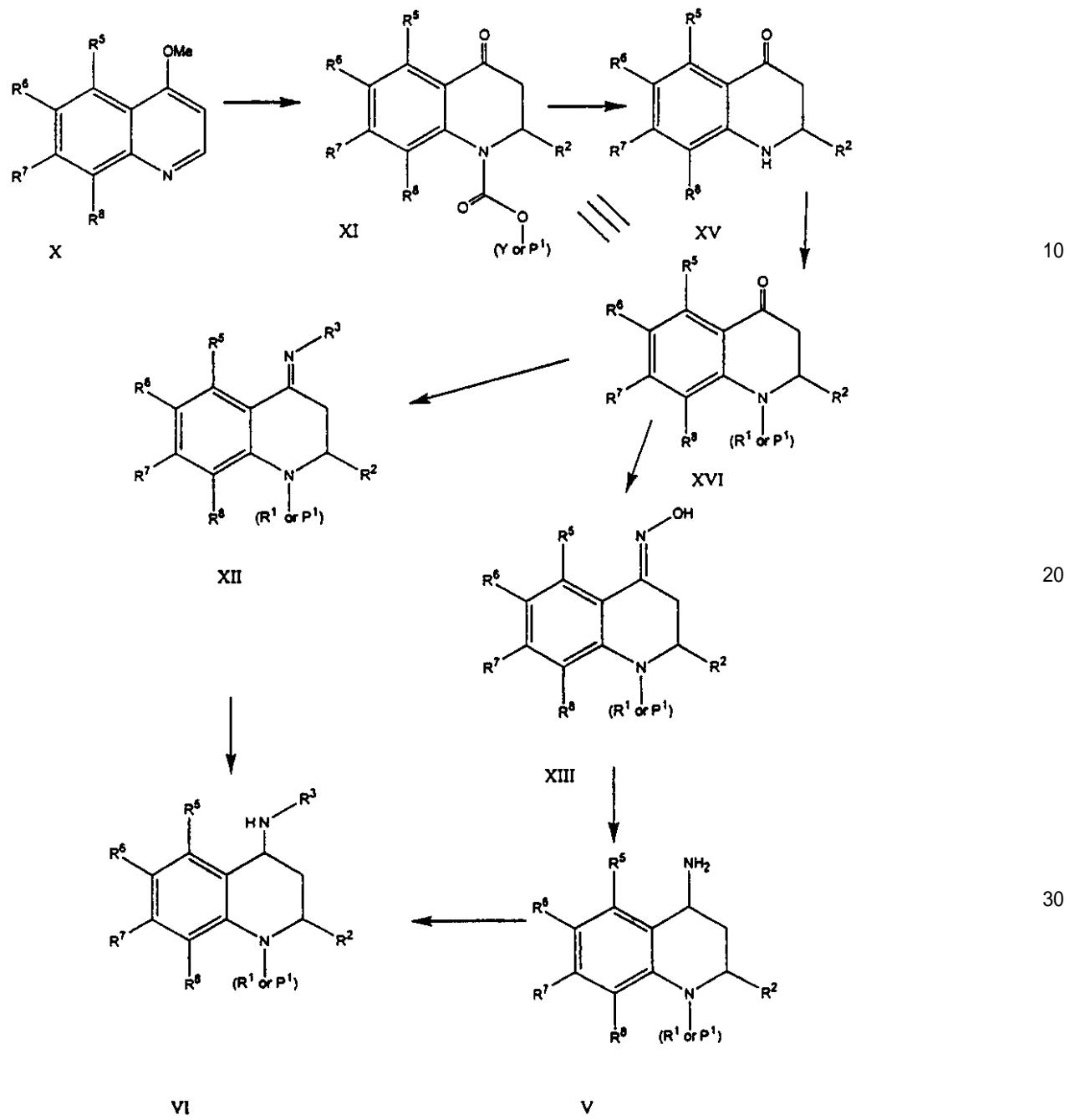


VII

【0099】

【化4】

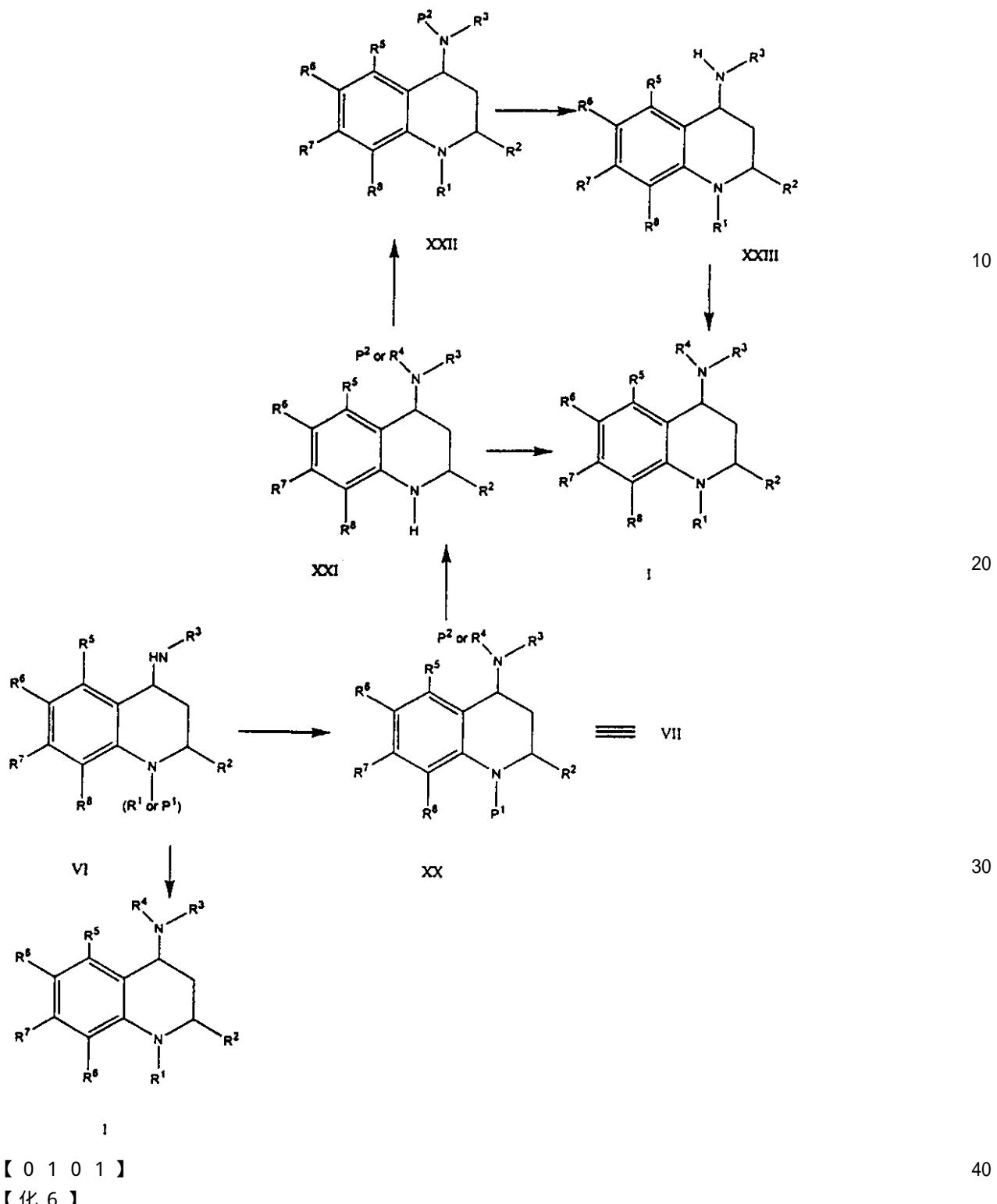
スキーム I I



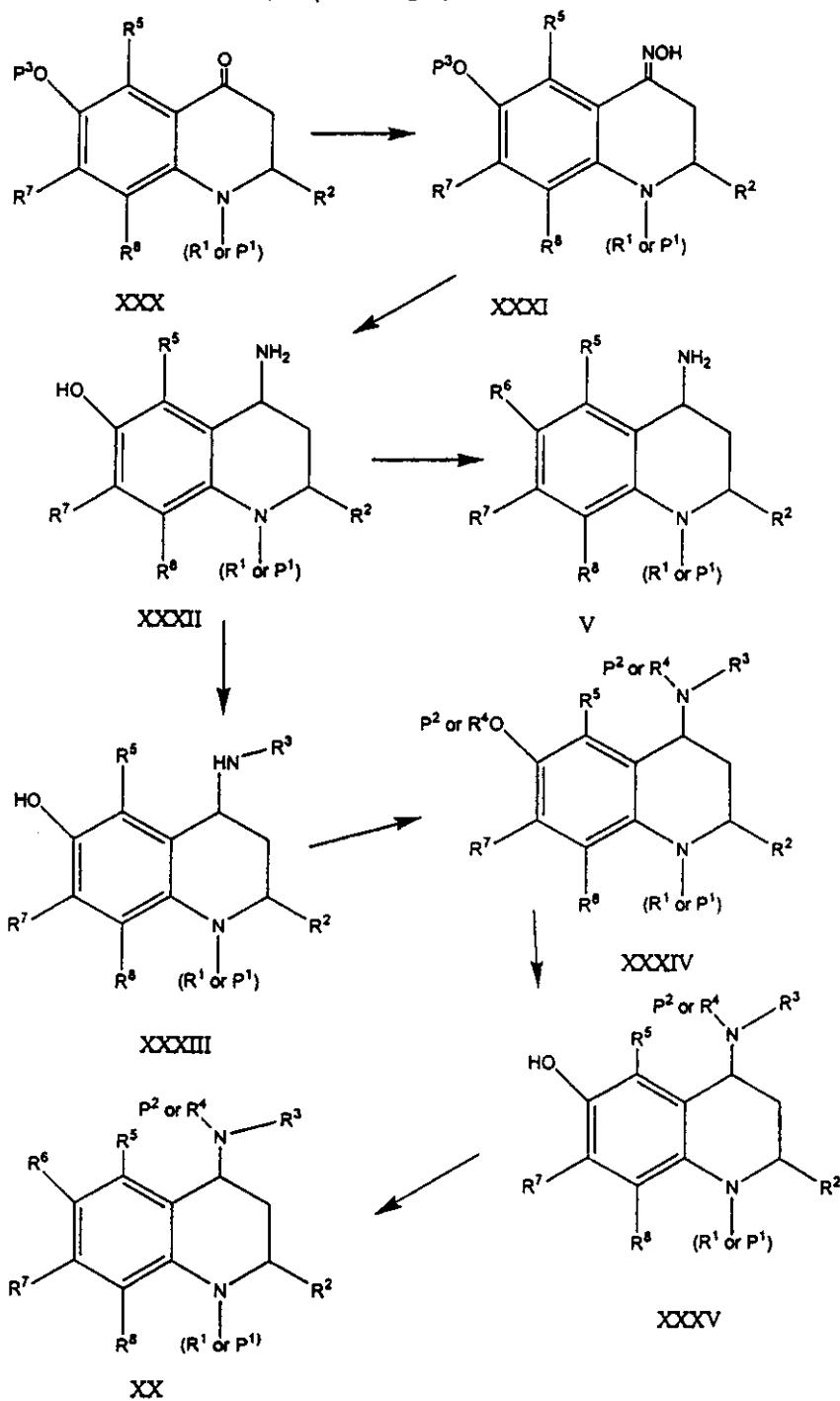
【0 1 0 0】

【化5】

スキーム I I I



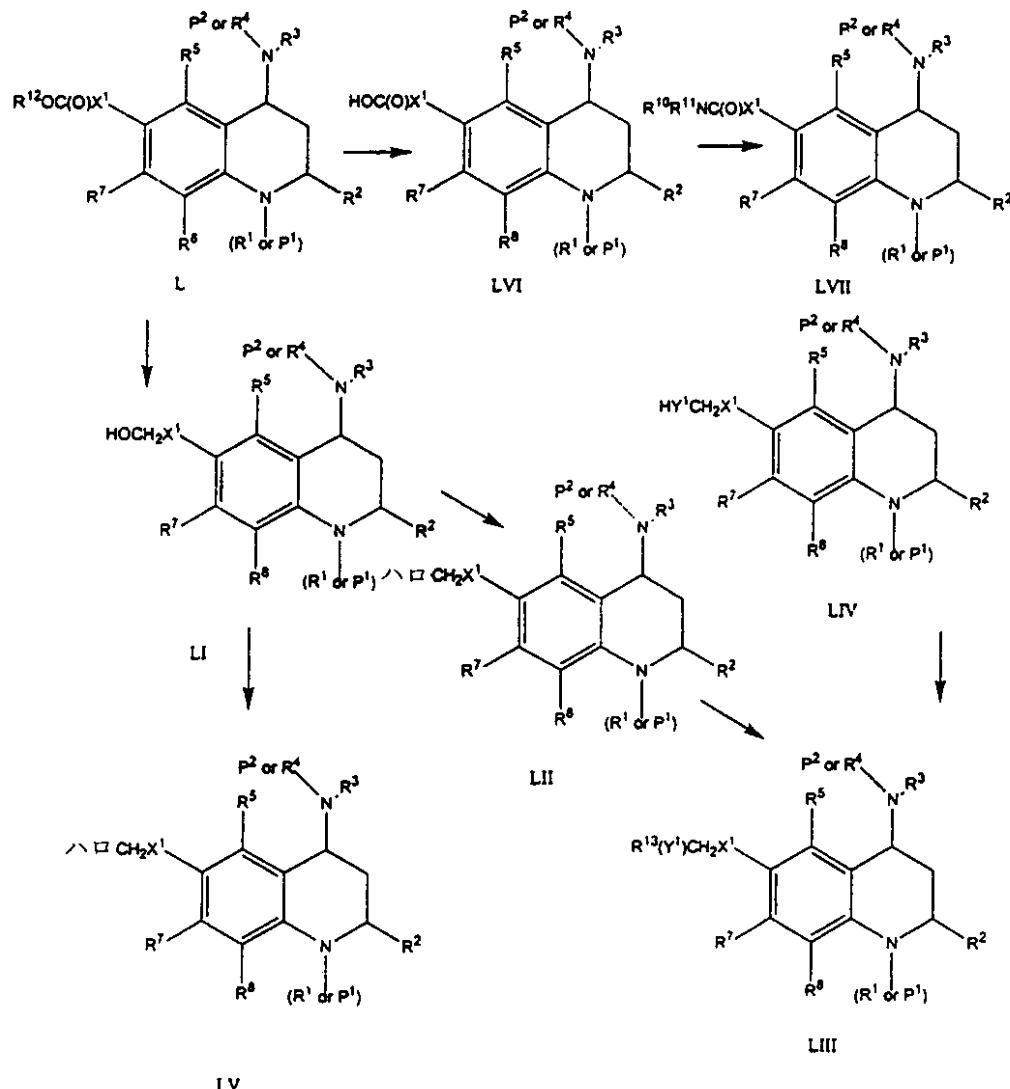
スキーム I V



【0 1 0 2】

【化7】

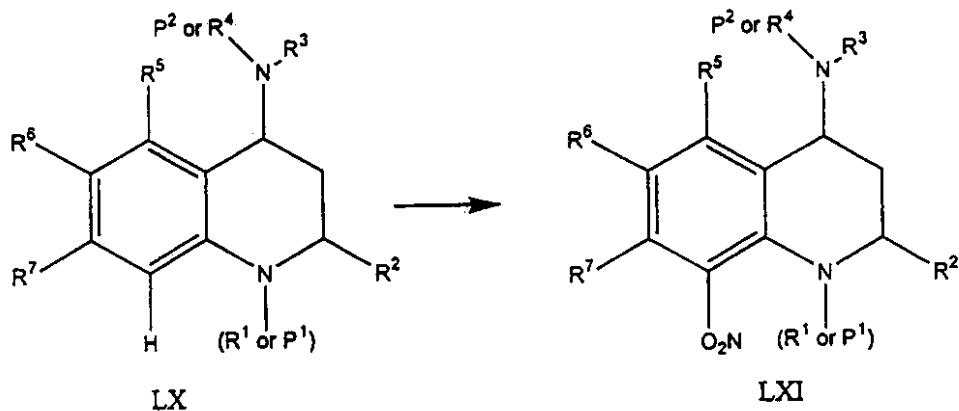
スキームV



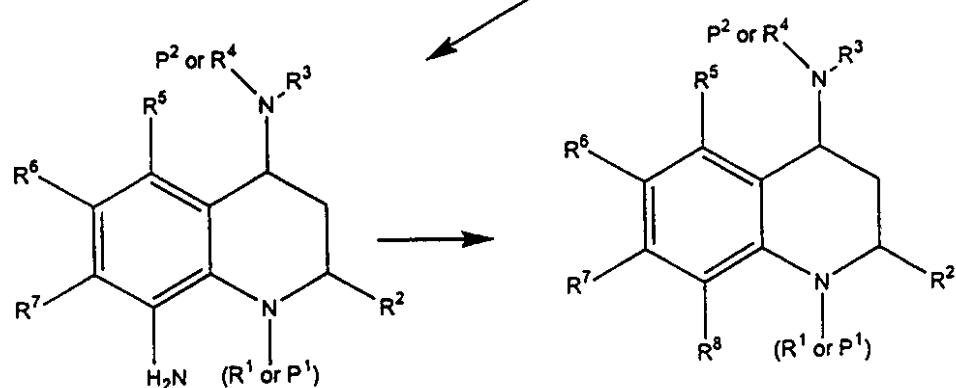
【0 1 0 3】

【化8】

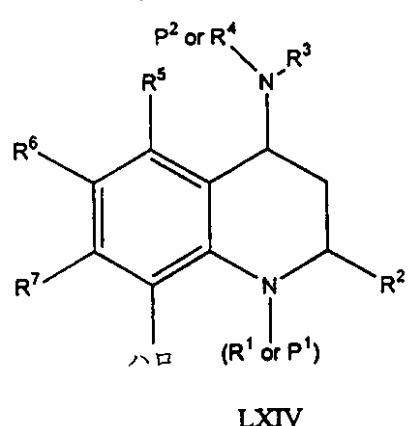
スキーム V I



10



20



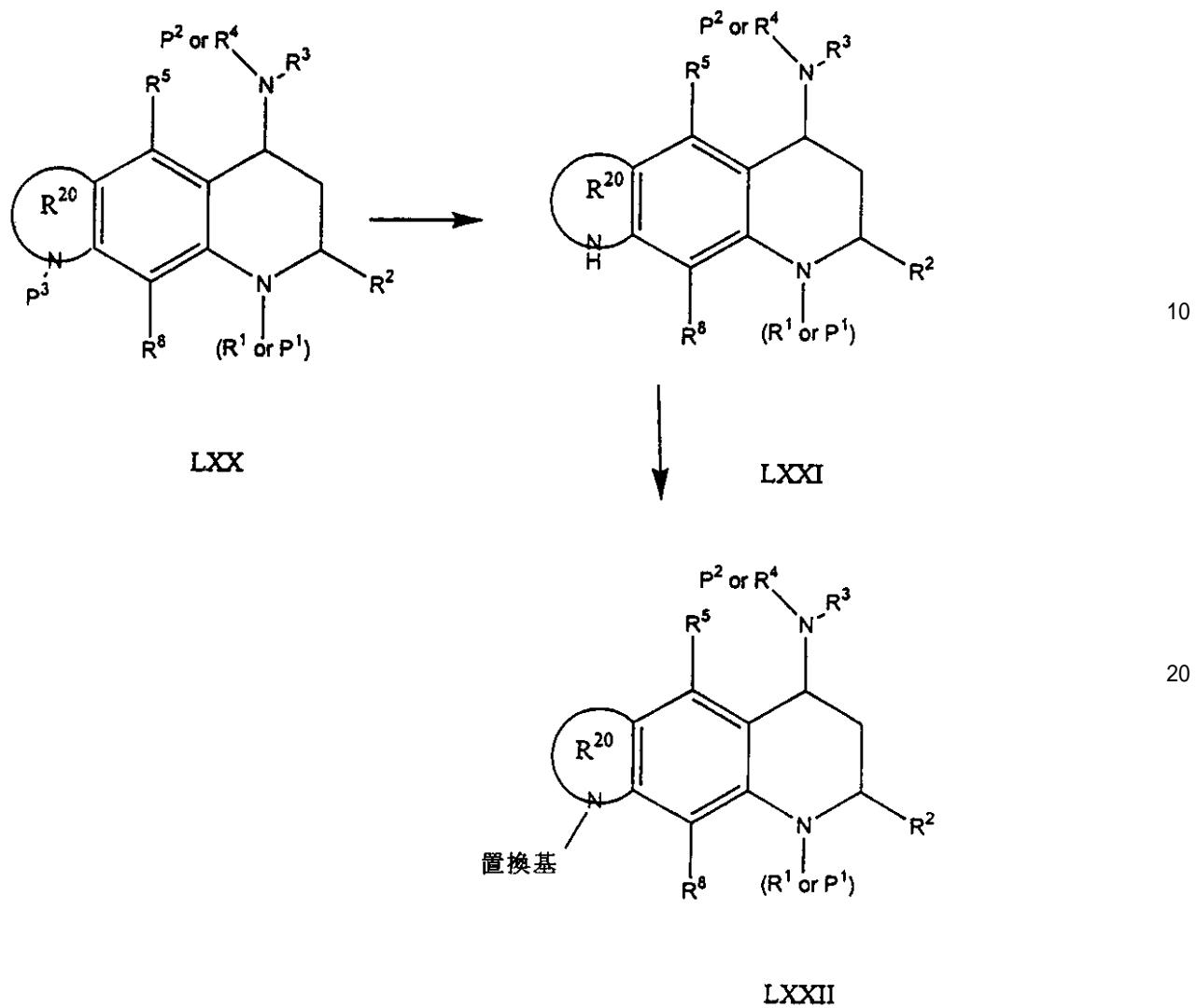
30

【0 1 0 4】

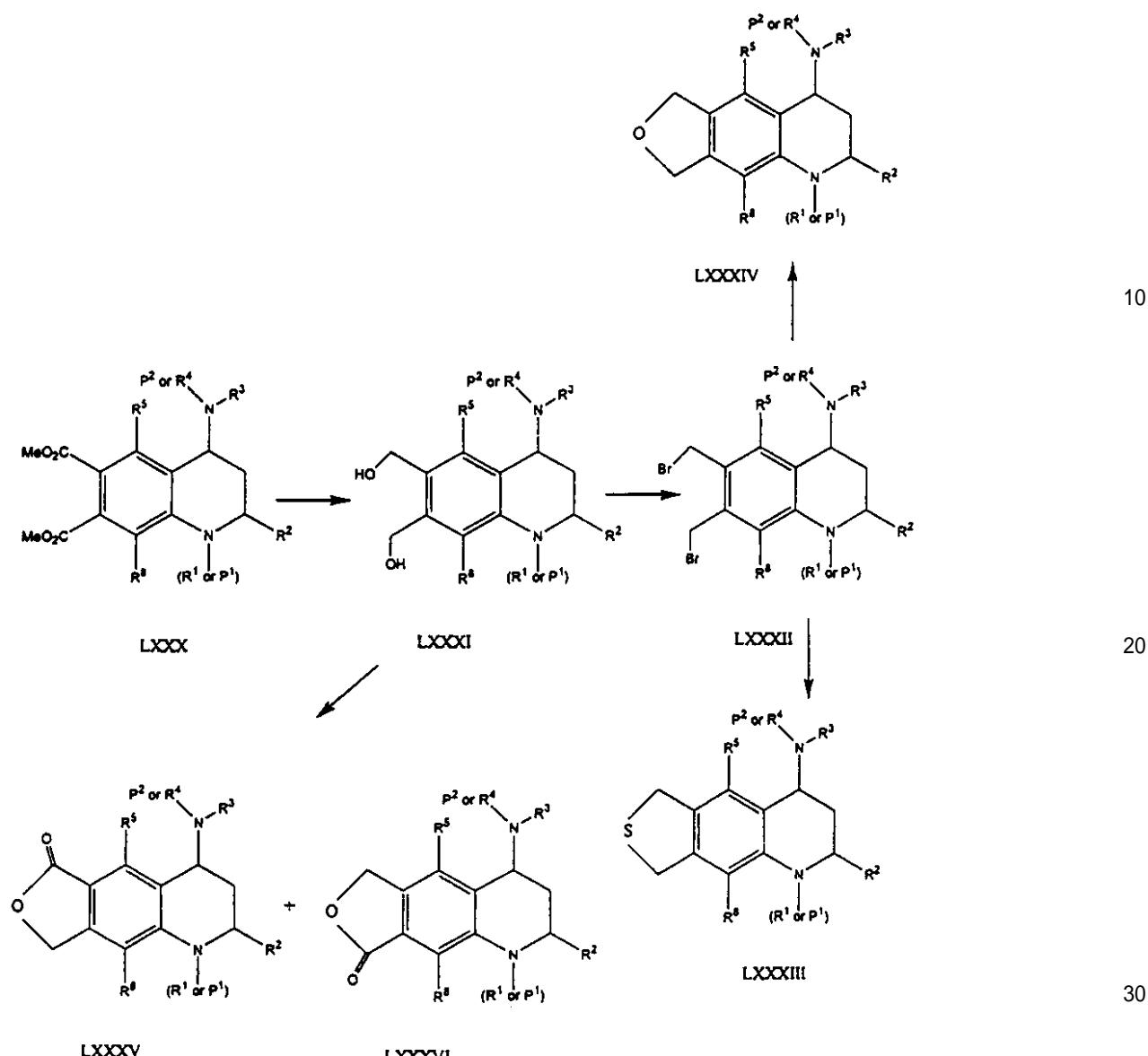
【化9】

40

スキームV I I



スキームV III



【0106】

初めに指摘したように、式Iの化合物の製造において、ここに記載の化合物の製造に有用な製造法のいくつかでは、遠い官能基（例えば、式Iの先駆体の第1アミン、第2アミン、カルボキシル）の保護が必要化もしえない。そのような保護の必要性は、遠い官能基の性質および製造法の条件による。本技術分野における当業者にとって、そのような保護の必要性の決定は容易である。そのような保護／脱保護法を用いることも本分野における技術のうちである。保護基およびそれらの使用に関する一般的な説明は、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis、ジョン・ウイレー & サンズ社、ニューヨーク、1991に記載されている。

【0107】

例えば、反応スキームIおよびIIでは、ある式Iの化合物は第1アミンまたはカルボン酸官能基を含み、これらは保護しないままであると、分子の他の部位での反応を妨げるおそれがある。従って、そのような官能基は、その後の工程で除去しうる適切な保護基によって保護しうる。アミンおよびカルボン酸保護に適した保護基には、ペプチド合成に通常用いられるこれらの保護基（例えば、アミンの場合は、N-t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル、そしてカルボン酸の場合は、低級アルキルまたはベンジルエステル）が含まれ、これらは記載の反応条件下では通常、化学的に反応せず、式Iの化合物の他の官能基を化学的に変化するこ

となく一般に除去することができる。

【0108】

反応スキームIでは、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P²が適切な保護基である式IIIの化合物は、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りである適切な式IIの芳香族アミンから製造しうる。

【0109】

式IIIのテトラヒドロキノリンは、適切な式IIの芳香族アミンを必要なカルボキシアルデヒドで、不活性溶媒、例えば炭化水素（例えば、ヘキサン、ペンタンまたはシクロヘキサン）、芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン）、ハロカーボン（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素またはジクロロエタン）、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t-ブチルエーテル等）、ニトリル（例えば、アセトニトリルまたはプロピオニトリル）、ニトロアルカン（例えば、ニトロメタンまたはニトロベンゼン）、好ましくは脱水剤（例えば、硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）を含むジクロロメタン中、約0～約100（好ましくは、周囲温度）で、1～24時間（好ましくは、1時間）処理することによって製造される。得られた溶液は、適当に置換された（例えば、ベンジルオキシカルボニル、t-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-またはジベンジル-）、好ましくはカルボキシベンジルオキシ-、N-ビニル成分、並びにルイス酸（例えば、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素エーテル錯化合物、塩化亜鉛、四塩化チタン、三塩化鉄、三塩化アルミニウム、二塩化アルキルアルミニウム、塩化ジアルキルアルミニウムまたはイッテルビウム（III）トリフレート、好ましくは三フッ化ホウ素エーテル錯化合物）、またはハロゲン化水素酸（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード）のようなプロトン性酸、アルキルスルホン酸（例えば、p-トルエン、メタンもしくはトリフルオロメタン）またはカルボン酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸または安息香酸）で、約-78～約50（好ましくは、周囲温度）にて0.1～24時間（好ましくは、1時間）処理する。

【0110】

あるいは、式IIのアミンおよび適切なカルボキシアルデヒドを、アミンおよびアルキルアミン塩基（好ましくは、トリエチルアミン）の極性非プロトン性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中の溶液を四塩化チタンで、極性非プロトン性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、約-78～約40（好ましくは、0）で処理し、その後、カルボキシアルデヒドで約-78～約40（好ましくは、0）にて処理することによって縮合してもよい。反応は約0.1～約10時間（好ましくは、1時間）、約0～約40（好ましくは、室温）で行なうとイミンが得られ、これを上記のN-ビニル成分と反応させる。

【0111】

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基である式IVの化合物は、相当する式IIIのアミンから、本技術分野における当業者に公知の様々なアミン反応ルートにより製造しうる。

【0112】

従って、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²がアミン部分のための適切な異なる保護基である式IVの化合物は、相当する式IIIのテトラヒドロキノリンから、アミンを上記R¹について記載の官能基へ誘導する標準法を用いて製造される。Richard Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH出版社、ニューヨーク、1989およびJerry March、Advanced Organic Chemistry、ジョン・ウイレー&サンズ社、1985参照。例えば、式IIIの化合物は、適切な塩化カルボニル、塩化スルホニルまたは塩化スルフィニル、イソシアネートまたはチオイソシアネートで、極性非プロトン性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、塩基（好ま

10

20

20

30

40

50

しくは、ピリジン)の存在下、約 -78 ~ 約 100 で(好ましくは、0 で出発し、そして室温に温める)1 ~ 24 時間(好ましくは、12 時間)処理する。

【0113】

式IVのカルバメートおよび尿素化合物(式中、R¹は、W = C(O)、X = O-Y、S-Y、N(H)-YまたはNY₂である)は、式IIIのアミンを炭化水素溶媒(好ましくは、トルエン)中のホスゲン溶液で、約0 ~ 約 200 にて(好ましくは、還流せながら)、0.1 ~ 24 時間(好ましくは、2 時間)処理することによって、式IIIのアミンから相当する塩化カルバモイルを経て製造しうる。

【0114】

相当する尿素は、塩化カルバモイル(上記のように製造した)の溶液を適切なアミンと、極性溶媒(好ましくは、ジクロロメタン)中、約 -78 ~ 約 100 (好ましくは、周囲温度)で1 ~ 24 時間(好ましくは、12 時間)処理することによって製造しうる。

【0115】

相当するカルバメートは、塩化カルバモイル(上記のように製造した)の溶液を適切なアルコールおよび適当な塩基(好ましくは、水素化ナトリウム)と、極性溶媒(好ましくは、ジオキサン)中、約 -78 ~ 約 100 (好ましくは、周囲温度)で1 ~ 24 時間(好ましくは、12 時間)処理することによって製造しうる。

【0116】

あるいは、相当するカルバメートは、塩化カルバモイルの溶液を約0 ~ 約 200 で、適切なアルコール中、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うる。

【0117】

R¹がYである式IVの化合物は、アルキルまたはアルキル結合置換基のようなY置換基を導入する本技術分野における当業者に公知の方法を用いて製造しうる。これらの方法には、例えば、式IIIのアミンおよび活性化カルボン酸からのアミドの形成、その後の、アミドのボランでのテトラヒドロフランのようなエーテル性溶媒中における還元が含まれる。あるいは、アルキルまたはアルキル結合置換基は、式IIIのアミンと必要なカルボニル含有反応体との縮合の後の還元によって付けてもよい。また、式IIIのアミンは、本技術分野における当業者に公知の方法により、適切なハロゲン化アルキルまたはアリールと反応させてもよい。

【0118】

従って、式IIIのアミンおよび酸(例えば、ハロゲン酸、硫酸、スルホン酸またはカルボン酸、好ましくは酢酸)は、適切なカルボニル含有反応体と、極性溶媒(好ましくは、エタノール)中、約0 ~ 約 100 (好ましくは、室温)で約0.1 ~ 24 時間(好ましくは、1 時間)処理し、その後、水素化物源(例えば硼水素化ナトリウム、シアノ硼水素化ナトリウム、好ましくはトリアセトキシ硼水素化ナトリウム)で、約0 ~ 約 100 (好ましくは、周囲温度)で約0.1 ~ 100 時間(好ましくは、5 時間)処理することによって製造しうる。

【0119】

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹が保護基である式Vの化合物は、相当する式IVの化合物から、水添分解、酸(例えば、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸)、塩基(水酸化ナトリウム)での処理、または求核物質(例えば、ナトリウムメチルチオエート、シアノ化ナトリウム等)との反応を含む本技術分野における当業者に公知の方法を用いる脱保護(P²)によって製造することができ、トリアルキルシリルエトキシカルボニル基の場合は、フッ化物を用いる(例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム)。ベンジルオキシカルボニル基の除去の場合、水添は、式IVの化合物を水素化物源(例えば、1 ~ 10 気圧の水素ガス、シクロヘキサンまたはギ酸アンモニウム)で、適当な触媒(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、エタノールまたは酢酸エチル、好ましくはエタノール)中、約 -78 ~ 約 100 (好ましくは、周囲温度

)で0.1~24時間(好ましくは、1時間)処理することによって行ないうる。

【0120】

R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹が上記のような保護基である式V Iの化合物は、相当する式Vの化合物から、本技術分野における当業者に公知の様々なアミン反応ルートにより製造しうる。

【0121】

R³が上記の通りである式V Iの化合物は、R³置換基を導入する本技術分野における当業者に公知の方法(例えば、式I I Iの化合物の式I Vの化合物への変換におけるR¹置換基の導入法を含む)を用いて製造しうる。これらの方法には、例えば、式Vのアミンおよび活性化カルボン酸からのアミドの形成、その後のアミドのボランでのテトラヒドロフランのようなエーテル性溶媒中における還元が含まれる。あるいは、アルキルまたはアルキル結合置換基は、適切なイミンの還元によって付けてもよく、該イミンは式Vのアミンと必要なカルボニル含有反応体との縮合によって形成される。また、式Vのアミンは、本技術分野における当業者に公知の方法で適切なアルキルハロゲン化物と反応させてもよい。

10

【0122】

従って、式Vのアミンおよび酸(例えば、ハロゲン酸、硫酸、スルホン酸またはカルボン酸、好ましくは塩酸)は、適切なカルボニル含有試薬と、極性溶媒(好ましくは、ジクロロメタン)中、約0~約100(好ましくは、室温)で約0.1~24時間(好ましくは、1時間)処理し、その後、水素化物源(例えば、硼水素化ナトリウム、シアノ硼水素化ナトリウム、好ましくはトリアセトキシ硼水素化ナトリウム)で、約0~約100(好ましくは、周囲温度)で約0.1~100時間(好ましくは、5時間)処理する。

20

【0123】

R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基である式V I Iの化合物は、相当する式I Vの化合物から、本技術分野における当業者に公知の方法(例えば、式Vの化合物の式V Iの化合物への変換における上記R³置換基の導入法)によって製造しうる。この後、相当する式V Iの化合物は、式V I Iの化合物から、式V Iの化合物の式Vの化合物への変換について上記した方法のような適切な脱保護によって製造しうる。

30

【0124】

R³がHであり、R⁴が上記の通りであるとき、R⁴は、スキームIの式V IおよびV I IのR³で表すことができ、従って、スキームIはそのような化合物の合成スキームとなる。

【0125】

スキームI Iでは、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびYが上記の通りであり、P¹が保護基である式X Iのジヒドロキノロン化合物は、相当する式Xのキノリンから、有機金属成分およびクロロホルムで処理した後、加水分解することによって製造しうる。

【0126】

従って、式Xのキノリンおよび過剰(好ましくは、1.5当量)の有機マグネシウム成分(グリニヤール試薬)の極性非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテルまたはジクロロメタン、好ましくは、テトラヒドロフラン)中の混合物は、過剰(好ましくは、1.5当量)のY-またはP¹-クロロホルムで、約-100~約70(好ましくは、-78)にて、その後、約0~約70(好ましくは、周囲温度)に約0.1~24時間(好ましくは、1時間)温めて、処理する。得られた混合物を過剰(好ましくは、2当量)の水性酸(好ましくは1モルの塩酸)と一緒にし、0.1~24時間(好ましくは、1時間、または中間体のエノールエーテルの加水分解が完了するまで)、激しく混合する。

40

【0127】

もちろん、式X Iの化合物は、さらに変換することなく、R¹が-C(O)OYであるか、またはP¹が-C(O)OP¹である式X V Iの化合物である。

50

R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記の通りである式XVの化合物は、相当する式XIのジヒドロキノロン（式XIの化合物はP¹を含む）から、式IVの化合物の式Vの化合物への変換について上記したような適切な脱保護（自発的脱カルボキシル化を含む）によって製造しうる。

【0128】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記の通りであり、P¹が保護基である式XVIの化合物は、相当する式XVのジヒドロキノロンから、式IIの化合物の式IVの化合物への変換について上記したように製造しうる。試薬も4-位置のカルボニル酸素で反応した場合には、置換基は酸（例えば、水性HCl）または塩基（例えば、水性水酸化ナトリウム）での処理によって除去すると都合がよい。

10

【0129】

また、R¹またはP¹が式XIの化合物と同じである式XVIの化合物の場合、上記のような変換は必要ない。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記の通りであり、P¹が保護基である式XVIの化合物は、相当する式XVIのジヒドロキノロンから、還元性アミノ化によって製造しうる。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R³-アミンおよび過剰（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、適当な極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中の溶液としての0.5~1.0当量（好ましくは、0.55当量）の四塩化チタンで、約0~約40（好ましくは、周囲温度）にて1~24時間（好ましくは、12時間）処理する。得られた式IIのイミンは、還元剤（好ましくは、硼水素化ナトリウム）で適当な極性溶媒（好ましくは、エタノール）中、約0~約80（好ましくは、室温）にて1~24時間（好ましくは、12時間）還元すると、式VIのアミンのジアステレオマー混合物（一般にトランス異性体が好都合である）が得られる。あるいは、式IIのイミンをエーテル中の溶液（好ましくは、0.2モル）としての過剰（好ましくは、5当量）の硼水素化亜鉛で、約0~約40（好ましくは、周囲温度）にて1~24時間（好ましくは、12時間）直接処理することによって還元を行なって、式VIのアミンのジアステレオマー混合物（一般にシス異性体が好都合である）を得てもよい。

20

【0130】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記の通りであり、P¹が保護基である式VIのアミンは、相当する式XVIのジヒドロキノロンから、オキシムの形成、還元およびアミンの置換によって製造しうる。従って、式XVIのジヒドロキノロン、過剰（好ましくは、3当量）のヒドロキシルアミン塩酸塩および過剰（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、約0~約100にて（好ましくは、還流させながら）1~24時間（好ましくは、2時間）、極性溶媒（好ましくは、エタノール）中で反応させる。得られた式IIIのオキシムは、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）の水性塩基（好ましくは、2N水酸化カリウム）および過剰（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、重量に基づいて1:1）で約0~約100（好ましくは、周囲温度）にて0.25~24時間（好ましくは、1時間）処理する。式VIのアミンがジアステレオマー混合物（一般にシス異性体が好都合である）として得られる。

30

【0131】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記の通りであり、P¹が保護基である式VIの化合物は、式Vの化合物の式VIの化合物への変換についてスキームIで記載したような適切な式Vのアミンから製造しうる。

40

【0132】

スキームIIでは、上記のような式Iの化合物は、適切な式VIの化合物から、本技術分野における当業者に公知の方法、例えば、式IIの化合物の式IVの化合物への変換におけるR¹置換基の導入について記載したような方法を用いて製造しうる。

【0133】

50

あるいは、スキームⅠⅡⅠにおいて、R¹の官能基が式Ⅰの化合物を形成する反応に適合しなければ、P¹保護された式ⅤⅠの化合物は、適切ならば、保護／脱保護および望ましい置換基の導入により式Ⅰの化合物に変換しうる。従って、式ⅤⅠのアミンを、適切な試薬（例えば、保護基先駆体、活性化カーボネート（例えば、クロロホルムート、ジカーボネートまたはカルボニルイミダゾール））で、極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、過剰のアミン塩基（好ましくは、ピリジン）の存在下、約-20～約40（好ましくは、周囲温度）にて1～24時間（好ましくは、12時間）処理すると、式XXの化合物が得られる。

【0134】

また、P²が存在する式XXの化合物は、式VIIの化合物（P¹を有する）についてスキームⅠで示したようにして得られる。 10

R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁴が上記の通りであり、P²が保護基である式XXIの化合物は、式XXの化合物から、P¹の選択的脱保護によって製造しうる。

【0135】

P¹が、例えばt-ブトキシカルボニルであるとき、式XXIの化合物は、酸（好ましくは、トリフルオロ酢酸）で、約0～約100（好ましくは、室温）にて0.1～24時間（好ましくは、1時間）処理することによって製造すると好都合である。

【0136】

式Iの化合物または式XXIIの化合物（R¹は上記の通りである）は、相当する式XXIのアミン（R⁴またはP²が各々存在する）から、本技術分野における当業者に公知の様々なアミン反応ルート、例えば、式IIIの化合物の式IVの化合物への変換についてスキームⅠに記載したような方法によって製造しうる。 20

【0137】

式XXIIのアミンは、式XXIIの化合物から、適当な脱保護によって製造しうる。P²が、例えばベンジルオキシカルボニルであるとき、式XXIIの化合物は、過剰の水素化物源（例えば、シクロヘキセン、水素ガス、または好ましくは、ギ酸アンモニウム）で、0.01～2当量（好ましくは、0.1当量）の適した触媒（好ましくは、10%パラジウム担持炭素）の存在下、極性溶媒（好ましくは、エタノール）中、約0～約100（好ましくは、室温）にて0.1～24時間（好ましくは、1時間）処理することによって製造される。 30

【0138】

R⁴が上記の通りである式Iの化合物は、式VIIの化合物の式Iの化合物への変換について上記スキームⅠⅡⅠに記載した方法を用いて製造しうる。

スキームIVでは、R¹、R²、R⁵、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、R⁶がエーテル結合部分である式Vの化合物は、R⁶位置にOP³部分（P³は保護基である）を有する式XXXのキノロンから、以下の方法を用いて得ることができる。さらに、同様に、そのような方法を用いて、R⁵、R⁷およびR⁸のいずれかの位置にOP³部分を有する相当する式XXXの化合物から出発して、R⁵、R⁷およびR⁸がエーテル結合部分である相当する化合物を製造しうる。

【0139】

従って、式XXXのキノロンをヒドロキシリアミン塩酸塩および無機塩基（好ましくは、酢酸ナトリウム）と、極性溶媒（好ましくは、エタノール）中、約0～約100にて（好ましくは、還流させながら）、1～24時間（好ましくは、2時間）化合させると、式XXIIのオキシムが得られる。 40

【0140】

式XXXIのオキシムを過剰（好ましくは、6当量）の水性塩基（好ましくは、2N水酸化カリウム）および過剰（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、重量に基づいて1:1）で、極性溶媒（好ましくは、エタノール）中、約0～約100（好ましくは、周囲温度）にて0.25～24時間（好ましくは、2時間）処理すると、相当する式XXXIIのアミンが製造される。オキシム変換がそのような開裂を生

じなければ、必要であれば、P³保護基は標準法を用いて除去しうる。

【0141】

あるいは、式XXXの化合物は、本技術分野における当業者に公知の方法により脱保護（P³の除去）し、その後、P³がHである式XXXIのオキシムを形成し、次に、これを還元して式XXXIIのアミンを製造してもよい。

【0142】

R⁶がオキシ結合部分である式Vの化合物は、式XXXIIのアルコールを、例えばミツノブ条件下で処理することによって製造しうる。従って、式XXXIIのフェノールは、ホスフィン（好ましくは、トリフェニルホスフィン）および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）および必要なアルコールで、極性溶媒（好ましくは、ベンゼン）中において処理される。
10

【0143】

もちろん、スキームIおよびIIにより、得られた式Vの化合物は、本発明の式Iの化合物のための式VIまたは式VII先駆体へ変換しうる。

あるいは、R⁶がエーテル結合部分であり、R¹、R²、R³およびR⁴が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基である式XXの化合物は、以下に記載のように式XXXIIのアルコールから製造しうる。さらに、同様に、そのような方法を用いて、相当する式XXXIIの化合物から出発して、R⁵、R⁷またはR⁸がエーテル結合部分である相当する化合物、従って最終的には式XXXの化合物（すなわち、R⁵、R⁷またはR⁸位置にP³O-を有する式XXXの化合物）を製造しうる。
20

【0144】

R³が上記の通りである式XXXIIの第2アミンは、式Vの化合物の式VIの化合物への変換のための上記スキームIの方法により、相当する式XXXIIの化合物から製造しうる。

【0145】

R⁴が上記の通りである式XXXIVの化合物は、式XXXIIのアミンから、式VIの化合物の式Xまたは式Iの化合物への変換のためのスキームIIIに記載の方法と類似の方法により製造しうる。

【0146】

式XXXVのフェノールは、例えばあるカルボニル結合R⁴基が存在するとき、式XXXIVの化合物を、炭酸カリウムで、極性溶媒（好ましくは、メタノール）中、約0～約100（好ましくは、周囲温度）にて、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しうる。
30

【0147】

相当するXXエーテルは、式XXXVのフェノールから、例えば、式XXXIIの化合物の式Vの化合物への変換のための上記ミツノブ条件を用いて製造しうる。

【0148】

もちろん、フェノールが、MarchまたはLarockに記載のような標準法を用いて、あるいは遷移金属触媒がかかわる様々な反応で用いるための相当するトリフレートへの変換によって、様々な官能基に誘導化しうることは、本技術分野における当業者には明らかのことである。
40

【0149】

スキームVの次の説明は、R⁶位置（上記式Iに記載のR⁶位置）の変更に関するものであるが、類似の方法をR⁵、R⁷およびR⁸位置に適用しうることは、本技術分野における当業者には明らかなことである。

【0150】

スキームVでは、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基であり、X¹が結合基であり、炭素（例えばメチレン）がカルボニル部分へ直接結合している式LIのアルコールは、相当するエステル（R¹²は都合のよいアルキル部分である）から製造しうる。
50

【0151】

従って、式Lのエステルは、硼水素化ナトリウム／メタノールまたはボラン-ジメチルスルフィド錯体で、極性溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン）中、約0～約100にて（好ましくは、還流させながら）、1～24時間（好ましくは、3時間）処理される。

【0152】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基であり、R⁶位置がアルキルハライド官能基を有する式LIの化合物は、相当する式LIのアルコールから、トリアルキルホスфин（好ましくは、トリフェニルホスфинおよびジハロゲン（例えば、臭素）で、極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、約0～約100（好ましくは、0）にて、0.1～10時間（好ましくは、0.5時間）処理し、その後、室温に0.1～10時間（好ましくは、3時間）温めることによって製造しうる。
10

【0153】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸が上記の通りであり、P¹およびP²が保護基であり、R⁶位置がエーテルおよびチオエーテル部分（すなわち、Y¹はSまたはOである）を有し、R¹～³が炭素結合置換基である式LIIの化合物は、式LIIの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、必要なアルコキシドまたはチオアルコキシドで、約0～約100（好ましくは、室温）にて、1～24時間（好ましくは、6時間）処理することによって製造しうる。

【0154】

あるいは、式LIIIのエーテルおよびチオエーテルは、X¹が炭素により直接メチレン部分に結合した置換基である相当する式LVのアルコールおよびチオール（すなわち、Y¹はSまたはOである）を、塩基（好ましくは、水素化ナトリウム）および必要なアルキル化剤で、極性溶媒（好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド）中、約0～約100（好ましくは、室温）にて、1～50時間（好ましくは、18時間）処理することによって製造しうる。
20

【0155】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸上記の通りであり、P¹およびP²が保護基であり、R⁶位置がアルキルハライド（例えば、フッ化物）を有し、X¹がメチレン部分に直接炭素結合している置換基である式LVの化合物は、相当する式LIのアルコールをハロゲン化剤で処理することによって製造しうる。例えば、アルコールはフッ素化剤（好ましくは、三フッ化ジエチルアミノ硫黄）で、極性溶媒（好ましくは、1,2-ジクロロエタン）中、約0～約100（好ましくは、80）にて、0.1～10時間（好ましくは、0.75時間）処理する。
30

【0156】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸上記の通りであり、P¹およびP²が保護基であり、R⁶がアミノ官能基（Xはカルボニル部分に直接炭素結合している置換基である）であり、R¹～⁰およびR¹～¹が上で定義した通りの所望のR⁶置換基となるように選択される置換基である式LVIIのアミド化合物は、相当する式LVのカルボン酸から製造しうる。このカルボン酸は、相当する式Lのカルボン酸エステルから製造しうる。
40

【0157】

従って、式Lのエステルは、水性水酸化物（好ましくは、リチウム、ナトリウムまたはカリウム）で、極性溶媒（好ましくは、テトラヒドロフランおよび/またはメタノール）中、約0～約100（好ましくは、室温）にて、0.1～100時間（好ましくは、1時間）処理される。

【0158】

式LVIIアミドは、相当する式LVの酸から標準法により製造しうる。酸を塩化チオニルに溶解し、溶液を約0～約80にて（好ましくは、還流させながら）0.1～24時間（好ましくは、1時間）維持し、その後、過剰の塩化チオニルを蒸発させることによって、カルボン酸を酸塩化物に変換するのが好ましい。この工程の後、得られた酸塩化物
50

残留物を極性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、アミド官能基が生じるように選択された適切なアミン、および任意にアミン塩基（好ましくは、トリエチルアミン）で、約 -78 ~ 約 100 （好ましくは、室温）にて、0.1 ~ 100 時間（好ましくは、1 時間）処理する。

【0159】

スキーム V I についての次の説明は、R⁸ 位置の変更に関するものであるが、類似の方法を R⁵、R⁶ および R⁷ 位置に適用しうることは、本技術分野における当業者には明らかなることである。

【0160】

スキーム V I では、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が上記の通りであり、P¹ および P² が保護基である式 L X I の化合物は、相当する式 L X の化合物からニトロ化によって製造しうる。式 L X の化合物は、ニトロシリルトリフレートで、ジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒中、約 -78 ~ 約 0 にて、約 0.5 ~ 約 3 時間処理し、その後、周囲温度に温める。

【0161】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が上記の通りであり、P¹ および P² が保護基である式 L X I I の化合物は、相当する式 L X I の化合物から還元によって製造しうる。式 L X I の化合物は、水素ガスで、貴金属触媒（例えば、パラジウム担持炭素）の存在下、エタノールのような極性溶媒中、約 0 ~ 約 100 にて、約 1 ~ 24 時間、高圧（例えば、1 ~ 3 気圧）で処理することによって水素添加する。

【0162】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が上記の通りであり、P¹ および P² が保護基であり、R⁸ がアミン結合官能基である式 L X I I I の化合物は、相当する式 L X I I から製造しうる。式 L X I I I のアミンは、式 I I I の化合物の式 I V の化合物への変換についてスキーム I に記載した方法と同様な方法に従って誘導化される。

【0163】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が上記の通りであり、P¹ および P² が保護基である式 L X I V の化合物は、相当する式 L X I I I の化合物から製造しうる。式 L X I I I のアミンは、硝酸 t - ブチルおよび無水ハロゲン化第 2 銅で、極性溶媒中、約 30 ~ 約 100 にて、約 1 ~ 約 24 時間処理する。

【0164】

もちろん、ハロゲン化物が、L a r o c k または M a r c h に記載のような標準法を用いて、様々な官能基に誘導化しうることは、本技術分野における当業者には明らかなことである。

【0165】

スキーム V I I では、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁸ が上記の通りであり、P¹ および P² が保護基であり、R²⁰ がキノリン環構造に縮合した窒素含有複素環である式 L X X I の複素環は、P³ が保護基である式 L X X の化合物から、選択的脱保護によって製造しうる。

【0166】

P³ が、例えばベンジルオキシカルボニルであるとき、式 L X X の化合物を、適當な触媒（好ましくは、10 % パラジウム担持炭素）の存在下、極性溶媒（好ましくは、エタノール）中、約 0 ~ 約 100 （好ましくは、室温）にて、0.1 ~ 24 時間（好ましくは、1 時間）、水素源（好ましくは、3 気圧の水素ガス）で処理することにより開裂して、式 L X X I の化合物を得ると好都合である。

【0167】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁸ 上記の通りであり、P¹ および P² が保護基であり、R²⁰ がキノリン環構造に縮合した窒素含有複素環であり、そして「置換基」が上記の所望の化合物となるように選択される式 L X X I I の化合物は、相当する式 L X X I アミンから、本技術分野における当業者に公知の様々なアミン反応ルートである、式 I I I

10

20

30

40

50

Iの化合物の式 I V の化合物への変換についてスキーム I に記載した方法よって製造しうる。

【0168】

式 L X X の化合物は、スキーム I 、 II および III に記載の方法により製造しうる。例えば、スキーム II では、式 X のキノリンは、本技術分野における当業者に公知の方法により、 R⁵ および R⁶ 、 R⁶ および R⁷ 、 R⁷ および R⁸ が上記のような環を含む式 II のアリールアミンから形成される。これらの二環式アリールアミンはまた、本技術分野における当業者に公知の様々な方法によつて合成される。そのような二環式アリールアミンを、スキーム I および III で説明されるような一連の変換に用いて、所望の化合物を製造する。

10

【0169】

式 L X X の化合物は、 R⁵ および R⁶ 、 R⁶ および R⁷ 、 R⁷ および R⁸ が環化しやすい官能基、例えばスキーム V III では、従つて、所望の環を形成する官能基を含む式 I の化合物から、そのような置換基を環化する本技術分野における当業者に公知の方法を用いて得ることができる。

【0170】

例えば、スキーム V III の式 L X X X I I の化合物を、 P³ NH₂ と反応させると P³ 保護されたイソインドリンが得られる。

スキーム V III では、式 L の化合物の式 L I の化合物への変換についてスキーム V で記載したような方法と類似の方法により、式 L X X X ジエステルを還元すると、相当する式 L X X X I ジアルコールが得られる。求電子性攻撃に対するこれらのアルコールの活性化は、多くの標準法、例えばハロゲン化物またはスルホネートへの変換（好ましくは、 2 当量のジブロモトリフェニルホスホランでの処理による式 L X X X I I のビス - 臭化物への変換）によつて行なわれる。式 L X X X I I のチア環式化合物は、ビス - 臭化物を硫化物（好ましくは、硫化ナトリウム）で、適した相転移触媒（好ましくは、臭化トリエチルヘキシルアンモニウム）を含有する水性 / 有機不混和性溶媒系（好ましくは、水およびトルエン混合物）中、約 0 ~ 約 100 （好ましくは、室温）にて、 1 ~ 100 時間（好ましくは、 12 時間）処理することによつて得られる。

20

【0171】

式 L X X X I V の酸素複素環式化合物は、相当する式 L X X X I I の化合物から、適切なビス - 求電子化合物での求核置換反応を含めた標準的なエーテル化法を用いて形成しうる。例えば、オキサ環式化合物の形成は、水性不混和性溶媒（好ましくは、ベンゼン）中のビス - 臭化物を、適当な相転移触媒（好ましくは、塩化ベンジルトリ - n - ブチルアンモニウム）を含有する水性水酸化物溶液（好ましくは、 30 % 水酸化ナトリウム）で、約 0 ~ 約 100 （好ましくは、 80 ）にて、 1 ~ 100 時間（好ましくは、 4 時間）処理することによつて得られる。

30

【0172】

R¹ 、 R² 、 R³ 、 R⁴ 、 R⁵ および R⁸ 上記の通りであり、 P¹ および P² が保護基である式 L X X X V および L X X X VI のラクトンは、相当する式 L X X X I のジアルコールの酸化環化を含めた標準的なラクトン化法を用いて形成しうる。従つて、適したビス - アルコールを酸化剤（好ましくは、クロロクロム酸ピリジウム）で、極性非プロトン性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）中、約 0 ~ 約 100 （好ましくは、室温）にて、 1 ~ 100 時間（好ましくは、 24 時間）処理すると、式 L X X X V および L X X X VI のラクトンの混合物が得られ、これらは標準法によつて分離しうる。

40

【0173】

式 I の化合物のプロドラッグは、本技術分野における当業者に公知の方法により製造しうる。それらの方法の例を以下に記す。

式 I のカルボン酸のカルボキシル基がエステルで置き換えられている本発明のプロドラッグは、カルボン酸を適切なアルキルハロゲン化物と、炭酸カルシウムのような塩基の存在下、ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、約 0 ~ 約 100 にて、約 1 ~ 約 24

50

時間化合させることによって製造しうる。あるいは、酸を溶媒としての適切なアルコールと、触媒量の濃硫酸のような酸の存在下、約20～約100にて、好ましくは還流せながら、約1～約24時間化合させる。別 の方法は、酸を化学量論量のアルコールと、触媒量の酸の存在下、トルエンまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で反応させ、同時に、生成される水を物理的（例えば、ディーン・スタークトラップ）または化学的（例えば、分子ふるい）手段によって除去する方法である。

【0174】

アルコール官能基がエーテルとして誘導されている本発明のプロドラッグは、アルコールを適切なアルキル臭化物またはヨウ化物と、炭酸カリウムのような塩基の存在下、ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、約0～約100にて、約1～約24時間化合させることによって製造しうる。アルカノイルアミノメチルエーテルは、米国特許第4,997,984号に記載の方法により、アルコールをビス（アルカノイルアミノ）メタンと、触媒量の酸の存在下、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中で反応させることによって得られる。あるいは、これらの化合物は、Hoffmann等のJ. Org. Chem., 1994, 59, 3530に記載の方法によって製造しうる。

10

【0175】

グリコシドは、トルエンのような不活性溶媒中、酸の存在下でのアルコールおよび炭水化物の反応により製造される。一般に、反応で形成される水は、上記のように形成されるにつれて除去される。別 の方法は、塩基の存在下でのアルコールと適当に保護されたグリコシルハロゲン化物との反応の後、脱保護するものである。

20

【0176】

N-(1-ヒドロキシアルキル)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、親アミドと適切なアルデヒドとの、中性または塩基性条件（例えば、エタノール中のナトリウムエトキシド）下、25～70での反応によって製造しうる。N-アルコキシメチルまたはN-1-(アルコキシ)アルキル誘導体は、N-置換化合物と必要なアルキルハロゲン化物との、塩基の存在下、不活性溶媒中での反応によって得られる。

【0177】

本発明の化合物は、ここに記載の疾患／状態を治療するための他の薬剤（例えば、LDL-コレステロール低下剤、トリグリセリド低下剤）と共に用いてもよい。例えば、これらを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、および他のコレステロール低下剤、例えばフィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤および胆汁酸金属イオン封鎖剤と組み合わせて用いてもよい。組み合わせ治療では、本発明の化合物および他の薬剤を一般的な方法で哺乳動物（例えば、男女の人）に投与する。

30

【0178】

どのようなHMG-CoAレダクターゼ阻害剤も本発明の組み合わせ側面での第2化合物として用いられる。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤という用語は、酵素HMG-CoAレダクターゼによって触媒されるヒドロキシメチルグルタルリル補酵素Aのメバロン酸への生体変換を阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析（例えば、Methyl Enzymol... 1981; 71: 455-509およびその引例）により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第4,231,938号（参照することによってここに記載されたものとする）には、ロバスタチンのようなアスペルギルス属に属する微生物の培養後に単離された特定の化合物が開示されている。また、米国特許第4,444,784号（参照することによってここに記載されたものとする）には、シンバスタチンのような上記化合物の合成誘導体が開示されている。また、米国特許第4,739,073号（参照することによってここに記載されたものとする）には、フルバスタチンのような特定の置換インドールが開示されている。また、米国特許第4,346,227号（参照することによってここ

40

50

に記載されたものとする)には、プラバスタチンのようなML-236B誘導体が開示されている。また、EP-491226A(参照することによってここに記載されたものとする)には、リバスタチンのような特定のピリジルジヒドロキシヘプテン酸が開示されている。さらに、米国特許第5,273,995号(参照することによってここに記載されたものとする)には、アトロバスタチンのような特定の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンが開示されている。

【0179】

MT P / A p o B 分泌(ミクロソームトリグリセリド転移蛋白質および/またはアポリボ蛋白B)阻害剤は、本発明の組み合わせ側面における第2化合物として用いられる。MT P / A p o B 分泌阻害剤という用語は、トリグリセリド、コレステロールエステルおよびリン脂質の分泌を阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析(例えば、Wetterau, J. R. 、1992;サイエンス258:999)により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のMT P / A p o B 分泌阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。WO 96/40640およびWO 98/23583は例となる2つの文献である。

【0180】

例えば、次のMT P / A p o B 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]トリアゾール-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-イミダゾール-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;および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。

【0181】

どのようなHMG-CoA合成阻害剤も本発明の組み合わせ側面での第2化合物として用いられる。HMG-CoA合成阻害剤という用語は、酵素HMG-CoAシンターゼにより触媒されるアセチル補酵素Aおよ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の生体合成を阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析法(Meth. Enzymol. 1975; 35: 155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110: 19-26およびその引例)により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のHMG-CoAシンターゼ阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第5,120,729号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定の-ラクタム誘導体が開示されている。米国特許第5,064,856号(参照することによってここに記載されたものとする)には、微生物(MF5253)を培養することによって製造される特定のスピロ-ラクトン誘導体が開示されている。米国特許第4,847,271号(参照することによってここに記載されたものとする)には、11-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタイル)-3,5,7-トリメチル-2,4-ウンデカ-ジエノイック酸誘導体のような特定のオキセタン化合物が開示されている。

【0182】

10

20

30

40

50

HMG - Co A レダクターゼ遺伝子発現を減じるどのような化合物も本発明の組み合わせ側面での第2化合物として用いられる。これらの薬剤は、DNAの転写を遮断するHMG - Co A レダクターゼ転写阻害剤、または蛋白質へのHMG - Co A レダクターゼについてのmRNAコーディングの転写を妨げる翻訳阻害剤でもよい。そのような化合物は、転写または翻訳に直接影響を及ぼすか、あるいはコレステロール生体合成カスケードにおいて1種以上の酵素により上記活性を有する化合物に生体変換しうるか、あるいは上記の活性を有するイソブレン代謝産物の蓄積をもたらしうる。そのような規則は、標準分析法 (Meth. Enzymol. 1985; 110: 9 - 19) により本技術分野における当業者によって容易に測定される。いくつかの化合物は以下に記載されているが、他のHMG - Co A レダクターゼ遺伝子発現の他の阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第5,041,432号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定の15-置換ラノステロール誘導体が開示されている。HMG - Co A レダクターゼの合成を抑制する他の酸素化ステロールについては、E. I. Merck (Prog. Lip. Res. 1993; 32: 357 - 416) が論じている。

【0183】

どのようなスクアレンシンセターゼ阻害剤も本発明の第2化合物として用いられる。スクアレンシンセターゼ阻害剤という用語は、酵素スクアレンシンセターゼによって触媒され、ファルネシルピロホスフェートの2分子が縮合して、スクアレンを形成するのを阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析法 (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393 - 454 および Meth. Enzymol. 1985; 110: 359 - 373 およびその引例) により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のスクアレンシンターゼ阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第5,026,554号(参照することによってここに記載されたものとする)には、ザラゴジン酸を含む微生物MF5465(ATCC 74011)の発酵生成物が開示されている。他の特許となつたスクアレンシンセターゼ阻害剤はまとめられている (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861 - 4)。

【0184】

どのようなスクアレンエポキシダーゼ阻害剤も本発明の組み合わせ側面における第2化合物として用いられる。スクアレンエポキシダーゼ阻害剤という用語は、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および分子酸素のスクアレン-2,3-エポキシドへの生体変換を阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析法 (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794: 466 - 471) により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第5,011,859号および第5,064,864号(参照することによってここに記載されたものとする)には、スクアレンの特定のフルオロ類似体が開示されている。EP公開395,768A(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定の置換アリルアミン誘導体が開示されている。PCT公開WO 9312069A(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のアミノアルコール誘導体が開示されている。米国特許第5,051,534号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のシクロプロビルオキシ-スクアレン誘導体が開示されている。

【0185】

どのようなスクアレンシクラーゼ阻害剤も本発明の組み合わせ側面における第2化合物として用いられる。スクアレンシクラーゼ阻害剤という用語は、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生体変換を阻害する化合物を意味する。そのような阻害は、標準分析法 (FEBS Lett. 1989; 244: 347 - 350) により本技術分野における当業者によって容易に測定される

。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他のスクアレンシクラーゼ阻害剤はまた本技術分野における当業者に知られている。PCT公開WO 9410150(参照することによってここに記載されたものとする)には、スクアレンの特定の1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8-オクタヒドロ-5, 5, 8()-トリメチル-6-イソキノリニアミン誘導体、例えばN-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8-オクタヒドロ-2-アリル-5, 5, 8()-トリメチル-6()-イソキノリニアミンが開示されている。フランス国特許公開第2697250号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定の-, -ジメチル-4-ピペリジンエタノール誘導体、例えば1-(1, 5, 9-トリメチルデシル)-, -ジメチル-4-ピペリジンエタノールが開示されている。

10

【0186】

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のどのような組み合わせも本発明の組み合わせ側面における第2成分として用いられる。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の組み合わせという用語は、スクアレン-2, 3-エポキシド中間体を経るスクアレンのラノステロールへの生体変換を阻害する化合物を意味する。いくつかの分析法では、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はできないが、これらの分析法は本技術分野における当業者によって認められている。従って、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の組み合わせによる阻害は、スクアレンエポキシダーゼまたはスクアレンシクラーゼ阻害剤のための上記標準分析法により本技術分野における当業者によって容易に測定される。これらの各種化合物は以下に記載されているが、他の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は本技術分野における当業者に知られている。米国特許第5, 084, 461号および第5, 278, 171号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のアザデカリン誘導体が開示されている。EP公開第468, 434号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のピペリジルエーテルおよびチオ-エーテル誘導体、例えば2-(1-ピペリジル)フェニルイソペンチルスルホキシドおよび2-(1-ピペリジル)エチルエチルスルフィドが開示されている。PCT公開WO 9401404(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のアシル-ピペリジン、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)ピペリジンが開示されている。米国特許第5, 102, 915号(参照することによってここに記載されたものとする)には、特定のシクロプロピルオキシ-スクアレン誘導体が開示されている。

20

【0187】

上記式Iの化合物のための出発物質および試薬も本技術分野における当業者であれば容易に入手することができ、あるいは一般的な有機合成法を用いて容易に合成することができる。例えば、ここで用いられる多くの化合物は、大きな科学的関心がもたれているかつ商業的需要のある化合物に関する化合物またはこれらの化合物から誘導されるものであり、従って、多くのそのような化合物は商業的に入手することができるか、あるいは文献で公表されているか、あるいは文献に発表されている方法によって他の一般的に入手しうる物質から容易に製造される。

30

【0188】

本発明の式Iの化合物またはそれらの合成における中間体のいくつかは非対称炭素原子を有し、従って、光学的対掌体またはジアステレオマーである。ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によるような公知の方法によってこれらの物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。光学的対掌体は、例えば、キラルHPLC法、または適切な光学的に活性な化合物(例えば、アルコール)との反応により光学的対掌体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、そして個々のジアステレオマーを相当する純粋な光学的対掌体に変換(例えば、加水分解)することによって分離しうる。また、式Iの化合物または酸性もしくは塩基性部分を含むそれらの合成における中間体の光学的対掌体混合物は、光学的に純粋

40

50

なキラル塩基または酸（例えば、1-フェニル-エチルアミンまたは酒石酸）とのジアステレオマー塩を形成し、分別結晶によりジアステレオマーを分離し、そして中和して塩を分解して相当する純粋な光学的対掌体を得ることによって、それらの相当する純粋な光学的対掌体に分離しうる。ジアステレオマー、光学的対掌体、およびこれらの混合物を含めたそのような異性体の全ては、本発明の一部と考える。また、本発明の化合物のいくつかは、アトロブ異性体（例えば、置換ビアリール）であり、これらは本発明の一部と考える。

【0189】

さらに詳しくは、本発明の式Iの化合物は、0～50%（好ましくは、2～20%）のイソプロパノールおよび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）を含有する炭化水素（好ましくは、ヘプタンまたはヘキサン）よりなる移動相での、非対称樹脂（好ましくは、キラルセル（登録商標）ADまたはOD[キラル・テクノロジー社、ペンシルベニア州エクストンから得られる]上でのクロマトグラフィー（好ましくは、高圧液体クロマトグラフィー[HPLC]）を用いる合成における最終化合物または中間体（好ましくは、最終化合物）のラセミ化合物を分割することによって、光学的対掌体に富む形で得られる。生成物を含有するフラクションを濃縮して所望の物質を得る。

【0190】

本発明の式Iの化合物のいくつかは酸性であり、それらは薬学的に許容される陽イオンと共に塩を形成する。本発明の式Iの化合物のいくつかは塩基性であり、それらは薬学的に許容される陰イオンと共に塩を形成する。そのような塩は全て本発明の範囲に入り、それらは一般的な方法、例えば酸性および塩基性化合物を、通常は化学量論的比率で、水性、非水性または一部水性媒質中、適宜化合させることによって製造することができる。塩は、濾過により、非溶媒での沈殿の後の濾過により、溶媒の蒸発により、または、水溶液の場合、凍結乾燥により、適宜回収される。化合物は、エタノール、ヘキサンまたは水／エタノール混合物のような適切な溶媒に溶解することによって、結晶の形で得ることができる。

【0191】

さらに、本発明の式Iの化合物が水和物または溶媒和物を形成するとき、それらも本発明の範囲に入る。

本発明の式Iの化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物およびプロドラッグの塩はいずれも、哺乳動物、特に人間におけるコレステロールエステルトランスファー蛋白質活性を阻害する薬剤として治療に用いるのに適している。従って、本発明の化合物は、哺乳動物、特に人間における血漿HDLコレステロール、その関連成分、およびそれらによる機能を高める。それらの活性により、これらの薬剤はまた、哺乳動物、特に人間におけるトリグリセリド、VLDLコレステロール、LDLコレステロールおよびそれらの関連成分の血漿レベルを減じる。従って、これらの化合物は、低アルファリポ蛋白血症、高ベータリポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、およ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および心臓血管疾患の発症に伴って観察される各種異常脂血症の治療に有用である。

【0192】

さらに、CETP欠乏動物（マウス）へ機能性CETP遺伝子を導入すると、HDLレベルが減少し（Ageylon, L. B. 等：J. Biol. Chem. (1991) 266: 10796-10801）、アテローム硬化症になりやすくなる（Marotti, K. R. 等：Nature (1993) 364: 73-75）。また、阻害抗体でCETP活性を阻害すると、ハムスター（Evans, G. F. 等：J. of Lipid Research (1994) 35: 1634-1645）およびウサギ（Whitlock, M. E. 等：J. Clin. Invest. (1989) 84: 129-137）のHDLコレステロールが上昇する。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射により血漿CETPの上昇を抑制すると、コレステロール飼料を与えたウサギのアテローム硬化症が減少した（Sugano, 50

M. 等: J. of Biol. Chem. (1998) 273: 5033 - 5036)。重要なことには、遺伝学的突然変異により血漿 CETP が不足している人は、著しく高い血漿 HDL コレステロールレベルおよびアポリポ蛋白 A-1 (HDL の主なアポリポ蛋白成分) を有する。さらに、血漿 LDL コレステロールおよびアポリポ蛋白 B (LDL の主なアポリポ蛋白成分) が著しく少ないという証明が多くなされている (Inazu, A., Brown, M. L., Hessler, C. B. 等: N. Engl. J. Med. (1990) 323: 1234 - 1238)。

【0193】

HDL コレステロールと HDL 関連リポ蛋白とのレベル間には負の相関関係が、心臓血管、大脳血管および末梢血管疾患の発症を伴う血液中のトリグリセリド、LDL コレステロール、およびそれらの関連アポリポ蛋白の間には正の相関関係があり、本発明の式 I の化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物およびプロドラッグの塩は、それらの薬理学的作用により、アテローム硬化症およびその関連疾患状態の予防、抑制および/または軽減に有用である。これらには、心臓血管疾患(例えば、狭心症、心臓虚血および心筋梗塞)、心臓血管疾患治療による合併症(例えば、再灌流傷害および血管形成再狭窄)、高血圧、発作、および器官移植に伴うアテローム硬化症が含まれる。

【0194】

高い HDL レベルを広範囲に伴う有利な効果のため、人間における CETP 活性を阻害する薬剤は、その HDL を高める能力のために、多くの他の疾患領域においても同様に有用な治療法を提供する。

【0195】

従って、本発明の式 I の化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物およびプロドラッグの塩が、コレステロールエステルトランスファーの阻害によりリポ蛋白組成を変える能力があるので、これらは糖尿病に伴う血管性合併症の治療に用いられる。高脂血症は真性糖尿病のたいていの患者に見られる (Howard, B. V. 1987, J. Lipid Res. 28, 613)。正常な脂質レベルであっても、糖尿病患者は心臓血管疾患のリスクがより大きい (Kannel, W. B. および McGee, D. L. 1979, Diabetes Care 2, 120)。CETP 仲介コレステロールエステルトランスファーはインスリン依存性糖尿病 (Bagdade, J. D., Subbaiah, P. V. および Ritter, M. C. 1991, Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) および非依存性糖尿病 (Bagdade, J. D., Ritter, M. C., Lane, J. および Subbaiah, 1993, Atherosclerosis 104, 69) のいずれにおいても異常に高まることが知られている。コレステロールトランスファーの異常増加でリポ蛋白組成、特に VLDL および LDL の組成が変化し、アテローム発生をさらに促すことは示されている (Bagdade, J. D., Wagner, J. D., Rudel, L. L. および Clarkson, T. B. 1995, J. Lipid Res. 36, 759)。これらの変化は、必ずしも、毎日の脂質スクリーニング中に観察されるものではない。従って、本発明は糖尿病状態の結果としての血管性合併症のリスクを減じるのに有用である。

【0196】

記載の薬剤は肥満症の治療に有用である。人間 (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. および McPherson, R., 1995, Journal of Lipid Research 36 (12): 2552 - 61) および人間以外の靈長類 (Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R., および Rudel, L., 1991, Journal of Clinical Investigation 87 (5): 1559 - 66) のいずれにおいても、CETP に対する mRNA は、脂肪組織中に高レベルで発現する。脂肪メッセージは脂肪飼料を与えると増加し (Martin, L. J., Connolly, P. W., Nancollas, D., Wood, N.

10

20

30

40

50

., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tali, A. R., Marcel, Y. L. および Mcpherson, R., 1993、*Journal of Lipid Research*. 34(3) : 437 - 46)、機能性トランスファー蛋白質に翻訳され、分泌により血漿 CETP レベルに有意に働く。人間の脂肪細胞では、大部分のコレステロールは血漿 LDL および HDL によってもたらされる (Fong, B. S. および Angel, A., 1989、*Biochimica et Biophysica Acta*. 1004(1) : 53 - 60)。HDL コレステロールエステルの取り込みは大部分が CETP による (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doeille, H., Milne, R. および McPherson, R., 1997、*Journal of Biological Chemistry*, 272(38) : 23572 - 7)。肥満患者における HDL の脂肪細胞への結合の増加につながる、HDL コレステロールの取り込みを刺激する CETP のこの能力 (Jimenez, J. G., Fong B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., および Angel, A., 1989、*International Journal of Obesity*、13(5) : 699 - 709) は、CETP の役割が、これらの患者の HDL 表現型の生成を少なくするばかりでなく、コレステロール蓄積の促進により肥満自体を発症させることにあることを示している。従って、このプロセスを遮断する CETP 活性の阻害剤は、体重減量による糖尿病治療に有用な補助薬として働く。

【0197】

CETP 阻害剤は、グラム陰性敗血症および敗血症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大部分が、バクテリアの外面から放出される内毒素、リポ多糖類 (LPS) によるものであり、これは広範囲な炎症反応を引き起こす。リポ多糖類はリポ蛋白と複合体を形成することができる (Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., および Weinstein, D. B., 1981、*J. Clin. Invest.* 67, 827 - 37)。試験管内試験では、LPS の HDL への結合が炎症仲介物質の生成および放出を大幅に減じることが証明されている (Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., 1978、*J. Clin. Invest.* 62, 1313 - 24)。生体内試験では、ヒトアポ - A1 および高 HDL レベルを発現する遺伝子導入マウスが敗血症ショックから保護されることが分かっている (Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M., および Rubin, A. L., 1993、*Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 12040 - 33)。重要なことには、内毒素の挑戦を受けた人間へ再形成 HDL を投与すると、炎症反応が減少する (Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Amet, B., van der Poll, T., ten Cate, J. W., および van Deventer, S. J. H. 1996、*J. Exp. Med.* 184, 1601 - 08)。CETP 阻害剤は、HDL レベルを上げることにより、炎症および敗血症ショックの発症を減じる。

【0198】

本発明の式 I の化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物およびプロドラッグの塩の哺乳動物 (例えば、男女) における上記疾患 / 状態の治療における薬剤としての有用性は、下記の一般的な分析および生体内分析における本発明の化合物の活性によって証明される。生体内分析 (本技術分野における技術内で適切に変更した) を用いて、他の脂質またはトリグリセリド対照薬剤並びに本発明の化合物の活性を測定しうる。下記の組み合わせプロトコルは、ここに記載の脂質またはトリグリセリド薬剤 (例えば、本発明の化合物) の組み合わせの使用効果を証明するのに有用である。そのような分析はまた、本発明の式 I の化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物およびプロドラッグの塩 (またはここに記載の他の薬剤) の活性を互いにおよび他の公知化合物の活性と比較しうる手段を提供する。これらの比較結果は、そのような疾患の治療のための、人間

20

30

40

50

を含めた哺乳動物における投与レベルを決定するのに有用である。

【0199】

次のプロトコルはもちろん本技術分野における当業者によって変更しうる。

式Iの化合物の高アルファコレステロール活性は、本質的にはJ. Biol. Chem. 256、11992、1981にMortonが、Clin. Chem. 34、2322、1988にDiasが記載したように、リポ蛋白フラクション間の放射標識脂質の相対的移行比率を測定することにより、コレステロールエステルトランスクター蛋白質の作用におけるこれらの化合物の効果を調べることによって判定することができる。

C E T P 試験管内分析

人間の血漿（試験管内）および動物の血漿（生体外）におけるコレステロールエステルトランスクター分析について以下で簡単に説明する：薬剤の存在または不在下におけるC E T P活性は、人間の血漿における外因性トレーサーHDLから非HDLリポ蛋白フラクションへの、または遺伝子導入マウスの血漿における³H-標識LDLからHDLフラクションへの、³H-標識コレステロールオレエート(CO)の移行を測定することによって分析する。標識されたヒトリポ蛋白基質は、血漿における内因性C E T P活性を用いて血漿における³H-COをリン脂質リポソームから全てリポ蛋白フラクションへ移行させるMortonの方法と同様に製造する。³H-標識LDLおよびHDLは、各々、1.019~1.063および1.10~1.21g/mlの密度カットで引き続き超遠心分離することによりその後単離する。活性分析の場合、³H-標識リポ蛋白を10~25nmol eCO/mlで血漿に加え、試料を37度で2.5~3時間インキュベートする。次に、非HDLリポ蛋白を、同体積の20% (w/v) ポリエチレングリコール8000(Dias)を加えることによって沈殿させる。試料を750g×20分遠心分離し、HDL含有上澄み中に含まれる放射能を液体シンチレーションにより測定する。様々な量の本発明の化合物をジメチルスルホキシド中の溶液として人間の血漿に導入し、その後、放射標識コレステロールオレエートを加え、そして移行した放射標識の相対量を比較すると、相対的コレステロールエステルトランスクター阻害活性を測定することができる。

C E T P 生体内分析

これらの化合物の生体内活性は、対照に対して、コレステロールエステルトランスクター活性を様々な時点エクスピボ(ex vivo)で50%まで阻害するのに必要な、あるいはC E T Pを含む動物種においてHDLコレステロールを一定の百分率まで高めるのに必要な薬剤投与量により判定することができる。ヒトC E T Pおよびヒトアポリポ蛋白A1の両方を発現する遺伝子導入マウス(チャールズ・リバー社、マサチューセッツ州ボストン)を用いて、化合物を生体内分析しうる。試験化合物は、オリーブオイルおよびタウロコールナトリウムを含有するエマルジョン賦形剤に加えた形で経口強制投与する。投与前にマウスの眼窩後方から採血する。投与後の4~24時間の様々な時点で、動物を犠牲にし、心臓穿刺により採血し、総コレステロール、HDLおよび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。C E T P活性は、³H-コレステロールオレエート含有LDLをHDLに対立する供与体源として用いる以外は、上記と同様の方法によって測定する。脂質およびトランスクター活性について得た値を、投与前に得た値および/または賦形剤のみを与えたマウスから得た値と比較する。

血漿脂質分析

これらの化合物の活性は、人間と類似のC E T P活性および血漿リポ蛋白特性を有する特定の動物、例えばマーモセットの血漿における、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またはトリグリセリドを変えるのに必要な薬剤の量を測定することにより証明しうる(Crook等、Arteriosclerosis 10、625、1990)。大人のマーモセットは、各グループが総HDLおよび/またはLDL血漿コレステロール濃度に対して類似の平均±SDを有するように治療グループを割り当てる。グループの割り当ての後、マーモセットに、1~8日間、食餌混合物としてまたは胃内挿管により毎日化合物を投与する。対照マーモセットには投与賦形剤のみを与える。血漿総LDL、VLDLおよびHDLコ

10

20

20

30

30

40

40

50

コレステロール値は、試験中のいずれの時点においても、肘前の静脈から採血し、そして血漿リポ蛋白を密度勾配遠心分離によりそれらの個々のサブクラスに分離することによって、そして前記のようにコレステロール濃度を測定することによって判定することができる (Crook等、Arteriosclerosis 10、625、1990)。

生体内アテローム硬化症分析

化合物の抗アテローム硬化効果は、ウサギの大動脈における脂質堆積を減じるのに必要な化合物の量により測定することができる。オスのニュージーランド白ウサギに0.2%コレステロールおよび10%ココナツオイルを含有する餌を4日間与える(1日1回)。ウサギの辺縁耳静脈から採血し、総血漿コレステロール値をこれらの試料から測定する。次に、ウサギは、各グループ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および/またはコレステロールエステルトランスファー蛋白質活性に對して類似の平均±SDを有するように治療グループを割り当てる。グループの割り当ての後、ウサギに食餌混合物としてまたは少しのゼラチンベース糖剤に担持させて化合物を毎日投与する。対照ウサギには餌またはゼラチン糖剤である投与賦形剤のみを与える。コレステロール/ココナツオイルの餌は試験の間、化合物の投与と共に続けて与える。血漿コレステロール値およびコレステロールエステルトランスファー蛋白質活性は、試験中のいずれの時点においても、辺縁耳静脈から採血することによって測定することができる。3~5ヶ月後、ウサギを犠牲にし、大動脈を胸郭弓から腸骨動脈枝まで取り出す。大動脈の外膜を除き、縦に開き、そしてHolman等(Lab. Invest. 1958、42-47)の記載のようにスダンIVで染色する。染色された表面積の百分率は、オプティマス・イメージ・アナライジング・システム(イメージ・プロセッシング・システム社)を用いるデンシメトリーによって定量する。脂質堆積の減少は、対照ウサギと比較して、化合物投与グループにおける染色された表面積百分率の減少によって示される。

抗肥満プロトコル

CETP阻害剤が体重を減少させる能力を、体重指数(BMI) 30 kg/m² の肥満患者で調べることができる。HDLコレステロールレベルを25%増加させるのに十分な量の阻害剤を投与する。BMIおよびウエスト(W)対ヒップ(H)比(WHR)として定義される体脂肪分布を3~6ヶ月の試験期間中調べ、治療グループの結果をプラセボを与えたグループと比較する。

生体内敗血症分析

生体内試験から、ヒトアポ-A1および高HDLを発現する遺伝子導入マウスが敗血症ショックから保護されることが分かる。従って、CETP阻害剤が敗血症ショックを防ぐ能力は、ヒトアポ-A1およびヒトCETP導入遺伝子(transgene)の両方を発現する遺伝子導入マウスで証明することができる(Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. およびRubin, A. L.、1993、Proc. Natl. Acad. Sci. 90、12040-44)。E. Coliから誘導されるLPSを、HDLを高める適切な投与量でCETP阻害剤を投与してある動物に、腹腔内注射により30 mg/kg投与する。LPS注射後、48時間まで生き残っているマウスの数を測定し、賦形剤(CETP阻害剤のない)のみを投与したものと比較する。

【0200】

本発明の化合物の投与は、本発明の化合物を全身的におよび/または局所的に放出するどのような方法によてもよい。これらの方法には、経口ルート、非経口、十二指腸内ルート等がある。一般に、本発明の化合物は経口投与されるが、例えば、経口投与がターゲットにとって不適切である場合、あるいは患者が薬剤を摂取できない場合、非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、皮下または髄内)を用いよう。

【0201】

一般に、本発明の化合物は、望ましい治療効果(例えば、HDLの増加)を得るために十分な量で用いられる。

一般に、本発明の式Iの化合物、それらのプロドラッグ、並びにそのような化合物および

10

20

30

40

50

プロドラッグの塩の効果的な投与量は、0.01～10mg/kg/日、好ましくは0.1～5mg/kg/日である。

【0202】

CETP阻害剤と共に用いられる組み合わせ薬剤は、治療に有効な量で用いられる。

例えば、一般に、HMG-CoAレダクター阻害剤の効果的な投与量は0.01～100mg/kg/日である。一般に、MTPアポB分泌阻害剤の効果的な投与量は0.01～100mg/kg/日である。

【0203】

本発明の化合物は、少なくとも1種の本発明の化合物と薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とを含む医薬組成物の形で一般に投与される。従って、本発明の化合物は個々にまたは共に、どのような一般的な経口、非経口、直腸または経皮投与形で投与してもよい。

10

【0204】

経口投与の場合、医薬組成物は溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末等の形をとリうる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムのような各種賦形剤を含有する錠剤は、ポリビニルピロイドン、サッカロース、ゼラチンおよびアカシアのような結合剤と一緒に、デンプン、好ましくはジャガイモまたはタピオカデンブンおよび特定の複合シリケートと共に用いられる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような潤滑剤は、錠剤製造にしばしば非常に有用である。同様なタイプの固体組成物はまた軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても用いられる；その好ましい物質にはまた、ラクトースまたはミルクシュガー並びに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。好ましい配合物は、軟質ゼラチンカプセル中の溶液あるいは、オリーブオイル、Miglyol（登録商標）またはCapmul（登録商標）のような油中の懸濁液である。適切ならば、酸化防止剤を加えて、長期分解を防止してもよい。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与に望ましいとき、本発明の化合物を、各種甘味剤、風味剤、着色剤、乳化剤および/または懸濁化剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの様々な組み合わせのような希釈剤と組み合わせてもよい。

20

【0205】

非経口投与には、相当する水溶性塩のゴマもしくはピーナッツ油中のまたは水性プロピレングリコール中の溶液、並びに殺菌水溶液を用いられる。そのような水溶液は、必要ならば、適当に緩衝化してもよく、液体希釈剤はまず十分な食塩水またはグルコースで等張性にする。これらの水溶液は静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内注射に特に適している。これに関して、用いられる殺菌水性媒質はいずれも、本技術分野における当業者に周知の標準的な技術によって容易に得ることができる。

30

【0206】

経皮（例えば、局所）投与には、希釈殺菌水性または一部水性溶液（通常は約0.1～5%濃度）、または上記非経口溶液と類似の溶液が製造される。

特定量の活性成分を含有する各種医薬組成物の製造法は公知であり、それらはこの記載に照らしてみれば本技術分野における当業者にとって明らかである。医薬組成物の製造法の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、マック・パブリッシング社、ペンシルベニア州イースター、15版（1975）を参照。

40

【0207】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を0.1～95%、好ましくは1～70%含有しいうる。とにかく、投与する組成物または配合物は、患者の疾患/状態、例えばアテローム硬化症を治療するのに有効な量の本発明の化合物を含有する。

【0208】

本発明は、ここに記載の疾患/状態を、別々に投与してもよい活性成分の組み合わせで治療することに関する側面を有するので、本発明は、キットの形の別個の医薬組成物を組み合わせることにも関する。キットは2つの別個の医薬組成物を含む：式Iの化合物、その

50

プロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの塩、および上記のような第2の化合物。キットは、容器、分割されたビンまたは分割されたホイルポケットのような別個の組成物を収容する手段を含む。一般に、キットには、別個の成分を投与するための使用説明書が入っている。別個の成分を異なる投与形態（例えば、経口および非経口）で投与するのが好ましいとき、あるいは異なる投与間隔で投与するとき、あるいは組み合わせの個々の成分を処方した医師が滴定するのが望ましいとき、キットの形は特に有利である。

【0209】

そ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・パックは包装業界でよく知られており、薬剤単位投与形態（錠剤、カプセル等）の包装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なる。包装過程の間に、プラスチックホイルにくぼみが形成される。くぼみは、詰められる錠剤またはカプセルの大きさおよび形を有する。次に、錠剤またはカプセルをくぼみに置き、比較的硬い材料のシートを、くぼみが形成されている方向と反対のプラスチックホイルの面でホイルに対してシールする。その結果、錠剤またはカプセルはプラスチックホイルとシートとの間のくぼみにシールされる。シートの強度は、くぼみに手で圧力を加えることによりくぼみの位置のシートに開口部が形成されることで、錠剤またはカプセルをプリスター・パックから取り出すことができるよう強度であるのが好ましい。その後、錠剤またはカプセルは上記開口部から取り出すことができる。

10

【0210】

例えば、錠剤またはカプセルの隣に数字の形で、記憶の助けとなるものをキット上に設けるのが望ましいかもしれない。これらの数字は、指定の錠剤またはカプセルを飲む日と一致する。そのような記憶の助けとなるものの別の例は、「第1週、月曜日、火曜日、---等」、「第2週、月曜日、火曜日、---等」のように、カードに印刷されたカレンダーである。記憶の助けの他の形は容易に考えつくであろう。「1日の投薬」は、定められた日に飲む単一の錠剤もしくはカプセルまたはいくつかのピルもしくはカプセルでもよい。また、式Iの化合物の1日の投薬は1つの錠剤またはカプセルよりなり、一方、第2の化合物の1日の投薬がいくつかの錠剤またはカプセルよりなっていても、そしてその逆であってもよい。

30

【0211】

本発明の別の具体的な態様は、1日の投薬をそれらの使用目的順に1度ずつ小出しするように設計されたディスペンサーである。ディスペンサーに記憶の助けが付いていて、薬の飲み方の指示にさらに従いやすくなっているのが好ましい。そのような記憶の助けとなるものの例は、小出しした1日の投薬数を示す機械カウンターである。そのような記憶の助けとなるものの別の例は、飲んだ最後の日付を読み出すおよび/または次に飲むべき日を思い出させるような、液晶表示器または可聴注意信号とつながった電池式マイクロチップメモリーである。

【0212】

単独あるいは互いにまたは他の化合物と組み合せた形の本発明の化合物は、一般的な配合物の形で投与される。次の配合物の例は本発明を説明するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

40

【0213】

次の配合物において、「活性成分」とは本発明の化合物を意味する。

配合物1：ゼラチンカプセル

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	0. 25 - 100
デンプン、N.F.	0 - 650
デンプン流動性粉末	0 - 50
シリコーン油 350 センチストークス	0 - 15

錠剤配合物は次の成分を用いて製造する：

配合物 2 : 錠剤

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	0. 25 - 100
セルロース、微晶質	200 - 650
二酸化珪素、ヒュームド	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。

【0214】

あるいは、各々 0.25 - 100 mg の活性成分を含有する錠剤を次のように製造する：

配合物 3 : 錠剤

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	0. 25 - 100
デンプン	45
セルロース、微晶質	35
ポリビニルピロリドン (10% 水溶液として)	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

活性成分、デンプン、およびセルロースを 45 番メッシュ U.S. ふるいに通し、十分に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、14 番メッシュ U.S. ふるいに通す。そのように製造した顆粒を 50 ~ 60 で乾燥し、18 番メッシュ U.S. ふるいに通す。予め 60 番メッシュ U.S. ふるいに通しておいたナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合後、錠剤機で圧縮して錠剤を得る。

【0215】

5 ml 投与量当たり各々 0.25 - 100 mg の活性成分を含有する懸濁液を次のように製造する：

配合物 4 : 懸濁液

成分	量 (mg / 5 ml)
活性成分	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
風味剤	必要なまで
着色剤	必要なまで

精製水を加えて 5 ml にする

活性成分を 45 番メッシュ U.S. ふるいに通し、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよ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、風味剤および着色剤をいくらかの水で希釈し、攪拌しながら、加える。次に、十分な水を加えて、必要な体積にする。

【0216】

エーロゾル溶液は次の成分を含有させて製造する：

配合物 5 : エーロゾル

<u>成分</u>	<u>量(重量%)</u>
活性成分	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

活性成分をエタノールと混合し、混合物をプロペラント 22 の一部に加え、30 に冷却し、充填装置に移す。次に、必要な量をステンレス鋼容器へ供給し、残りの噴射剤で希釈する。次に、容器にバルブ装置を取り付ける。

【0217】

座薬は次のように製造する：

配合物 6 : 座薬

<u>成分</u>	<u>量(mg/座薬)</u>	10
活性成分	0. 25	
飽和脂肪酸グリセリド	2, 000	

活性成分を 60 番メッシュ U S ふるいに通し、予めできるだけ少ない熱で溶融しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。次に、混合物を呼称 2 g 容積の座薬型に注ぎ、冷却させる。

【0218】

静脈内配合物は次のように製造する：

配合物 7 : 静脈内溶液

<u>成分</u>	<u>量</u>	20
エタノールに溶解した活性成分 1%	20 mg	
Intralipid (登録商標) エマルジョン	1, 000 ml	

上記成分の溶液は約 1 ml / 分の速度で患者へ静脈内投与する。

【0219】

軟質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

配合物 8 : オイル配合物を含む軟質ゼラチンカプセル

<u>成分</u>	<u>量(mg/カプセル)</u>
活性成分	10 - 500
オリーブオイルまたはMiglyol (登録商標) オイル	500 - 1000

上記活性成分は薬剤の組み合わせでもよい。

一般的実験方法

NMR スペクトルは、Varian XL - 300 (Varian Co., Palo Alto, カリフォルニア州)、Bruker AM - 300 スペクトロメーター (Bruker Co., Billerica, マサチューセッツ州) または Varian Unity 400 を用いて、約 23 でプロトン 300 MHz、炭素核 75.4 MHz において記録した。化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側に ppm で表す。ピーク形状は以下のように示す：s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；bs、幅の広い一重線。試料を同一溶媒中で数滴の D₂O と振とうした場合、各 NMR 実験に交換可能な共鳴は現れなかった。大気圧化学イオン化 (APCI) によるマススペクトルは、Fisons Platform II Spectrometer で得た。化学イオン化によるマススペクトルは、Hewlett-Packard 5989 装置 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, カリフォルニア州) (アンモニアによるイオン化、PBM S) で得た。塩素または臭素を含有するイオンの強度を記載している例では、期待される強度比が観察されており (35Cl / 37Cl を含有するイオンで約 3 : 1、79Br / 81Br を含有するイオンで 1 : 1)、質量数が小さい方のイオンの強度のみをあげる。

【0220】

カラムクロマトグラフィーは、Baker Silica Gel (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, ニュージャージー州) または Silica Gel 60 (EM Science, Gibbstown, ニュージャージー州)

のいずれかをガラスカラムに充填し、これを用いて低窒素圧下で実施した。ラジオクロマトグラフィーは、Chromatron (7924Tモデル、Harrison Research) を用いて行った。特記しない限り、市販品製造業者から入手した試薬を使用した。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、およびジクロロメタンは、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, ウィスコンシン州) が供給する無水グレードであった。微量分析は、Schwarzkopf Microanalytical Laboratory (Woodsайд, ニューヨーク州) で実施した。“濃縮”および“蒸発”という用語は、水流アスピレーターによる減圧下、浴温45℃未満でのロータリーエバポレーターを用いた溶媒の除去をさす。“0~20”または“0~25”で実施した反応は、断熱した氷浴中で最初に容器を冷却し、これを数時間かけて室温に加温して実施した。“min”および“h”という略語は、それぞれ“分”および“時間”を表す。

実施例

実施例1Aおよび実施例1B

cis-(2-メチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[
g]キノリン-4-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルおよびcis-(2-メチル-
2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[f]キノリン-4-イ
ル)-カルバミン酸ベンジルエステル：インダン-5-イルアミン(1.5g、11.3
mmol)を無水ジクロロメタン(50mL)に溶解した。硫酸ナトリウム(1.0g)
を加え、混合物を-25℃に冷却した。アセトアルデヒド(0.63mL、11.3mm
ol)を加え、該反応物を-25℃で1h攪拌した。その後、固体状硫酸ナトリウムを濾
過して取り除き、濾液に-25℃でO-ベンジル-N-ビニルカルバメート(2.0g、
11.3mmol)を加え、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテート(0.14mL
、1.13mmol)を加えた。該反応物を-25℃で1h攪拌し、30minかけて室
温に加温した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用
いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、800mgのcis-(2-メチル-
2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[g]キノリン-4-イ
ル)-カルバミン酸ベンジルエステル、

【0221】

【化11】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 1.5 (q, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.5 (m,
1H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (m, 5H);

【0222】

および260mgのcis-(2-メチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[f]キノリン-4-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル、

【0223】

【化12】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 1.5 (q, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s,
1H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

【0224】

が得られた。

実施例1C

cis-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[g]キノリン-1-カルボン酸エチルエステル：無水ジクロロメタン(50mL)中のcis-(2-メチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[g]キノリン-4-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(実施例1A)(2.0g、4.9mmol)の溶液に、ピリジン(1.0mL)を加え

た。混合物を 0 ℃ に冷却し、クロロギ酸エチル (1.0 mL) を徐々に加えた。該反応物を 0 ℃ で 30 min 搅拌した後、室温で 4 h 搅拌した。反応混合物を 25 mL の 2 N HCl で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。15% 酢酸エチル / ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、標題生成物 (500 mg) が得られた。

【0225】

【化13】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 1.2 (t, 3H),
4.2 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

10

【0226】

実施例 1 D

c i s - 4 - アミノ - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル : c i s - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 1 C) (500 mg)、パラジウムを 10% 携持したカーボン (150 mg)、およびエタノール - シクロヘキセン混合物 (1 : 1、50 mL) を、2 h 加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過し、減圧濃縮した。5% メタノール / 酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、標題生成物 (350 mg) が得られた。

20

【0227】

【化14】

MS m/z 258 (M⁺-16); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (dd, 1H), 7.2 (s, 2H).

【0228】

実施例 1 E

c i s - 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル : 無水 1,2-ジクロロエタン (50 mL) 中の c i s - 4 - アミノ - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 1 D) (0.35 g、1.28 mmol) の溶液に、酢酸 (0.073 mL、1.28 mmol) を加え、続いて 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.21 mL、1.28 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.406 g、1.92 mmol) を加えた。反応物を室温で 18 h 搅拌した。その後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、1 N NaOH で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧乾燥した。10% 酢酸エチル / ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、標題生成物 (約 300 mg) が得られた。

30

【0229】

【化15】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.6 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 2H).

40

【0230】

実施例 2

4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル : ジクロロメタン (2.5 mL) 中の c i s - 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキ

50

サヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 1 E) (50 mg, 0.1 mmol) およびピリジン (0.15 mL, 1.85 mmol) の溶液を、塩化アセチル (0.2 mL, 2.8 mmol) をシリングで加えつつ氷水浴中で冷却した。室温で一晩攪拌した後、混合物を 2 N HCl で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、25% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、20 mg の標題化合物が得られた。

【 0231】

【 化 16】

MS m/z 542.5 (M^+); ^1H NMR δ 1.1 (d, 3H), 2.3 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.3 (s, 1H).

10

【 0232】

実施例 3 A

プロピリデン - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン: 100 mL のジクロロメタン中の 4 - トリフルオロメチルアニリン (3.3 g, 20.5 mmol) およびトリエチルアミン (8.3 g, 83 mmol) の溶液を氷 / 水浴中で冷却し、これに四塩化チタン (ジクロロメタン中の 1.0 M 溶液 11.4 mL, 11.4 mmol) を徐々に加えた。25 min 後、プロピオンアルデヒド (1.8 g, 25.6 mmol) をジクロロメタン中の溶液として徐々に加えた。さらに氷 / 水浴中で 1 時間攪拌した後、炭酸カリウム水溶液 (約 100 mL の 1 M 溶液) を加えた。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧乾燥すると、粗標題生成物が得られ、これをさらに精製することなく使用した。

20

【 0233】

【 化 17】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.2 (t, 3H), 2.5 (dq, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.84 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz).

【 0234】

実施例 3 B

c i s - (2 - エチル - 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) - カルバミン酸ベンジルエステル: 200 mL のジクロロメタン中で、実施例 3 からのプロピリデン - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン粗生成物および O - ベンジル - N - ビニルカルバメート (3.1 g, 17.4 mmol) を合わせ、該混合物を、三フッ化ホウ素ジエチルエーテート (0.25 g, 1.7 mmol) を加えつつ氷 / 水浴中で冷却した。室温で 1 h 攪拌した後、反応混合物を約 50 mL に濃縮し、50% ジクロロメタン / ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより直接精製すると、2.5 g の標題生成物が得られた。

30

【 0235】

【 化 18】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H), 1.42 (q, 1H), 1.53 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.00, (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.38 (m, 6H).

40

【 0236】

実施例 3 C

c i s - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 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: ジクロロメタン (1 L) 中の c i s - (2 - エチル - 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) - カルバミン酸ベンジルエステル (実施例 3 B) (37.0

50

g、97.9 mmol) およびピリジン(23.2 g、293.7 mmol)の溶液を、クロロギ酸エチル(37.2 g、342.6 mmol)を徐々に加えつつ氷／水浴中で冷却した。室温で一晩攪拌した後、1M水酸化カリウム溶液を加えて反応をクエンチさせつつ、混合物を氷／水浴を用いて冷却した。有機相を2M塩酸溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると、粗生成物が得られ、これを10~15%酢酸エチル／ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、40 gの標題生成物が得られた。

【0237】

【化19】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.4-1.6

(m, 3H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.18
(s, 2H), 7.3-7.6 (m, 8H).

10

【0238】

実施例3D

c i s - 4 - アミノ - 2 - エチル - 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：それぞれ150 mLずつのシクロヘキセンおよびエタノール中のc i s - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 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3C)(18.0 g、40 mmol)の溶液を、パラジウムを10%担持したカーボン(10.0 g、水50重量%)で処理した。1 h 加熱還流した後、混合物を冷却し、これをCelite(登録商標)を通して濾過し、減圧濃縮すると、粗生成物が得られ、これを25~50%酢酸エチル／ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、8.8 gの標題生成物が得られた。

20

【0239】

【化20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H), 1.25 (m, 4H),

1.45 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.47
(m, 2H), 7.69 (s, 1H).

30

【0240】

実施例3E

c i s - 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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：c i s - 4 - アミノ - 2 - エチル - 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3D)(8.8 g、27.8 mmol)の溶液を、酢酸(5.0 g、83.5 mmol)、3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド(6.74 g、27.8 mmol)で順次処理し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(29.5 g、139.2 mmol)で処理した。室温で24 h攪拌した後、混合物を500 mLの1M水酸化カリウムと合わせ、水層をジクロロメタン(2×200 mL)で抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると、粗生成物が得られ、これを5~10%酢酸エチル／ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、13.8 gの標題生成物が得られた。

40

【0241】

【化21】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.85 (t, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 2H).

【0242】

実施例 3 F

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - エチル - 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

10

ボン酸エチルエステル：20 mL のギ酸中の c i s - 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 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 E）(2.0 g、3.65 mmol) の溶液を、無水酢酸 (11.29 g、111 mmol) およびギ酸ナトリウム (1.25 g、18.5 mmol) で処理した。室温で 24 h 搅拌した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると、粗生成物が得られ、これを 10 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、1.8 g の標題生成物が得られた。

【0243】

20

【化22】

MS m/z 571.2 (M⁺ + 1);

¹H NMR (ホルムアミド回転異性体の約 5 : 1 混合物, CDCl₃) δ 0.75 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.6-1.75 (M, 2H), 2.3 (bm, 1H), 4.15-4.3 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.5-4.7 (bm, 1H), 4.8-5.8 (bm, 2H), 7.14 および 7.08 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.80 および 7.86 (s, 1H), 8.47 および 8.62 (s, 1H).

【0244】

実施例 4 ~ 4 9 D は、実施例 1 A ~ 2 または 3 A ~ 3 F に記載した反応順序に類似する適切な方法で、適切な出発物質を用いて調製した。

30

実施例 4

c i s - 4 - (ベンジル - ホルミル - アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 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.

【0245】

【化23】

MS m/z 413 (M⁺ + 1), 430 (M⁺ + 18); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (ホルミル-H, s, 1H), 1.18 (C2-Me, d, 3H, J = 6.2 Hz).

【0246】

40

実施例 5

c i s - 4 - (ベンジル - トリフルオロメタンスルホニル - アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 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.

【0247】

【化24】

MS m/z 518 (M⁺ + 2); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1, 4.61 (m, 1H).

【0248】

実施例 6

50

c i s - 4 - (1 - ベンジル - 3 - メチル - チオウレイド) - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【0249】

【化25】

MS m/z 458 ($M^+ + 1$), 475 ($M^+ + 18$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 7.08 (C8, s, 1H), 6.35 (C5, s, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H).

【0250】

実施例 7

c i s - 4 - { ベンジル - [(4 - クロロ - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 . 10

【0251】

【化26】

MS m/z 555 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$)

δ 6.33 (C5, s, 1H), 5.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.42 (s, 2H).

【0252】

実施例 8

c i s - 4 - { ベンジル - [(3 - クロロ - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 . 20

【0253】

【化27】

MS m/z 555 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$)

δ 6.39 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz).

【0254】

実施例 9

c i s - 4 - { ベンジル - [(3 - ブロモ - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 . 30

【0255】

【化28】

MS m/z 581 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ

6.32 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 3.43 (s, 2H).

【0256】

実施例 10

c i s - 4 - { ベンジル - [(3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 . 40

【0257】

【化29】

MS m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ +$

18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.33 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 3.42 (s, 2H).

【0258】

実施例 11

c i s - 4 - { ベンジル - [(3 - ニトロ - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 50

-ジメトキシ-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.

【0259】

【化30】

MS m/z 548 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 18$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 6.35 (C5, s, 1H), 5.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz).

【0260】

実施例12

c i s - 4 - {ベンジル-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ} - 6,7-ジメトキシ-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

【0261】

【化31】

MS m/z 657 ($M^+ + 19$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 6.35 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.42 (s, 2H).

【0262】

実施例13

c i s - 4 - {ベンジル-[(2-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ} - 6,7-ジメトキシ-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

【0263】

【化32】

MS m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ +$

18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.48 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz).

【0264】

実施例14

c i s - 4 - {ベンジル-[(2-クロロ-フェニル)-アセチル]-アミノ} - 6,7-ジメトキシ-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. 30

【0265】

【化33】

MS m/z 537 ($M^+ + 1$), 554 ($M^+ + 18$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 6.43 (C5, s, 1H), 3.65 (s, 2H).

【0266】

実施例15

c i s - 4 - {ベンジル-[(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチル]-アミノ} - 6,7-ジメトキシ-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. 40

【0267】

【化34】

MS m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ +$

18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.30 (C5, s, 1H), 5.33 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.30 (s, 2H).

【0268】

実施例16

c i s - 4 - {ベンジル-[(4-ニトロ-フェニル)-アセチル]-アミノ} - 6,7- 50

-ジメトキシ-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35】

MS m/z 548 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 18$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 6.34 (C5, s, 1H), 5.34 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz).

【0270】

実施例17

c i s - 4 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチル] - メチル - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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

【0271】

【化36】

MS m/z 563 ($M^+ + 1$); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 2.84 (s, 3H), 7.0 (s, 1H).

【0272】

実施例18

c i s - 4 - { ベンジル - [(2 , 3 , 6 - トリクロロ - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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

【0273】

【化37】

MS m/z 605 (M^+), 624 ($M^+ + 19$);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46-7.21 (m, 10H), 5.39 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz).

【0274】

実施例19

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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. 30

【0275】

【化38】

MS m/z 617 ($M^+ +$

18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.07 (C8, s, 1H), 6.61 (C5, s, 1H), 3.02 (s, 3H).

【0276】

実施例20

c i s - 4 - { (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチル] - アミノ } - 6 , 7 - ジメトキシ - 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. 40

【0277】

【化39】

MS

m/z 793 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.23 (C5, s, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H).

【0278】

実施例21

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] 50

- 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【 0 2 7 9 】

【 化 4 0 】

MS m/z 549 ($M^+ + 1$), 566 ($M^+ +$

18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.42(ホルミル, s, 1H), 6.38 (C5, s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

【 0 2 8 0 】

実施例 2 2

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【 0 2 8 1 】

【 化 4 1 】

MS m/z 610 (M^+), 628

($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz).

【 0 2 8 2 】

実施例 2 3

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - トリフルオロアセチル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【 0 2 8 3 】

【 化 4 2 】

MS m/z

666 ($M^+ + 2$), 683 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 5.36 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz).

【 0 2 8 4 】

実施例 2 4

c i 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セチル - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【 0 2 8 5 】

【 化 4 3 】

MS m/z 620 (M^+),

638 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.41 (C5, s, 1H), 5.44 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz).

【 0 2 8 6 】

実施例 2 5

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - トリフルオロアセチル - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【 0 2 8 7 】

【 化 4 4 】

MS m/z 617 ($M^+ + 1$), 634 (M^+

+ 18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.13 (C8, s, 3H), 6.34 (C6, d, 1H).

10

20

30

40

50

【0288】

実施例26

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【0289】

【化45】

MS m/z 563 ($M^+ + 1$), 580 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C8, s, 1H), 6.38 (C6, s, 1H), 2.30 (C4-アセチル, s, 3H) .

10

【0290】

実施例27

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - メチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【0291】

【化46】

MS m/z 560 ($M^+ + NH_4$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

20

【0292】

実施例28

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - シアノ - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【0293】

【化47】

MS m/z 563 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.08 (C8, s, 1H), 6.78 (C5, s, 1H).

30

【0294】

実施例29

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0295】

【化48】

MS m/z 597 ($M^+ + 1$), 614 ($M^+ + 18$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 6H).

40

【0296】

実施例30

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0297】

【化49】

MS m/z

648 ($M^+ + 2$), 665 ($M^+ + 19$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.01 (s, 3H), 4.43 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz).

【0298】

実施例 3 1

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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.

【0299】

【化50】

MS m/z 610.9 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24-2.32 (m, 4H), 3.99 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.52 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz).

【0300】

実施例 3 2

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - メトキシメチル - 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.

【0301】

【化51】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.7 (s, 1H).

【0302】

実施例 3 3

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - メトキシメチル - 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.

【0303】

【化52】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.7 (s, 2H).

【0304】

実施例 3 4

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロブチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル.

【0305】

【化53】

MS m/z 624.9 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

【0306】

実施例 3 5

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロブチル - 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.

10

20

30

40

50

【0307】

【化54】

MS m/z 624.9 (M⁺); ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.2 (dd, 6H), 2.2 (s, 3H), 4.4 (q, 1H), 7.1 (s, 1H).

【0308】

実施例36

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ]
- 2 - メトキシメチル - 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 .

10

【0309】

【化55】

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.9 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

【0310】

実施例37

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ]
- 2 - シクロブチル - 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 .

20

【0311】

【化56】

MS m/z 611.2 (M⁺ + 1); ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.2 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 7.1 (s, 1H).

【0312】

実施例38

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ]
- 2 - エチル - 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 .

30

【0313】

【化57】

MS m/z 585.3 (M⁺ + 1); ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.6 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

【0314】

実施例39

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - 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 .

40

【0315】

【化58】

MS m/z 558 (M⁺ + 2), 575 (M⁺ +19); ¹H NMR (CDCl₃) アミド回転異性体AおよびBの4 : 1混合物. 回転異性体A δ 7.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). 回転異性体B δ 7.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

【0316】

実施例40

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ]
- 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン -

50

1 - カルボン酸プロピルエステル .

【0317】

【化59】

MS m/z 598 ($M^+ + 2$), 615

($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) アミド回転異性体AおよびBの5 : 1混合物. 回転異性体A δ 8.46 (s, 1H). 回転異性体B δ 8.61 (s, 1H).

【0318】

実施例4 1

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] 10
- 2 - シクロプロピル - 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 .

【0319】

【化60】

MS m/z 612 ($M^+ + 2$), 629

($M^+ + 19$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.98 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 5.51 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz),
7.14 (s, 1H).

【0320】

実施例4 2

c i s - 4 - (ベンジル - メタンスルホニル - アミノ) - 6, 7 - ジメトキシ - 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 .

【0321】

【化61】

MS m/z 462 (M^+), 480 ($M^+ + 18$); ^1H NMR

(CDCl_3) δ 6.70 (C5, s, 1H), 2.87 (スルホニル-Me, s, 3H) .

【0322】

実施例4 3

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] 30
- 2 - シクロプロピル - 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tert-ブチルエステル .

【0323】

【化62】

MS m/z 569.1 ($M^+ - t\text{-Bu}$);

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.3 (s, 9H), 2.3 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

【0324】

実施例4 4

c i s - 4 - [アセチル - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ]
- 2 - シクロプロピル - 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 .

【0325】

【化63】

MS m/z 598 ($M^+ + 2$), 614 (M^+

+ 18); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.00 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.52 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (s, 1H).

【0326】

10

20

30

40

50

実施例 4 5

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0327】

【化64】

MS m/z 583 (M⁺ + 1); ¹HNMR (CDCl₃) アミド回転異性体AおよびBの5, 5 : 1 混合物. 回転異性体A δ 8.47 (s, 1H).

回転異性体B δ 8.61 (s, 1H).

10

【0328】

実施例 4 6

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 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 .

【0329】

【化65】

MS m/z 599.1 (M⁺ + 1); ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.7 (t, 3H), 1.3 (dd, 6H), 2.3 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

20

【0330】

実施例 4 7

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - エチル - 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 .

【0331】

【化66】

MS m/z 585.1 (M⁺ + 1); ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.7 (t, 3H), 1.3 (dd, 6H), 7.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

30

【0332】

実施例 4 8

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - 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 .

【0333】

【化67】

MS m/z 571.1 (M⁺ + 1); ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.3 (m, 9H), 5.0 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

40

【0334】

実施例 4 9 A

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 - ブチルエステル .

【0335】

【化68】

MS m/z 511 (M⁺ - CO₂t-Bu); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.5 (m, 9H), 1.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 8.5 (s, 1H).

50

【0336】

実施例49B

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - 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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【0337】

【化69】

MS m/z 571 ($M+1^+$); 1H NMR(CDCl₃) 回転異性体の約1:3混合物 δ 2.22 および 2.26 (s, 3H), 6.99 および

7.10 (s, 1H).

10

【0338】

実施例49C

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - 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 .

【0339】

【化70】

MS m/z 557 ($M+1^+$); 1H NMR(CDCl₃) 回転異性体の約1:6混合物 δ 1.17 および 1.22 (d, 3H), 7.05 および

7.14 (s, 1H), 8.61 および 8.47 (s, 1H).

20

【0340】

実施例49D

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - 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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル .

【0341】

【化71】

MS m/z 585 ($M+1^+$); 1H NMR(CDCl₃) 回転異性体の約1:4混合物 δ 1.16 および 1.20 (d, 3H), 2.24 および

2.30 (s, 3H), 7.05 および 7.12 (s, 1H).

30

【0342】

実施例50A

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - クロロカルボニル - 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 . c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - 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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例3A ~ 3Eに記載した手順に類似の方法で調製した) (1.46 mg, 0.28 mmol) を、トルエン (3.9 mmol) 中の 1.93 M ホスゲン溶液 2 mL に溶解した。1.5 h 加熱還流した後、試料を減圧濃縮すると、標題生成物 (1.25 mg, 7.6%) が得られた。

40

【0343】

【化72】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.2-1.6 (m, 7H), 2.2-2.4 (m, 1H), 4.2-4.6 (m, 4H), 5.2-5.6 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5-7.9 (m, 5H).

【0344】

実施例 50B

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 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 . c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - クロロカルボニル - 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 50A) (125 mg) を、ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、アンモニアガスを該溶液中に凝縮させつつ氷水浴中で冷却した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を 10 mL の 1N HCl でクエンチさせ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、10 mL の飽和重炭酸ナトリウム、10 mL のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、標題生成物 (0.091 g, 76 %) が得られた。

【0345】

【化73】

MS m/z 563 (M⁺ + 1); ¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.18 (Me, d, 3H, J = 5.9 Hz), 1.2-1.4 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 3H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.9 (bs, 2H), 5.0-5.3 (m, 3H), 7.20 (C5, s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0346】

実施例 51 ~ 76 は、実施例 50A および 50B で用いた反応順序に類似する方法で、適切な出発物質から得た。

実施例 51

c i s - 4 - (1 - ベンジル - 3 , 3 - ジメチル - ウレイド) - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【0347】

【化74】

MS m/z 456 (M⁺ + 1), 473 (M⁺ + 18); ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.05 (C8, s, 1H), 2.81 (尿素-Me, s, 6H) .

【0348】

実施例 52

c i s - 4 - (ベンジル - メチルスルファニルカルボニル - アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

【0349】

【化75】

MS m/z 459 (M⁺ + 1), 476 (M⁺ + 18); ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.05 (C8, s, 1H), 2.41 (Me - スルホニルカルボニル, s, 3H) .

【0350】

実施例 53

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 .

10

20

40

50

【0351】

【化76】

MS m/z 564 ($M^+ + 1$), 581 ($M^+ + 18$); 1H 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.46 (C5, s, 1H), 5.18 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

【0352】

実施例54

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 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 .

10

【0353】

【化77】

MS m/z 572 ($M^+ + 1$), 589 ($M^+ +$ 18); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (s, 2H), 1.31-1.27 (m, 3H).

【0354】

実施例55

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メチルスルファニルカルボニル - アミノ] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

20

【0355】

【化78】

MS m/z

574 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 6.8 (br, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

【0356】

実施例56

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

30

【0357】

【化79】

MS m/z 543 (M^+); 1H NMR $(CDCl_3)$ δ 1.1 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 6.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H).

【0358】

実施例57

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - アミノ] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

40

【0359】

【化80】

MS m/z

629 ($M^+ + NH_4$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3 (t, 3H), 2.1 (m, 1H), 6.9 (br, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (br, 2H).

【0360】

実施例58

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - メチル - ウ

50

レイド] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【0361】

【化81】

MS m/z 557.1 (M^+);

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

【0362】

実施例 5 9

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 , 3 - ジメチル - ウレイド] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル . 10

【0363】

【化82】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.2

(d, 2H), 1.3 (t, 3H), 2.4 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (d, 3H).

【0364】

実施例 6 0

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - (4 , 5 - ジヒドロ - チアゾール - 2 - イル) - ウレイド] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル . 20

【0365】

【化83】

^1H NMR

(CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 2H).

【0366】

実施例 6 1

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - チアゾール - 2 - イル - ウレイド] - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル . 30

【0367】

【化84】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1

(d, 3H), 1.3 (t, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.3 (s, 1H).

【0368】

実施例 6 2

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 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 . 40

【0369】

【化85】

MS m/z 537 (M^+), 554 ($M^+ + 17$); ^1H NMR

(CDCl_3) δ 6.96 (C5, s, 1H), 1.13 (Me, d, 3H, J = 6.0 Hz).

【0370】

実施例 6 3

c i s - 9 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 7 50

- メチル - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 6 - アザ - シクロペニタ [a] ナフタレン - 6 - カルボン酸エチルエステル .

【 0 3 7 1 】

【化 8 6 】

MS m/z 543.2 (M^+); 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.2 (m, 1H), 7.15 (q, 2H), 7.7 (s, 1H).

【 0 3 7 2 】

実施例 6 4

c i s - 9 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - メチル - ウレイド] - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 6 - アザ - シクロペニタ [a] ナフタレン - 6 - カルボン酸エチルエステル .

【 0 3 7 3 】

【化 8 7 】

MS m/z

557.3 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.0 (m, 2H), 7.2 (q, 2H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【 0 3 7 4 】

実施例 6 5

c i s - 9 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メチルスルファニルカルボニル - アミノ] - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 6 - アザ - シクロペニタ [a] ナフタレン - 6 - カルボン酸エチルエステル .

【 0 3 7 5 】

【化 8 8 】

MS m/z 592 ($M^+ + NH_4$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (s, 2H).

【 0 3 7 6 】

実施例 6 6

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - シクロプロピル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【 0 3 7 7 】

【化 8 9 】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4 (m, 3H),

2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

【 0 3 7 8 】

実施例 6 7

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - メチル - ウレイド] - 2 - シクロプロピル - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - シクロペニタ [g] キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【 0 3 7 9 】

【化 9 0 】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4

(m, 3H), 2.8 (d, 3H), 6.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

【 0 3 8 0 】

10

20

30

40

50

実施例 6 8

c i s - 6 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 9 - アザ - シクロペニタ [a] ナフタレン - 9 - カルボン酸エチルエステル .

【0381】

【化91】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (d, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

【0382】

実施例 6 9

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル .

【0383】

【化92】

MS m/z 614.3 (M⁺ + 1), ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H).

【0384】

実施例 7 0

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0385】

【化93】

MS m/z 612 (M⁺ + 1), 629 (M⁺ + 18); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41-1.33 (m, 6H), 4.18 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.55-4.65 (bs, 2H, -CONH₂), 5.18 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.85 (s, 3H).

【0386】

実施例 7 1

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メチルスルファニルカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0387】

【化94】

MS m/z 642 (M⁺), 659 (M⁺ + 17); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 7.12 (s, 1H).

【0388】

実施例 7 2

c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (O - メチル) - ヒドロキサミルカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 .

【0389】

【化95】

MS m/z 643 (M⁺ + 2), 660 (M⁺ + 19); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 7.17 (s, 1H).

10

20

30

40

50

【0390】

実施例73

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - メトキシメチル - 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 .

【0391】

【化96】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1 (dd, 6H), 3.1 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

10

【0392】

実施例74

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - メトキシメチル - 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 .

【0393】

【化97】

MS m/z 602.2 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

20

【0394】

実施例75

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - メトキシメチル - 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 .

【0395】

【化98】

MS m/z 616.2 (M⁺ + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

30

【0396】

実施例76

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - シクロブチル - 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 .

【0397】

【化99】

MS m/z 626.1 (M⁺ + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (m, 3H), 4.1 (m, 4H), 7.5 (s, 2H), 7.8 (s, 3H).

40

【0398】

実施例77

c i s - 4 - [2 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 . 1 . 5 m l 無水ジクロロメタン中の c i s - 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 (1 5 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l) および 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル酢酸 (1 3 8 m g 、 0 . 5 1 m m o l) の溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 9 2 m g 、 0 . 6 6 m m o l) を加え、 得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 5 0 m l の酢酸エチルで希釈し、 0 . 1 N H C

50

1 ($2 \times 10 \text{ mL}$)、0.1N NaOH ($2 \times 10 \text{ mL}$) およびブライン ($1 \times 10 \text{ mL}$) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO_4)、濾過、濃縮し、残渣を 20 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけた。標題化合物を、フラクションを合わせたものから結晶化させた (129 mg 、46%)。

【0399】

【化100】

mp 157-9°C; MS m/z 549

($\text{M}^+ + 1$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 (d, 3H), 7.70-7.78 (m, 3H).

【0400】

実施例 78 および実施例 79

c i s - 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 - (2 - クロロ - エチル) - ウレイド] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 および : c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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.

テトラヒドロフラン (1 mL) 中の c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 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 (105 mg 、 0.20 mmol) の溶液を、
2 - クロロエチルイソシアネートを加えつつ氷水浴で冷却した。室温で一晩攪拌した後、溶媒を窒素流通下で蒸発させた。残渣を水 (4 mL) と合わせ、加熱還流した。4 時間後、該混合物を室温に冷却し、濃縮した水酸化アンモニウム水溶液を用いて塩基性にし、酢酸エチル ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた物質を、ヘキサン中の 0 ~ 30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、実施例 78 の標題生成物が 37 mg 得られた。

【0401】

【化101】

 $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 5H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.8-5.2 (m, 3H), 6.45 (C5, s, 1H), 7.13 (C8, s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H).

【0402】

ヘキサン中の 30 ~ 70% 酢酸エチルで連続して溶出すると、実施例 79 の標題生成物が 7 mg 得られた。

【0403】

【化102】

MS m/z 591 ($\text{M}^+ + 1$); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.5 (m, 6H), 4.8-5.3 (m, 2H), 6.5 (C5, s, 1H), 7.1 (C8, s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H).

【0404】

実施例 80 ~ 95 は、本明細書に記載されている方法を用いて、対応する下記のラセミ化合物、またはその合成過程における中間体を分割することにより、光学的に濃縮した形状で調製した。

実施例 80

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 2 9 。

実施例 8 1

[2 S , 4 S] 4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ウレイド] - 2 - シクロプロピル - 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 0 。

実施例 8 2

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 3 1 。

実施例 8 3

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 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 8 。

実施例 8 4

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 4 0 。

実施例 8 5

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 4 1 。

実施例 8 6

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - エチル - 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 4 2 。

実施例 8 7

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 4 3 。

実施例 8 8

[2 S , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 4 4 。

実施例 8 9

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 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 4 5 。

実施例 9 0

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 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 4 6 。

実施例 9 1

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - アミノ] - 2 - エチル - 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 4 7 。

実施例 9 2

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - 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 4 8 。

実施例 9 3

10

20

30

40

50

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - 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 - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル . 実施例 4 9 B 。

実施例 9 4

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ホルミル - 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 4 9 C 。

実施例 9 5

[2 R , 4 S] 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - 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 - 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 4 9 D 。

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 9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 31/00
C 0 7 D 221/06	C 0 7 D 221/06

(74)代理人 100075236

弁理士 栗田 忠彦

(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06335, ゲールズ・フェリー, ハーミティージ・ドライブ 9

(72)発明者 マグヌス - アリーテイ, ジョージ・テッテー

アメリカ合衆国コネチカット州06339, レッドヤード, ミーティングハウス・レイン 18

(72)発明者 ラッギリ, ロジャー・ベンジャミン

アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウォーターフォード, ツイン・レイクス・ドライブ
53

(72)発明者 ウエスター, ロナルド・サア

アメリカ合衆国コネチカット州06339, レッドヤード, シーバリー・アベニュー 48

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開平10-067746(JP,A)

特開平03-034969(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D215/16

C07D221/06

A61K 31/4706

A61K 31/473

A61K 45/00

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)