

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-530753

(P2005-530753A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 241/50
A61K 31/498
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61P 1/04

F I

C O 7 D 241/50
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 1/04

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 255 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-501384 (P2004-501384)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月2日(2003. 5. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年12月27日(2004. 12. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/013805
 (87) 国際公開番号 W02003/093245
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日(2003. 11. 13)
 (31) 優先権主張番号 60/378, 206
 (32) 優先日 平成14年5月3日(2002. 5. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

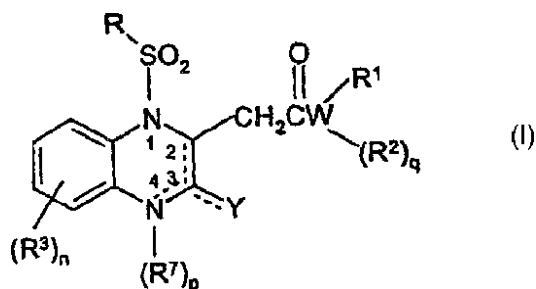
(71) 出願人 399013971
 エラン ファーマシューティカルズ, イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ゲイト
 ウェイ ブールバード 800
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ブラジキニンアンタゴニストとしてのスルホニルキノキサロンアセトアミド誘導体および関連化合物

(57) 【要約】

本発明は、部分的に、ブラジキニンアンタゴニストであり、そして哺乳動物において、ブラジキニンによって媒介される疾患を処置するため、または疾患状態に関連する有害な症状を軽減するために有用な、化合物に関する。特定の化合物は、増加した効力を示し、そしてまた、増加した作用の持続時間を示すと予測される。1つの実施形態において、本発明は、式 I ~ I I I の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩を提供する。式 I ~ I I I の化合物が光学異性体または幾何異性体として存在する場合において、上の式は、異性体混合物、および個々の BK アンタゴニストまたは中間体の異性体を表すことを意図する。式 I ~ I I I はまた、個々の異性体、およびそれらの混合物（その両方が本発明の範囲内に含まれる）を表すことも意図する。

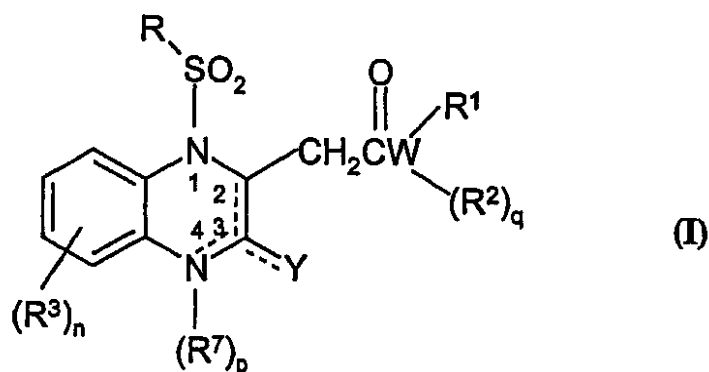


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

【化 1】



10

の式 I の化合物およびその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで、

【化 2】

==

20

によって表される結合の 1 つが二重結合であり、他の 2 つが単結合であり；

n は、0 ～ 4 の整数であり；

p は、0 または 1 であり；

q は、0 または 1 であり；

Y は、= O、= S、- O R⁸、- N H R⁸、= N R⁸、- S R⁸ からなる群から選択され、Y が - N H R⁸ または = N R⁸ である場合には、R⁷ および R⁸ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式、または置換された不飽和複素環式を形成し得；

但し、

Y が、= O、= S、または = N R⁸ である場合には、2，3 位間および 3，4 位間の

30

【化 3】

==

によって表される結合が、単一の共有結合であり、p は 1 であり；

Y が - O R⁸、- S R⁸、または - N H R⁸ であり、p が 0 である場合には、3，4 位間の

【化 4】

==

40

によって表される結合が、二重結合であり；または

Y が - O R⁸、- S R⁸、または - N H R⁸ であり、p = 1 であり、R⁷ が水素以外である場合には、2，3 位間の

【化 5】

==

によって表される結合が、二重結合であり；

W は、O、S、および N からなる群から選択され、ここで、

W が O または S である場合には、q は 0 であり；そして W が N である場合には、q は 1 であり；

50

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、または置換された複素環式を形成し、

各 R^3 は、独立して、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アリール、置換されたアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換されたヘテロアリールオキシ、複素環式、置換された複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{10}$ (ここで、 R^{10} は、アルキル、置換されたアルキル、アリール、または置換されたアリールである)、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式基を形成する) からなる群から選択され；

あるいは、2 個以上の R^3 がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

あるいは、 R^7 は、少なくとも 1 個の R^3 、ならびにそれらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^8 は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

但し、 $W=N$ かつ $Y=O$ である場合には、少なくとも R^1 および/または R^2 は、以下の I ~ XV I からなる群から選択され；

I $-アルキレン-C(=O)R^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^a は、ヒドロキシル、 $-NR^bR^b$ 、 $-OR^b$ 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル (ここで、各 R^b は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択される) からなる群から選択され；

II $-アルキレン-X^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 X^a は、 $-OH$ 、シアノ、および $-NR^bR^b$ (ここで、各 R^b は、独立して、上で定

10

20

30

40

50

義される通りである) からなる群から選択され;

I I I -NHR^b であり、ここで、R^b は、上で定義される通りであり;

I V -OR^b であり、ここで、R^b は、上で定義される通りであり;

V -アルキレン-het^a-C(=O)-CH(R^b)NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、het^a は、het^a 基の窒素原子を介して-C(O)-基に結合した窒素含有ヘテロシクリル基であり、各R^b は、上で定義される通りであり;

VI -アルキレン-het^a-C(=O)-het^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、het^a は、上で定義された通りであり、het^b は、ヘテロシクリルであり;

VI I -アルキレン-R^c-NR^bC(=NR^b)NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各R^b は、上で定義された通りであり、R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され;

VI I I -アルキレン-R^c-NR^bC(=O)-NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各R^b は上で定義される通りであり、R^c は上で定義された通りであり;

I X -アルキレン-R^c-アルキレン-C(=O)R^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、R^b およびR^c は上で定義される通りであり;

X -アルキレン-R^c-C(=O)-アルキレン-(X^b)_{n'}、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、X^b は、OH、ハロ、シアノ、および-NR^bR^b からなる群から選択され、n' は、X^b がハロでありn' が1~3であり得る場合を除いて、1であり; さらに、各R^b が独立して上で定義された通りであり、R^c は上で定義された通りであり;

X I -アルキレン-R^c-C(=O)-R^d であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され、R^d は、独立して、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキルからなる群から選択され;

X I I -アルキレン-R^c-NR^bC(=O)R^e であり、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、R^b およびR^c は、上で定義された通りであり、R^e は、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたヘテロアリールであり;

X I I I -アルキニレン-R^d であり、ここでR^d は、上で定義された通りであり;

X I V あるいは、R¹ およびR² が、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換されたアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される1~2個の置換基で置換された、窒素含有ヘテロシクリルを形成し;

X V -アルケニレン-R^d であり、ここでR^d は、上で定義された通りであり; および

X V I -アルキレン-R^c-NR^b-C(=NR^b)R^b であり、ここでアルキレンは必要に応じて置換され、R^b およびR^c の各々は、上で定義された通りであり;

さらに、但し、

A. WがNであり、R¹ は水素であり、R² がベンジルであり、R⁷ はメチルであり、nは0であり、pは1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく;

B. WがNであり、R¹ およびR⁷ が水素であり、R² が2-(ピリド-4-イル)エチル-1-イルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは1-メチルピラゾル-4-イルではなく;

C. WがNであり、R¹ およびR⁷ が水素であり、R² がベンジルであり、nが0で

10

20

30

40

50

あり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

D. WがNであり、R¹、R²およびR⁷が水素であり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

E. WがNであり、R¹が水素であり、R²およびR⁷が3-クロロベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルではなく；

F. WがNであり、R¹およびR⁷が水素であり、R²がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはフェニルではなく；

G. WがNであり、R¹およびR⁷が水素であり、R²がフェニルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはキノリン-8-イルではなく；および

H. WがNであり、R¹およびR⁷が水素であり、R²がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはチエン-2-イルではなく；および

以下の公知の化合物が除かれる：

I. R¹およびR⁷が水素であり、R²が2-メトキシフェニルであり、nが0であり、pが1であり、およびY'が=Oである場合には、Rは4-メチルフェニルではなく；および

J. R¹およびR⁷が水素であり、R²が2-エトキシフェニルであり、nが0であり、pが1であり、およびY'が=Oである場合には、Rは4-メチルフェニルではない

化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、ここでRが、フェニル；ナフト-1-イル；5-ジメチルアミノ-ナフト-1-イル；2-フルオロフェニル；2-クロロフェニル；2-シアノフェニル；2-メチルフェニル；2-ニトロフェニル；2-トリフルオロメチルフェニル；3-クロロフェニル；4-メチルフェニル（トリル）；2, 5-ジブromoフェニル；4-bromo-2-エチルフェニル；4-bromo-2-トリフルオロメトキシフェニル；2, 3-ジクロロフェニル；2, 4-ジクロロフェニル；3, 4-ジクロロフェニル；2, 5-ジクロロフェニル；3, 5-ジクロロフェニル；2, 6-ジクロロフェニル；2-クロロ-4-シアノフェニル；2-クロロ-4-フルオロフェニル；3-クロロ-2-メチルフェニル；2-クロロ-6-メチルフェニル；5-クロロ-2-メトキシフェニル；2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル；2, 4-ジフルオロフェニル；5-フルオロ-2-メチルフェニル；2, 5-ジメトキシフェニル；2-メトキシ-4-メチルフェニル；2-メトキシ-5-bromoフェニル；2-メトキシ-5-メチルフェニル；2, 5-ジメチルフェニル；2-メチル-5-ニトロフェニル；3, 5-ジ（トリフルオロメチル）フェニル；4-bromo-2, 5-ジフルオロフェニル；2, 3, 4-トリクロロフェニル；2, 4, 5-トリクロロフェニル；2, 4, 6-トリクロロフェニル；2, 4-ジクロロ-5-メチルフェニル；4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル；2, 4, 6-トリ（イソ）プロピルフェニル；2, 4, 6-トリメチルフェニル；2, 3, 5-トリメチル-4-クロロフェニル；2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル；2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルフェニル；5-クロロ-1, 3-ジメチルピラゾル-4-イル；2-メトキシカルボニル-チオフェン-3-イル；2, 3-ジメチルイミダゾル-5-イル；2-メチルカルボニルアミノ-4-メチル-チアゾル-5-イル；キノリン-8-イル；チオフェン-2-イル；1-メチルイミダゾル-4-イル；3, 5-ジメチルイソキサゾル-4-イル；およびN-モルホリノからなる群から選択される、化合物。

【請求項3】

Rが4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

請求項 1、2 または 3 のいずれかに記載の化合物であって、
ここで、R¹ は、以下：

- 2 - [(4-アミジノ)フェニル] - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)エト - 1 - イル、
- アミノ、
- 2 - [N - (α-アミノアセチル)ピペリド 4 - イル] エト - 1 - イル、
- 2 - [4 - (アミノエチレンアミジノ)フェニル] エト - 1 - イル、
- 2 - [N - (1-アミノ-1-メチルエチルカルボニル)ピペリド-4 - イル] エト - 1 - イル、
- 1 - (S) - カルボキサミド - 2 - (インドール-3 - イル) エト - 1 - イル、 10
- カルボキサミドメチル、
- 1 - カルボキサミド - 2 - (S) - メチル-ブト - 1 - イル、
- 1 - (S) - カルボキサミド - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル、
- 1 - (R) - カルボキサミド - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル、
- シアノメチル、
- 2 - (4-シアノフェニル) - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト - 1 - イル、
- 2 - (4-シアノフェニル) - 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト - 1 - イル、
- 2 - (N-シクロプロピルピペリジン-4 - イル) - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト - 1 - イル、 20
- 1 - (R) - 1, 3-ジ(ベンジルオキシカルボニル)プロプ - 1 - イル、
- 1 - (S) - 1, 3-ジカルボキサミドプロプ - 1 - イル、
- (2-ジメチルアミノ) エト - 1 - イル、
- 3 - (ジメチルアミノ) プロプ - 1 - イル、
- 1 - (S) - エトキシカルボニルエト - 1 - イル、
- 1 - (R) - (1-N-エチルアミノ-カルボニル) - 4 - アミノ-n-ブチル、
- 1 - (S) - (1-N-エチルアミノ-カルボニル) - 4 - アミノ-n-ブチル、
- 1 - (R) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル、 30
- 1 - (S) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル、
- 1 - (R) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ブト - 1 - イル、
- 1 - (S) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ブト - 1 - イル、
- 1 - (R) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - グアナジノ-n-ペント - 5 - イル、
- 1 - (S) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - グアナジノ-n-ペント - 5 - イル、 40
- 1 - R, S - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t-ブトキシカルボニル) - グアナジノ-n-ブト - 1 - イル、
- 1 - (R) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - (N' - t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ペント - 5 - イル、
- 1 - (S) - (1-N-エチルアミノカルボニル) - 5 - (N' - t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ペント - 5 - イル、
- 2 - ヒドロキシエト - 1 - イル、
- 2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (S) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、
- 2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (S) - (イソプロポキシカルボニル) エト - 50

- 1-イル、
 2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 2-(N-ヒドロキシピリド-4-イル)エト-1-イル、
 2-(イミダゾル-4-イル)エト-1-イル、
 2-[4-(イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-1-イルカルボニル)エト-1-イル、
 2-(インドール-3-イル)エト-1-イル、
 2-(インドール-3-イル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 2-(インドール-3-イル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 1-(R)-(イソプロポキシカルボニル)-2-(フェニル)エト-1-イル、
 メトキシ
 1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 メトキシカルボニルメチル、
 メトキシカルボニルフェニルメチル、
 2-メトキシエト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-ピリド-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)-3-(グアナジノ)プロプ-1-イル、
 2-(N-メチルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 3-(2-メチルチアゾル-4-イル)-ピラゾル-5-イル、
 1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 1-(S)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 2-(フェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 (ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ビフェニル)エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ビフェニル)エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル、

10

20

30

40

50

- 1 - (R) - (ピロリジン-N-カルボニル) - 4 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-カルボニル) - 4 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (2-イミダゾリン-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 2 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル-3-フェニルプロプ-2-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-メチルピペリジン-2-イル) エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-メチルピペリジン-2-イル) フェニル]] エト-1-イル、 10
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) - フェン-4-イル]] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) - フェン-4-イル]] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピペリジン-2-イル) - シクロヘキシル]] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピペリジン-2-イル) - シクロヘキシル]] エト-1-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン-4-イル]] エト-1-イル 20
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン-4-イル]] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (ピリジン-4-イル) - ピペリジン-4-イル]] エト-1-イル
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (ピリジン-4-イル) - ピペリジン-4-イル]] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリジン-4-イル) フェニル]] エト-1-イル
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリジン-4-イル) フェニル]] エト-1-イル 30
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-t-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル 40
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-t-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (S) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) エト-1-イル、
- 3-t-ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロプ-1-イル、
- 1 - (S) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロプ-1-イル、
- 1 - (R) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロプ-1-イル、
- 1 - (R) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト-1-イル、
- 1 - (R) - 1-ピロリジン-N-イルカルボニル-2-フェニルエト-1-イル 50

- 2 - フェニル - 1 - (R) - カルボキシ - エト - 1 - イル
- 2 - [N - (α, αジメチルグリシン) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - {4 - (エチルアミノ - アミジノ) フェニル} エト - 1 - イル
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 3 - (グアナジノ) - ブト - 1 - イル
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニル) - グアナジノ - n - ブト - 1 - イル
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ペント - 5 - イル
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル 10
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - グアナジノ - ブト - 4 - イル
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - [4 - (N - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) フェニル] エト - 1 - イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - [4 - (N - t - ブトキシカルボニルピロール - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル、
- 4 - N - [(N', N' - ジメチルアミノカルボニル) アミノ - フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (N' - モルホリノ - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - {N - [(2 - (チオフエン - 2 - イル) メチレンカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル]} エト - 1 - イル 20
- 2 - [N - (3, 5 - ジメチルオキサゾル - 4 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (フラン - 2 - イルカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (オキサゾル - 5 - イル - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (5 - メチルピラゾル - 3 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (1 - メチル - 3 - t - ブチルピラゾル - 5 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (4 - メチルチアジアゾル - 5 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] 30
- エト - 1 - イル
- 2 - [N - (クロロメチレン - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (ベンジルカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (2 - フェニルエテニル - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (メトキシメチレン - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (ピラジン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (イソキノリン - 3 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (ピロリジン - 5 - オン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル 40
- 2 - [N - (N' - アセチルピロリジン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 2 - [N - (ジクロロメチレンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
- 4 - [N - (ピラジン - 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
- 4 - [N - (イソキノリン 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
- 4 - [N - (N' - アセチルピロリジン - 2 - イルカルボニル) アミノ] - フェネト - 1 - イル
- 4 - [N - (1, 2 - ベンゾチアジアゾル - 5 - イルカルボニル) アミノ] - フェネト - 1 - イル 50

- 4- [N- (ベンゾフラン-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (3-メチルイソキサゾル-5-イルカルボニル) アミノ] -フェネト-1-イル
 4- [N- (メトキシフェン-3-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (チオフェン-2-イルメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (3, 5-ジメチル-イソキサゾル-4-イルカルボニル) -アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (2- (ピリド-3-イル) エチルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (フラン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル 10
 4- [N- (イソキサゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (3-メチルピラゾル-5-イル-5-イルカルボニル) アミノ] -フェネト-1-イル
 4- [N- (1-メチル-3-*t*-ブチル-ピラゾル-5-イルカルボニル) -アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾル-5-イルカルボニル) -アミノ] -フェネト-1-イル
 4- [N- (クロロメチレン-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (クロロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (フェニルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル 20
 4- [N- (ピリド-2-イルカルボニル) -アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (2-フェニルエテニル-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (2-フェニルエテニル-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (フルオロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (メトキシメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (ジクロロメチレン-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (メチレンジオキシ-フェン-4-イルカルボニル) アミノ] -フェネト-1-イル
 1- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N-メチルピリド-2-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル 30
 1- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [(N-メチルピリド-4-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [(N-メチルピリド-4-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [1- (ピペリジン-2-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) -2- [4- (N-メチルピリド-4-イル) -フェン-1-イル] エト-1-イル
 4- (ピリジン-2-イル) -ブト-3-イン-1-イル
 (ベンゾイミダゾル-2-イルアミノ) エト-1-イル、 40
 からなる群から選択される、化合物。

【請求項5】

R² が水素、メチル、エチル、イソプロピル、2-メトキシエト-1-イル、およびピリド-3-イルメチルからなる群から選択される、請求項1、2または3に記載の化合物。

【請求項6】

請求項4に記載の化合物であって、ここでR² が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2-メトキシエト-1-イル、およびピリド-3-イルメチルからなる群から選択される、化合物。

【請求項7】

請求項 1、2 または 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

ここで、 R^1 および R^2 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル；4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-ピペリジン-1-イル；および 1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イルからなる群から選択される、必要に応じて置換された複素環式を形成する、化合物。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の化合物であって、

ここで、 R^1 および R^2 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル；4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-ピペリジン-1-イル；および 1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イルからなる群から選択される、必要に応じて置換された複素環式を形成する、化合物。

10

【請求項 9】

R^2 が水素である、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

n が 0 である、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

n が 0 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 13】

n が 1 または 2 である、請求項 1、2 または 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

n が 1 または 2 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 が、クロロ、フルオロおよびメチルからなる群から選択される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 が、クロロ、フルオロおよびメチルからなる群から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

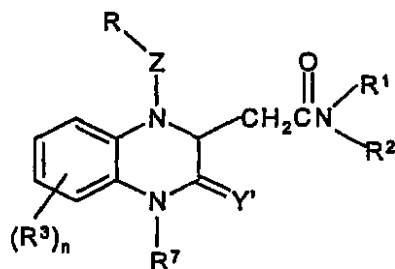
p が 1 であり、 R^7 が水素、メチル、ベンジルおよび tert-ブトキシカルボニルメチルからなる群から選択される、請求項 1、2 または 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 18】

以下：

【化 6】



40

IA

の式 IA の化合物およびその薬学的に受容可能な塩であって、

n は、0 ~ 4 の整数であり；

Y は、=O または =S であり；

Z は、-SO₂- であり；

50

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、または置換された複素環式を形成し、

各 R^3 は、独立して、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アリール、置換されたアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換されたヘテロアリールオキシ、複素環式、置換された複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{10}$ (ここで、 R^{10} は、アルキル、置換されたアルキル、アリール、または置換されたアリールである)、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式基を形成しする) から選択され；

あるいは、2 個以上の R^3 がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

あるいは、 R^7 は、少なくとも 1 個の R^3 、ならびにそれらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^8 は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

但し、 $Y' = O$ かつ $Z = -SO_2-$ である場合には、少なくとも R^1 および / または R^2 は、以下の I ~ XVI からなる群から選択され；

I $-アルキレン-C(=O)R^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^a は、ヒドロキシル、 $-NR^bR^b$ 、 $-OR^b$ 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル (ここで、各 R^b は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択される) からなる群から選択され；

II $-アルキレン-X^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 X^a は、 $-OH$ 、シアノ、および $-NR^bR^b$ (ここで、各 R^b は、独立して、上で定

10

20

30

40

50

義される通りである) からなる群から選択され;

I I I -NHR^b であり、ここで、R^b は、上で定義される通りであり;

I V -OR^b であり、ここで、R^b は、上で定義される通りであり;

V -アルキレン-het^a-C(=O)-CH(R^b)NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、het^a は、het^a 基の窒素原子を介して-C(=O)-基に結合した窒素含有ヘテロシクリル基であり、各R^b は、上で定義される通りであり;

VI -アルキレン-het^a-C(=O)-het^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、het^a は、上で定義された通りであり、het^b は、ヘテロシクリルであり;

VI I -アルキレン-R^c-NR^bC(=NR^b)NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各R^b は、上で定義された通りであり、R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され;

VI I I -アルキレン-R^c-NR^bC(=O)-NR^bR^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各R^b は上で定義される通りであり、R^c は上で定義された通りであり;

I X -アルキレン-R^c-アルキレン-C(=O)R^b であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、R^b およびR^c は上で定義される通りであり;

X -アルキレン-R^c-C(=O)-アルキレン-(X^b)_{n'}、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、X^b は、OH、ハロ、シアノ、および-NR^bR^b からなる群から選択され、n' は、X^b がハロでありn' が1~3であり得る場合を除いて、1であり; さらに、各R^b が独立して上で定義された通りであり、R^c は上で定義された通りであり;

X I -アルキレン-R^c-C(=O)-R^d であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され、R^d は、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキルからなる群から選択され;

X I I -アルキレン-R^c-NR^bC(=O)R^e であり、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、R^b およびR^c は、上で定義された通りであり、R^e は、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたヘテロアリールであり;

X I I I -アルキニレン-R^d であり、ここでR^d は、上で定義された通りであり;

X I V あるいは、R¹ およびR² が、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換されたアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される1~2個の置換基で置換された、窒素含有ヘテロシクリルを形成し;

X V -アルケニレン-R^d であり、ここでR^d は、上で定義された通りであり; および

X V I -アルキレン-R^c-NR^b-C(=NR^b)R^b であり、ここでアルキレンは必要に応じて置換され、R^b およびR^c の各々は、上で定義された通りであり;

さらに、但し、

A. Rが2, 4, 6-トリメチルフェニルであり、R¹ が水素であり、R² がベンジルであり、R⁷ がメチルであり、nが0であり、pが1であり、かつYが=Oである場合、ZはSO₂ではなく;

B. Rが1-メチルピラゾル-4-イルであり、R¹ およびR⁷ が水素であり、R² が2-(ピリド-4-イル)エチル-1-イルであり、nが0であり、pが1であり、かつYが=Oである場合には、ZはSO₂ではなく;

C. Rが2, 4-ジフルオロフェニルであり、R¹ およびR⁷ が水素であり、R² が

10

20

30

40

50

ベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合には、 Z は SO_2 ではなく；

D. R が2, 4, 6-トリメチルフェニルであり、 R^1 、 R^2 および R^7 が水素であり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合、 Z は SO_2 ではなく；

E. R が4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルであり、 R^1 が水素であり、 R^2 および R^7 が3-クロロベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合には、 Z は SO_2 ではなく；

F. R がフェニルであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合には、 Z は SO_2 ではなく；

G. R がキノリン-8-イルであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がフェニルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合には、 Z は SO_2 ではなく；および

H. R がチエン-2-イルであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y が $=O$ である場合には、 Z は SO_2 ではなく；および

以下の公知の化合物が除かれる：

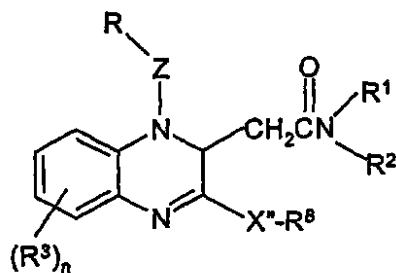
I. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-メトキシフェニルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y' が $=O$ である場合には、 R は4-メチルフェニルではなく；および

J. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-エトキシフェニルであり、 n が0であり、 p が1であり、かつ Y' が $=O$ である場合には、 R は4-メチルフェニルではない、化合物。

【請求項19】

以下：

【化7】



IB

の式IBの化合物およびその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで、

n は、0～4の整数であり；

X'' は、 $-O-$ または $-S-$ であり；

Z は、 $-SO_2-$ であり；

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 がそれらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、または置換された複素環式を形成し、

各 R^3 は、独立して、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキル

、置換されたシクロアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アリール、置換されたアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換されたヘテロアリールオキシ、複素環式、置換された複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{10}$ （ここで、 R^{10} は、アルキル、置換されたアルキル、アリール、または置換されたアリールである）、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ （ここで、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式基を形成する）からなる群から選択され；

あるいは、2個以上の R^3 がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

あるいは、 R^7 は、それらが結合する少なくとも1個の R^3 、ならびに窒素原子および炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

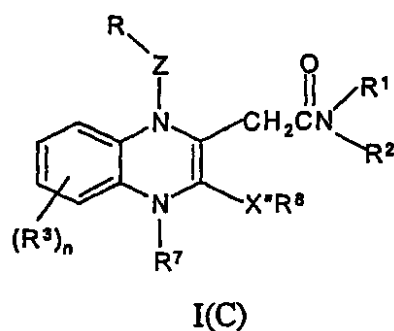
R^8 は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択される、

化合物。

【請求項20】

以下：

【化8】



の式I(C)の化合物およびその薬学的に受容可能な塩であって、
ここで、

n は、0～4の整数であり；

X^n は、 $-O-$ または $-S-$ であり；

Z は、 $-SO_2-$ であり；

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置

換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、または置換された複素環式を形成し、

各 R^3 は、独立して、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アリール、置換されたアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換されたヘテロアリールオキシ、複素環式、置換された複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{10}$ (ここで、 R^{10} は、アルキル、置換されたアルキル、アリール、または置換されたアリールである)、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式基を形成する) からなる群から選択され；

あるいは、2個以上の R^3 がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

あるいは、 R^7 は、少なくとも1個の R^3 、ならびにそれらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

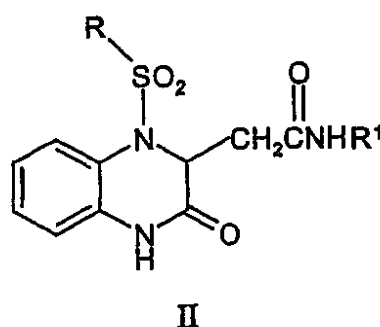
R^8 は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択される、

化合物。

【請求項 21】

以下：

【化 9】



の式IIの化合物およびその薬学的に受容可能な塩であって、
ここで、

10

20

30

40

50

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R^1 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され、

但し、 R^1 は、以下の I ~ XV からなる群から選択され：

I $-\text{アルキレン}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^a は、ヒドロキシル、 $-\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^b$ 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル（ここで、各 R^b は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択される）からなる群から選択され；

10

II $-\text{アルキレン}-\text{X}^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 X^a は、 $-\text{OH}$ 、シアノ、および $-\text{NR}^b\text{R}^b$ （ここで、各 R^b は、独立して、上で定義される通りである）からなる群から選択され；

III $-\text{NHR}^b$ であり、ここで、 R^b は、上で定義される通りであり；

20

IV $-\text{OR}^b$ であり、ここで、 R^b は、上で定義される通りであり；

V $-\text{アルキレン}-\text{het}^a-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^b)\text{NR}^b\text{R}^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 het^a は、 het^a 基の環窒素原子を介して $-\text{C}(\text{O})-$ 基に結合した窒素含有ヘテロシクリル基であり、各 R^b は、上で定義される通りであり；

VI $-\text{アルキレン}-\text{het}^a-\text{C}(=\text{O})-\text{het}^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 het^a は、上で定義された通りであり、 het^b は、ヘテロシクリルであり；

VII $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{NR}^b\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^b\text{R}^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各 R^b は、上で定義された通りであり、 R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

30

VIII $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各 R^b は上で定義される通りであり、 R^c は上で定義された通りであり；

IX $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{アルキレン}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^b および R^c は上で定義される通りであり；

X $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{C}(=\text{O})-\text{アルキレン}-(\text{X}^b)_{n'}$ 、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、 X^b は、 OH 、ハロ、シアノ、および $-\text{NR}^b\text{R}^b$ からなる群から選択され、 n' は、 X^b がハロであり n' が 1 ~ 3 であり得る場合を除いて、1 であり；さらに、各 R^b が独立して上で定義された通りであり、 R^c は上で定義された通りであり；

40

XI $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^d$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され、 R^d は、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキルからなる群から選択され；

XII $-\text{アルキレン}-\text{R}^c-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ であり、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、 R^b および R^c は、上で定義された通りであり、 R^e は、置換さ

50

れたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたヘテロアリールであり；

X I I I - アルキニレン- R^d であり、ここで R^d は、上で定義された通りであり；
および

X I V - アルキニレン- R^d であり、ここで R^d は、上で定義された通りであり；

X V - アルキレン- R^c - $N R^b$ -C(=N R^b) R^b であり、ここでアルキレンは必要に応じて置換され、 R^b および R^c の各々は、上で定義された通りであり；

さらに、但し、

A. R^1 がベンジルである場合には、R は 2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；

B. R^1 が 2-(ピリド-4-イル)エチル-1-イルである場合には、R は 1-メチルピラゾル-4-イルではなく；

C. R^1 がベンジルである場合には、R は 2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

D. R^1 が水素である場合には、R は 2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

E. R^1 が 3-クロロベンジルである場合、R は 4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルではなく；

F. R^1 がベンジルである場合には、R はフェニルではなく；

G. R^1 がフェニルである場合には、R はキノリン-8-イルではなく；および

H. R^1 がベンジルである場合、R はチエン-2-イルではなく；および

以下の公知の化合物が除かれる：

I. R^1 が 2-メトキシフェニルである場合には、R は 4-メチルフェニルではなく；
および

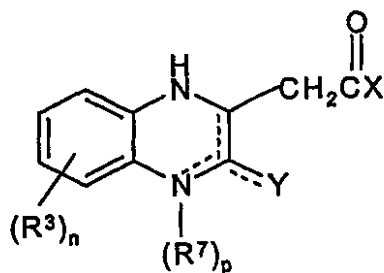
J. R^1 が 2-エトキシフェニルである場合には、R は 4-メチルフェニルではない

化合物。

【請求項 2 2】

以下：

【化 1 0】



III

の式 I I I に記載の化合物であって、

ここで、

R^3 、 R^7 、n、p、Y および

【化 1 1】

==

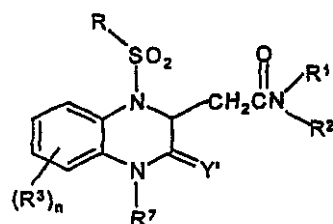
の結合線は、請求項 1 で定義された通りであり、X は、 $-N R^1 R^2$ （ここで、 R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されたアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択される 1~2 個の置換基で置換された、窒素含有ヘテロシクリルである）からなる群から選択されるか、または X は $-O R^{10}$ （ここで、 R^{10} は、水素または低級アルキルである）である、

化合物。

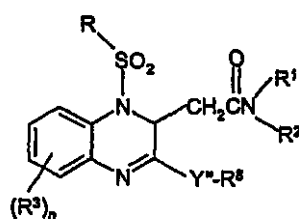
【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、前記化合物は、以下の式 I (a) ~ I (i) からなる群から選択され、

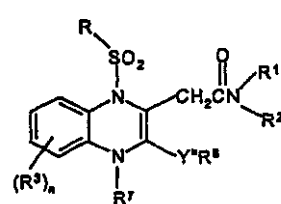
【化 1 2】



I(a)

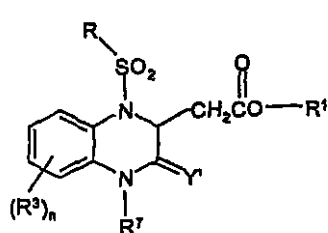


I(b)

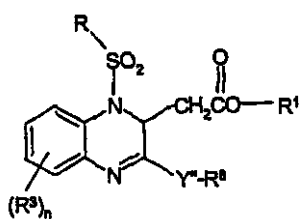


I(c)

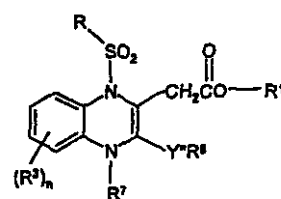
10



I(d)

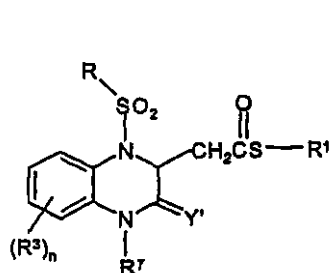


I(e)

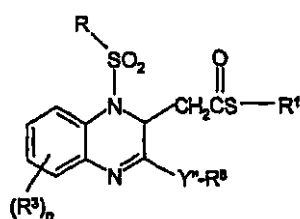


I(f)

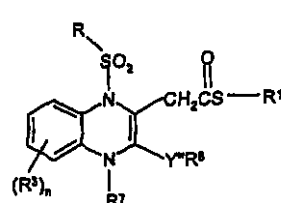
20



I(g)



I(h)



I(i)

30

ここで、Y' は =O または =S であり、Y'' は -O- または -S- であり、R⁷ は請求項 1 に定義される通りであるが、式 I (c) において、R⁷ は水素ではなく、n、R、R¹、R²、R³ および R⁸ は、請求項 1 に定義される通りであり、

但し、式 I (a) において、

A. R¹ は水素であり、R² がベンジルであり、R⁷ はメチルであり、n は 0 であり、p は 1 であり、および Y' が =O である場合には、R は 2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；

B. R¹ および R⁷ が水素であり、R² が 2-(ピリド-4-イル)エチル-1-イルであり、n が 0 であり、p が 1 であり、および Y' が =O である場合には、R は 1-メチルピラゾル-4-イルではなく；

40

50

C. R^1 および R^7 が水素、 R^2 がベンジルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R は 2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

D. R^1 、 R^2 および R^7 が水素であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R は 2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

E. R^1 が水素であり、 R^2 および R^7 が 3-クロロベンジルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R は 4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルではなく；

F. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R はフェニルではなく；

G. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がフェニルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R はキノリン-8-イルではなく；および 10

H. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R はチエン-2-イルではなく；および

以下の公知の化合物が除かれる：

I. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が 2-メトキシフェニルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R は 4-メチルフェニルではなく；および

J. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が 2-エトキシフェニルであり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、および Y' が $=O$ である場合には、 R は 4-メチルフェニルではない 20

化合物。

【請求項 24】

以下：

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1-ピロリジン-N-イルカルボニル-2-フェニルエト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエト-1-イル)アセトアミド 30

2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(S または R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(2-ジメチルアミノ)エト-1-イル]アセトアミド 40

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1, 3-ジ(ベンジルオキシカルボニル)プロプ-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R) 50

-) - (イソプロポキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - メトキシカルボニル-2-ピリド-4-イル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド 10
 -4-イル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 -
 (R) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチルピペリジン-4-イル) エト - 1 -
 イル] アセトアミド
 2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 -
 (R) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチルピペリジン-4-イル) エト - 1 -
 イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 20
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (S
) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (2-イミダゾリン-2-イル)
 フェニル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S
) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルブト-1-イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロプ-1-イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 30
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S
) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) エト - 1 - イル] ア
 セトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S
) - カルボキサミド-2 - (インドール-3-イル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 40
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R
) - カルボキサミド-2 - (フェニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S
) - カルボキサミド-2 - (S) - メチルブト-1-イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S
) - カルボキサミド-2 - (フェニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S 50

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピ

50

リド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]
アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-フェ
ニル-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-フェ
ニル-1-(R)-カルボキシ-エト-1-イル)アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N 10
-(α , α -ジメチルグリシン)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N
-(α -アミノアセチル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-
[4-(イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-1-イルカル
ボニル)エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2- 20
[4-(イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-1-イルカル
ボニル)エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[3-(ジ
メチルアミノ)プロプ-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(3-t-
ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロプ-1-イル)アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-アミノアセ 30
トアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[4
-(エチルアミノアミジノ)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチルカル
ボキサミドアセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シアノメチ
ルアセトアミド 40

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-
[(4-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカル
ボニル)エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-
[(4-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカル
ボニル)エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S 50

) -メトキシ] -N-メチルアセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-メトキシカルボニルフェニルメチル)] アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メトキシカルボニルメチルアセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[(4-アミジノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル]} アセトアミド 10

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[(4-アミジノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル]} アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-3-(グアナジノ)-ブト-1-イル] アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-3-(グアナジノ)-ブト-1-イル] アセトアミド 20

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド 30

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシ-カルボニル)-グアナジノ-n-ブト-1-イル] アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル-5-(N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ペント-5-イル] アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル-5-(N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ペント-5-イル] アセトアミド 40

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-アミノ-n-ブチル] アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル] アセトアミド 50

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシカルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニルエト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル]アセトアミド

10

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-グアニジノ-ブト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-グアニジノ-ブト-1-イル]アセトアミド

20

2-[2-(S, R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[4-(2-アミノエチル)]ピペリジン-1-イル]アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-{[4-(2-(N-t-ブトキシカルボニル-アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

30

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-アミノ-n-ブチル]アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-アミノ-n-ブチル]アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-ペント-5-イル]アセトアミド

40

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-ペント-5-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル{[1-(ピロリジン-2-イル)]-4-ピペリジン-4-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-

50

(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル] アセトアミド

10

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - (4-ヨードフェニル) - エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - (4-ヨードフェニル) - エト-1-イル] アセトアミド

20

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

30

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

40

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピペリジン-2-イル) - シクロヘキシル] エト-1-イル} アセトアミド

50

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピペリジン-2-イル)-シクロヘキシル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド

10

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド

20

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(フェニル)ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(フェニル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

30

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

40

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ビフェニル)エチル-1-イル]アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-

50

(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - (4-ビフェニル) エト-1-イル
] アセトアミド

2 - [2 - (S または R) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 -
(R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (N-t-ブトキシカルボニ
ルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)
)- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 -
(R) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (N-t-ブトキシカルボニ
ルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (N', N'-ジメチルアミノカルボニル) アミノフェン-1-イル] エト-1-イル
} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (メチルカルボニルメチレン) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [2 - (N', N'-ジ
メチルアミノ) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (N'-モルホリノカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミ
ド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -
3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- [(チオフェン-2-イル) メチレンカルボニル] ピペリジン-4-イル] エト-1-
イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (3, 5-ジメチルオキサゾル-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト
- 1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (N-フラン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトア
ミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (3, 5-ジメチルオキサゾル-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト
- 1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (5-メチルピラゾル-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イ
ル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [N
- (1-メチル-3-t-ブチルピラゾル-5-イルカルボニル) ピペリジン-4-イ
ル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {2 - [

10

20

30

40

50

- N- (4-メチルチアジアゾル-5-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (クロロメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} -アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (ベンジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} -アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (2-フェニルエチルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (メトキシメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (ピラジン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (イソキノリン-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (ピロリジン-5-オン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (ジクロロメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (ピラジン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} -アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (イソキノリン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
- 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (1, 2-ベンゾチアジアゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル

} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (ベンゾフラン-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (3-メチルイソキサゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (N-モルホリノカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 10

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (メトキシフェン-3-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (チオフェン-2-イルメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (3, 5-ジメチルイソキサゾル-4-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 20

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (2- (ピリド-3-イル) エチルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (フラン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 30

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (イソキサゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (3-メチルピラゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (1-メチル-3-*t*-ブチルピラゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 40

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾル-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [N- (クロロメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [50

- N- (クロロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (フェニルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (ピリド-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (ピリド-4-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 10
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (2-フェニルエチルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (フルオロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (メトキシメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド 20
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (ジクロロメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {4- [
- N- (メチレンジオキシフェン-4-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N- (メチルピリド-2- 30
 イル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (SまたはR)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N- (メチルピリド-2-
 イル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N- (メチルピリド-4-
 イル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (SまたはR)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) 40
] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N- (メチルピリド-4-
 イル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [1- (ピペリジン-2-イ 50
 ル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
 2- [2- (SまたはR)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {1
- [(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [1- (ピペリジン-2-イ

ル) フェン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ、2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)]-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチル-N-{1-[(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチルピリド-4-イル)フェン-1-イル)エト-1-イル]} アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)]-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチル-N-{1-[(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチルピリド-4-イル)フェン-1-イル)エト-1-イル]} アセトアミド

2-[2-(R,S)-1-(2,5-ジメチル-4-クロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピロリジン-2-イル)-3-ブチン-1-イル] アセトアミド 10

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピリド-4-イル)ブト-3-イン-1-イル] アセトアミド

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ベンゾイミダゾル-2-イルアミノ)エト-1-イル] アセトアミド

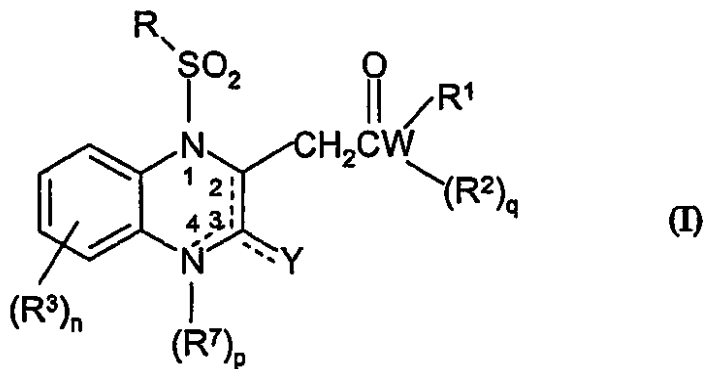
2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[3-(ベンゾイミダゾル-2-イルアミノ)プロプ-1-イル] アセトアミド、 20

からなる群から選択される化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項25】

薬学的に受容可能な希釈剤および有効量の以下：

【化13】



30

の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物であって、
ここで、

【化14】

≡

40

によって表される結合の1つが二重結合であり、他の2つが単結合であり；

nは、0～4の整数であり；

pは、0または1であり；

qは、0または1であり；

Yは、=O、=S、-OR⁸、-NHR⁸、=NR⁸、-SR⁸ からなる群から選択され、Yが-NHR⁸ または=NR⁸ である場合には、R⁷ およびR⁸ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式、または置換された不飽和複素環式を形成し得；

但し、

50

Yが、=O、=S、または=NR⁸である場合には、2, 3位間および3, 4位間の
【化15】

==

によって表される結合が、単一の共有結合であり、pは1であり；

Yが-OR⁸、-SR⁸、または-NHR⁸であり、pが0である場合には、3, 4位間の

【化16】

==

によって表される結合が、二重結合であり；または

Yが-OR⁸、-SR⁸、または-NHR⁸であり、p=1であり、R⁷が水素以外である場合には、2, 3位間の

【化17】

==

によって表される結合が、二重結合であり；

Wは、O、S、およびNからなる群から選択され、ここで、

WがOまたはSである場合には、qは0であり；そしてWがNである場合には、qは1であり；

Rは、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

R¹およびR²は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、あるいはR¹およびR²がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、または置換された複素環式を形成し、

各R³は、独立して、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アリール、置換されたアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換されたヘテロアリールオキシ、複素環式、置換された複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、-C(O)OR¹⁰（ここで、R¹⁰は、アルキル、置換されたアルキル、アリール、または置換されたアリールである）、および-C(O)NR¹¹R¹²（ここで、R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択されるか、またはR¹¹およびR¹²はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式基を形成する）からなる群から選択され；

あるいは、2個以上のR³がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R⁷は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

あるいは、 R^7 は、少なくとも 1 個の R^3 、ならびにそれらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、不飽和複素環式または置換された不飽和複素環式を形成し；

R^8 は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式、置換された複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群から選択され；

I $-$ アルキレン $-C(=O)R^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^a は、ヒドロキシル、 $-NR^bR^b$ 、 $-OR^b$ 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル（ここで、各 R^b は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択される）からなる群から選択され；

II $-$ アルキレン $-X^a$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 X^a は、 $-OH$ 、シアノ、および $-NR^bR^b$ （ここで、各 R^b は、独立して、上で定義される通りである）からなる群から選択され；

III $-NHR^b$ であり、ここで、 R^b は、上で定義される通りであり；

IV $-OR^b$ であり、ここで、 R^b は、上で定義される通りであり；

V $-$ アルキレン $-het^a-C(=O)-CH(R^b)NR^bR^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 het^a は、 het^a 基の環窒素原子を介して $-C(O)-$ 基に結合した窒素含有ヘテロシクリル基であり、各 R^b は、上で定義される通りであり；

VI $-$ アルキレン $-het^a-C(=O)-het^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 het^a は、上で定義された通りであり、 het^b は、ヘテロシクリルであり；

VII $-$ アルキレン $-R^c-NR^bC(=NR^b)NR^bR^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各 R^b は、上で定義された通りであり、 R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され；

VIII $-$ アルキレン $-R^c-NR^bC(=O)-NR^bR^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、各 R^b は上で定義される通りであり、 R^c は上で定義された通りであり；

IX $-$ アルキレン $-R^c-$ アルキレン $-C(=O)R^b$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^b および R^c は上で定義される通りであり；

X $-$ アルキレン $-R^c-C(=O)-$ アルキレン $-(X^b)_{n'}$ 、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、 X^b は、 OH 、ハロ、シアノ、および $-NR^bR^b$ からなる群から選択され、 n' は、 X^b がハロであり n' が 1~3 であり得る場合を除いて、1 であり；さらに、各 R^b が独立して上で定義された通りであり、 R^c は上で定義された通りであり；

XI $-$ アルキレン $-R^c-C(=O)-R^d$ であり、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換され、 R^c は、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環式および置換された複素環式からなる群から選択され、 R^d は、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキルからなる群から選択され；

XII $-$ アルキレン $-R^c-NR^bC(=O)R^e$ であり、ここで、アルキレンは必要に応じて置換され、 R^b および R^c は、上で定義された通りであり、 R^e は、置換さ

10

20

30

40

50

れたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリール、置換されたアリール、シクロアルキル、置換されたヘテロアリールであり；

X I I I —アルキニレン— R^d であり、ここで R^d は、上で定義された通りであり；

X I V あるいは、 R^1 および R^2 が、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換されたアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される1～2個の置換基で置換された、窒素含有ヘテロシクリルを形成し；

X V —アルケニレン— R^d であり、ここで R^d は、上で定義された通りであり；
および

X V I —アルキレン— R^c — $N R^b$ — $C(=N R^b) R^b$ であり、ここでアルキレンは必要に応じて置換され、 R^b および R^c の各々は、上で定義された通りであり； 10

さらに、但し、

A. WがNであり、 R^1 は水素であり、 R^2 がベンジルであり、 R^7 はメチルであり、nは0であり、pは1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；

B. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-(ピリド-4-イル)エチル-1-イルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは1-メチルピラゾル-4-イルではなく；

C. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素、 R^2 がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4-ジフルオロフェニルではなく； 20

D. WがNであり、 R^1 、 R^2 および R^7 が水素であり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

E. WがNであり、 R^1 が水素であり、 R^2 および R^7 が3-クロロベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rは4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルではなく；

F. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはフェニルではなく；

G. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がフェニルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはキノリン-8-イルではなく；および 30

H. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、およびYが=Oである場合には、Rはチエン-2-イルではない、薬学的組成物。

【請求項26】

症状が少なくとも一部ブラジキニンの存在によって媒介される哺乳動物における悪症状を処置または緩和するための、薬学的に受容可能なキャリアおよび治療有効量の請求項25に定義されるような式Iの化合物（その混合物を含む）、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、薬学的組成物。

【請求項27】

哺乳動物におけるブラジキニンの存在または分泌に関連した該哺乳動物における悪症状を処置または緩和するための方法であって、請求項25に記載の薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。 40

【請求項28】

哺乳動物におけるブラジキニンの存在または分泌に関連した該哺乳動物における悪症状を処置または緩和するための方法であって、請求項26に記載の薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項29】

哺乳動物におけるブラジキニンの放出に関連した該哺乳動物における疼痛、痛覚過敏、高体温および／または水腫を処置または緩和するための方法であって、請求項25に記載の薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。 50

【請求項 30】

哺乳動物におけるブラジキニンの放出に関連した該哺乳動物における疼痛、痛覚過敏、高体温および／または水腫を処置または緩和するための方法であって、請求項 26 に記載の薬学的組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 31】

やけど、手術時の痛み、片頭痛、ショック、中枢神経系傷害、ぜん息、鼻炎、早産、炎症性関節炎、または炎症性腸疾患に対してブラジキニンの放出に関連した哺乳動物における悪症状を処置または緩和するための方法であって、請求項 25 に記載の薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 32】

やけど、手術時の痛み、片頭痛、ショック、中枢神経系傷害、ぜん息、鼻炎、早産、炎症性関節炎、炎症性腸疾患、神経障害疼痛、脊髄損傷、または背中の疼痛に対してブラジキニンの放出に関連した哺乳動物における悪症状を処置または緩和するための方法であって、請求項 26 に記載の薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

（発明の背景）

本願は、米国特許法第 119 項第（e）項の下で、米国仮出願番号 60／378, 206（2002 年 5 月 3 日出願、これは、その全体が本明細書中に参考として援用される）の利益を主張する。

【0002】

（発明の分野）

本発明は、特定の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロスルホニルキノキサロンアセトアミド誘導体、および関連化合物に関する。これらの化合物は、ブラジキニン誘導性疼痛、炎症、気管支収縮、脳水腫などに関連する、有害な症状を軽減するための、ブラジキニンアンタゴニストとして有用である。

30

【背景技術】

【0003】

（参考文献）

以下の文献および特許公開公報は、上付番号として、本願において引用される。

【0004】

【化 19】

¹ J.G. Menke, et al., *J. Biol. Chem.*, **269**(34):21583-21586 (1994)

² J. F. Hess, *Biochem. Human B₂ Receptor, Biophys. Res. Commun.*, **184**:260-268 (1992)

40

【0005】

【化 2 0】

- 3 Burch, et al., "Bradykinin Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, 30:237-269 (1990).
- 4 Clark, W.G. "Kinns and the Peripheral Central Nervous Systems", *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. XXV: Bradykinin, Kallidin, and Kallikrein. Erdo, E.G. (Ed.), 311-322 (1979).
- 5 Ammons, W.S., et al., "Effects of Intracardiac Bradykinin on T₂-T₃ Medial Spinothalamic Cells", *Amer. J. Phys.*, 249:147-152 (1985). 10
- 6 Costello, A.H. et al., "Suppression of Carageenan-Induced Hyperalgesia, Hyperthermia and Edema by a Bradykinin Antagonist", *European Journal of Pharmacology*, 171:259-263 (1989).
- 7 Laneuville, et al., "Bradykinin Analog Blocks Bradykinin-induced Inhibition of a Spinal Nociceptive Reflex in the Rat", *European Journal of Pharmacology*, 137:281-285 (1987). 20
- 8 Steranka, et al., "Antinociceptive Effects of Bradykinin Antagonists", *European Journal of Pharmacology*, 136:261-262 (1987).
- 9 Steranka, et al., "Bradykinin as a Pain Mediator: Receptors are Localized to Sensory Neurons, and Antagonists have Analgesic Actions", *Neurobiology*, 85:3245-3249 (1987).
- 10 Whalley, et al., in *Naunyn Schmiederberg's Arch. Pharmacol.*, 336:652-655 (1987). 30
- 11 Back, et al., "Determination of Components of the Kallikrein-Kinin System in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Various Diseases", *Res. Clin. Stud. Headaches*, 3:219-226 (1972).
- 12 Ness, et al., "Visceral pain: a Review of Experimental Studies", *Pain*, 41:167-234 (1990).
- 13 Aasen, et al., "Plasma kallikrein Activity and Prekallikrein Levels during Endotoxin Shock in Dogs", *Eur. Surg.*, 10:50-62 (1977). 40

【0 0 0 6】

【化 2 1】

- 14 Aasen, et al., "Plasma Kallikrein-Kinin System in Septicemia", *Arch. Surg.*, 118:343-346 (1983).
- 15 Katori, et al., "Evidence for the Involvement of a Plasma Kallikrein/Kinin System in the Immediate Hypotension Produced by Endotoxin in Anaesthetized Rats", *Br. J. Pharmacol.*, 98:1383-1391 (1989).
- 16 Marceau, et al., "Pharmacology of Kinins: Their Relevance to Tissue Injury and Inflammation", *Gen. Pharmacol.*, 14:209-229 (1982). 10
- 17 Weipert, et al, *Brit J. Pharm.*, 94:282-284 (1988).
- 18 Haberland, "The Role of Kininogenases, Kinin Formation and Kininogenase Inhibitor in Post Traumatic Shock and Related Conditions", *Klinische Wochenschrift*, 56:325-331 (1978).
- 19 Ellis, et al., "Inhibition of Bradykinin-and Kallikrein-Induced Cerebral Arteriolar Dilation by Specific Bradykinin Antagonist", *Stroke*, 18:792-795 (1987). 20
- 20 Kamitani, et al., "Evidence for a Possible Role of the Brain Kallikrein-Kinin System in the Modulation of the Cerebral Circulation", *Circ. Res.*, 57:545-552 (1985).
- 21 Barnes, "Inflammatory Mediator Receptors and Asthma", *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135:S26-S31 (1987). 30
- 22 Burch, et al., "Bradykinin Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, 30:237-269 (1990).
- 23 Fuller, et al., "Bradykinin-induced Bronchoconstriction in Humans", *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135:176-180 (1987).
- 24 Jin, et al., "Inhibition of Bradykinin-Induced Bronchoconstriction in the Guinea-Pig by a Synthetic B₂ Receptor Antagonist", *Br. J. Pharmacol.*, 97:598-602 (1989). 40

【0 0 0 7】

【化 2 2】

- 25 Polosa, et al., "Contribution of Histamine and Prostanoids to Bronchoconstriction Provoked by Inhaled Bradykinin in Atopic Asthma", *Allergy*, **45**:174-182 (1990).
- 26 Baumgarten, et al., "Concentrations of Glandular Kallikrein in Human Nasal Secretions Increase During Experimentally Induced Allergic Rhinitis", *J. Immunology*, **137**:1323-1328 (1986).
- 27 Proud, et al., "Nasal Provocation with Bradykinin Induces Symptoms of Rhinitis and a Sore Throat", *Am. Rev. Respir Dis.*, **137**:613-616 (1988).
- 28 Steward and Vavrek in "Chemistry of Peptide Bradykinin Antagonists" *Basic and Chemical Research*, R. M. Burch (Ed.), pages 51-96 (1991).
- 29 Seabrook, et al., Expression of B1 and B2 Bradykinin Receptor mRNA and Their Functional Roles in Sympathetic Ganglia and Sensory Dorsal Root Ganglia Neurons from Wild-type and B2 Receptor Knockout Mice, *Neuropharmacology*, **36**(7):1009-17 (1997)
- 30 Elguero, et al., Nonconventional Analgesics: Bradykinin Antagonists, *An. R. Acad. Farm.*, **63**(1):173-90 (Spa) (1997)
- 31 McManus, 米国特許番号 3,654,275, Quinoxalinecarboxamide Antiinflammatory Agents, 1972年4月4日発行.

10

20

30

上記刊行物の全ては、各個々の刊行物が、具体的にかつ個々に、その全体が参考として援用される場合と同じ程度まで、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0008】

(技術水準)

ブラジキニン、疼痛を媒介するC線維求心性の、天然に存在する最も強力な刺激因子の1つであることが公知である。ブラジキニンはまた、強力な血管拡張薬であり、水腫産生薬剤であり、そして組織（例えば、子宮、腸、および細気管支）における種々の脈管平滑筋および非脈管平滑筋の刺激因子である。キニン／キニノーゲン活性化経路はまた、種々の生理学的プロセスおよび病態生理学的プロセスにおいて、中心的役割を果たし、炎症応答において活性化される最初の系の1つであり、そして以下の最も強力な刺激因子の1つであると記載されている：(i) ホスホリパーゼA₂、ならびに従って、プロスタグランジンおよびロイコトリエンの産生；ならびに(ii) ホスホリパーゼC、ならびに従って、リン酸イノシトールおよびジアシルグリセロールの放出。これらの効果は、BK₂型のBKレセプターの活性化を介して、優先的に媒介される。

40

【0009】

ブラジキニン(BK)は、9個のアミノ酸からなるペプチド(Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹) (配列番号1)であり、これは、リジルBK(カリジン)と共に、カリクレインと称されるプロテアーゼによって、前駆体キニノーゲンから放出される。血漿カリクレインは、不活性酵素原として循環し、この酵素原から、活性カリクレインが、ハーゲマン因子によって放出される。組織カリクレインは、細胞透過電解質輸送に関与すると考えられる部位で、上皮細胞膜の外側表面上に優先的に位置するようである。

50

【0010】

B2レセプターは、ブラジキニンおよびカリジンに対するレセプターである；これらは、大部分の組織において優勢であり、そして大部分の組織において通常見出される。B1レセプターは、[des-Arg⁹]ブラジキニンおよび[des-Arg¹⁰]カリジンに特異的である。B1サブタイプは、炎症性プロセスによって誘導される。ブラジキニンレセプターは、異なる種について（特に、ヒトB1レセプター）クローニングされている（J. G. Menke¹、およびヒトB2レセプター J. F. Hess²を参照のこと）。

【0011】

レセプターB1の分布は、非常に制限されている。なぜなら、このレセプターは、炎症の状態の間にのみ発現されるからである。B2レセプターのペプチドアンタゴニストの2つの世代が、開発されている。第二世代は、鎮痛薬として、第一世代の化合物よりも2桁強力な化合物を有し、そして最も重要な誘導体は、イカチバント（icatibant）であった。B2レセプターの最初の非ペプチドアンタゴニスト（1993年に記載された）は、修飾アミノ酸によって分離された、2つのホスホニウムカチオンを有する。このジカチオン化合物の多くの誘導体が調製されている。B2の別の非ペプチド化合物アンタゴニストは、天然産物であるマルチネリン（Martinel line）である。Elguero³⁰を参照のこと。Seabrook²⁹もまた参照のこと。

【0012】

2つの主要なキニン前駆体タンパク質（高分子量および低分子量のキニノーゲン）が、肝臓において合成され、血漿中で循環し、そして尿および鼻汁のような分泌物において見出される。高分子量のキニノーゲンは、血漿カリクレインによって切断され、BKを生じるか、または組織カリクレインによって切断され、カリジンを生じる。しかし、低分子量のキニノーゲンは、組織カリクレインに対してのみの基質である。さらに、カリジンのBKへのいくつかの変換は、カリジンのアミノ末端リジン残基が血漿アミノペプチダーゼによって除去される限りにおいて、起こり得る。キニンについての血漿半減期は、約15秒間であり、肺脈管床を通る単一の経路が、80～90%の破壊を生じる。脈管床における主要な異化作用酵素は、ジペプチジルカルボキシペプチダーゼキナーゼIIまたはアンギオテンシン変換酵素（ACE）である。より遅く活性化する酵素である、キナーゼIまたはカルボキシペプチダーゼN（これは、カルボキシル末端Argを除去する）は、多量に血漿中を循環する。このことは、これが生理学的に最も重要な異化作用酵素であり得ることを示唆する。BKまたはカリジンに作用するキナーゼIによってそれぞれ形成されるdes-Arg⁹-ブラジキニンおよびdes-Arg¹⁰-カリジンは、作用性のBK₁レセプターアゴニストであるが、より多量のBK₂レセプターにおいては比較的の不活性であり、ここでは、BKとカリジンとの両方が、強力なアゴニストである。

【0013】

ブラジキニンの、表皮剥落した皮膚への直接の適用または動脈内注射もしくは内臓注射は、ヒトを含む哺乳動物における痛覚を生じる。キニン様材料は、種々の刺激によって生じる炎症部位から単離されている。さらに、ブラジキニンレセプターは、侵害受容末梢神経経路に局在し、そしてBKは、痛覚を媒介する中枢繊維を刺激することが実証されている。ブラジキニンはまた、疼痛の動物モデルにおいて、痛覚過敏を誘導し得ることが示されている。Burch³、およびClark, W. G.⁴を参照のこと。

【0014】

これらの観察は、かなりの注意が、BKアンタゴニストの、鎮痛薬としての使用に焦点を当てるようにした。多数の研究が、ブラジキニンアンタゴニストが、ヒトを含む哺乳動物における疼痛と痛覚過敏との両方を、ブロックまたは軽減し得ることを実証した。Ammons⁵、Clark⁴、Costello⁶、Lanuville⁷、Steranka⁸およびSteranka⁹を参照のこと。

【0015】

現在認容されている、痛覚脱失症に対する治療アプローチは、かなりの制限を有する。

穏やか～中程度の疼痛が、非ステロイド系の抗炎症性薬物および他の穏やかな鎮痛薬を使用して軽減され得るが、重篤な疼痛（例えば、手術手順、火傷および重篤な外傷を付随するような疼痛）は、麻薬鎮痛薬の使用を必要とする。これらの薬物は、乱用の可能性、身体的および心理的依存性、変化した精神状態および呼吸低下の制限を有し、これらは、これらの薬物の有用性を顕著に制限する。

【0016】

BKアンタゴニストの分野における以前の努力は、このようなアンタゴニストが、種々の役割において有用であり得ることを示す。これらとしては、火傷、周術期の疼痛、偏頭痛および他の形態の疼痛、ショック、中枢神経系損傷、喘息、鼻炎、早産、炎症性関節炎、炎症性腸疾患などの処置においての使用が挙げられる。例えば、Whalley¹⁰は、BKアンタゴニストが、ヒト水疱の基礎モデルにおいて、BK誘導性疼痛をブロックし得ることを実証した。このことは、このようなアンタゴニストの局所適用が、火傷皮膚における（例えば、多用量の麻薬を長期間にわたって必要とする、重篤に火傷を負った患者において、および比較的小さい火傷または他の形態の局所的な皮膚損傷の局所的な処置のために）疼痛を阻害し得ることを示唆する。

10

【0017】

周術期の疼痛の管理は、疼痛を軽減しながら、過剰の呼吸低下を誘導しない、十分な用量の麻薬鎮痛薬の使用を必要とする。術後の麻薬によって誘導される換気過少は、患者を肺のセグメントの崩壊（術後の発熱の主因）にかかりやすくし、そして頻繁に、機械的呼吸の不連続を遅れさせる。強力な非麻薬非経口鎮痛薬の利用可能性は、周術期の疼痛の処置に対する有意な付加であり得る。現在利用可能なBKアンタゴニストのいずれも、慢性疼痛の管理のために使用される、適切な薬理学的プロファイルを有さないが、頻繁な投薬および連続的な注入は、すでに、周術期の疼痛の管理において、麻酔学者および医師によって、通常に使用されている。

20

【0018】

いくつかの系統の証拠は、カリクレイン／キニン経路が、偏頭痛における脈管反応性および滅菌炎症の開始または増幅に関与し得ることを示唆する（Back¹¹を参照のこと）。偏頭痛に対する予防的レジメンと非麻酔の治療的レジメンとの両方の制限された成功、およびこれらの患者における麻酔依存性の可能性に起因して、BKアンタゴニストの使用は、偏頭痛の治療に対する、非常に望ましい代替のアプローチを与える。

30

【0019】

ブラジキニンは、組織損傷の間に産生され、そして冠状動脈の実験的閉塞の後に、冠状静脈洞血液中で見出され得る。さらに、腹腔内に直接注射される場合、BKは、内蔵の型の疼痛を生じる（Ness¹²を参照のこと）。多くの他の媒介物質もまた、明らかに、上記のもの以外の状況において、疼痛および痛覚過敏の産生に関与するが、BKのアンタゴニストは、このような形態の疼痛の軽減においても同様に、役割を有することがまた考えられる。

【0020】

細菌感染に関連するショックは、主要な健康問題である。細菌性敗血症の400,000の症例が、米国において毎年起こり；このうちの200,000が、ショックに進行し、そしてこれらのうちの50%の患者が、死亡すると推定されている。現在の治療は、支持的であり、最近の研究において、グラム陰性内毒素に対するモノクローナル抗体が、疾患の結果に陽性の影響を有し得ることが、いくらか示唆されている。死亡率は、この特定の治療の局面においてもなお、依然として高く、敗血症に罹患する有意な百分率の患者が、グラム陽性生物に感染するが、これは、抗内毒素治療に耐えられない。

40

【0021】

多数の研究が、内毒素に関連するショックの産生におけるカリクレイン／キニン系の役割を示唆している。Asen¹³、Asen¹⁴、Katori¹⁵、およびMarceau¹⁶を参照のこと。新たに利用可能になったBKアンタゴニストを使用する最近の研究は、動物モデルにおいて、これらの化合物が、内毒素ショックの進行に激しく影響

50

を与え得ることを実証した (Weipert¹⁷ を参照のこと)。グラム陽性生物に起因する肺血性ショックの産生におけるBKおよび他の媒介物質の役割に関して利用可能なデータは、より少ない。しかし、同様に、類似の機構が関与することが明らかである。外傷に対して二次的なショックは、頻繁に、血液損失に起因するが、これにもカリクレイン／キニン系の活性化が付随する (Haberland¹⁸ を参照のこと)。

【0022】

多数の研究がまた、脳におけるカリクレイン／キニン系の活性の有意なレベルを実証した。カリクレインとBKとの両方が、CNS損傷における動物モデルにおいて、大脳脈管を拡張させる (Ellis¹⁹ およびKamitani²⁰ を参照のこと)。ブラジキニンアンタゴニストはまた、動物において、脳外傷後に脳水腫を減少させることが示された。これらのデータに基づいて、BKアンタゴニストは、ショックおよび頭部外傷の管理において有用であるはずであると考えられる。 10

【0023】

他の研究は、BKレセプターが、肺に存在すること、BKが、動物とヒトとの両方において、気管支収縮を引き起こし得ること、およびBKの気管支収縮効果に対する高められた感受性が、喘息において存在することを実証した。いくつかの研究は、BKアンタゴニストを使用する、動物モデルにおけるBK誘導性気管支収縮とアレルギー誘導性気管支収縮との両方の阻害を実証することが可能であった。これらの研究は、喘息の処置における、BKアンタゴニストの、臨床薬剤としての使用のための潜在的な役割を示す (Barnes²¹、Burch²²、Fuller²³、Jin²⁴、およびPollosa²⁵ を参照のこと)。 20
ブラジキニンはまた、アトピー性喘息において、吸入されたブラジキニンによって誘発される気管支収縮に対する、ヒスタミンおよびプロスタノイドの産生に関連する²⁵。ブラジキニンはまた、アレルギー性鼻炎とウイルス性鼻炎との両方における症状の産生に関連する。これらの研究は、鼻腔洗浄流体中のカリクレインとBKとの両方の実証、およびこれらの物質のレベルが、鼻炎の症状によく相関することを包含する (Baumgarten²⁶、Jin²⁴、およびProud²⁷ を参照のこと)。

【0024】

さらに、研究は、BK自体が、鼻炎の症状を引き起こし得ることを実証した。StewartおよびVavrek²⁸ は、ペプチドBKアンタゴニスト、およびBKの影響に対するこれらの可能な使用を議論する。多くの研究努力が、改善された特性を有するこのようなアンタゴニストを開発することに費やされている。しかし、このような改善されたBKアンタゴニストを見出すための広範な努力にもかかわらず、さらなる、そしてより効果的なBKアンタゴニストに対する必要性が残っている。現在利用可能なBKアンタゴニストに付随する主要な問題の2つは、それらの低レベルの効力、およびそれらの極端に短い活性の持続時間である。従って、増加した効力および増加した作用の持続時間を有する、BKアンタゴニストに対する特別な必要性が存在する。 30

【0025】

米国特許第3,654,275号³¹ は、特定の1,2,3,4-テトラヒドロ-1-アシル-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキサミドが、抗炎症活性を有することを教示し、そして特定の間体 (これはまた、本明細書中以下に記載される化合物の調製における間体として使用され得る) の調製を記載する。 40

【0026】

上記のことを考慮すると、ブラジキニンアンタゴニストである化合物は、ブラジキニンによって媒介される疾患を処置する際に、特に有利である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0027】

(発明の要旨)

本発明は、部分的に、ブラジキニンアンタゴニストであり、そして哺乳動物において、ブラジキニンによって媒介される疾患を処置するため、または疾患状態に関連する有害な 50

症状を軽減するために有用な、化合物に関する。特定の化合物は、増加した効力を示し、そしてまた、増加した作用の持続時間を示すと予測される。

【0028】

1つの実施形態において、本発明は、式Iの化合物、およびその薬学的に受容可能な塩を提供する：

ここで、

【0029】

【化23】

10

によって特徴付けられる結合の1つは、二重結合であり、そして他の2つは、単結合であり；

nは、0～4の整数であり；

pは、0または1であり；

qは、0または1であり；

Yは、=O、=S、 $-OR^8$ 、 $-NHR^8$ 、 $=NR^8$ 、 $-SR^8$ からなる群より選択され、そしてYが $-NHR^8$ または $=NR^8$ である場合、 R^7 および R^8 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、不飽和複素環式、または置換不飽和複素環式を形成し得；但し：

Yが=O、=S、または $=NR^8$ である場合、2－3位の間、および3－4位の間の、

20

【0030】

【化24】

によって特徴付けられる結合は、共有単結合であり、そしてpは1であり；

Yが $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、または $-NHR^8$ であり、そしてpが0である場合、3－4位の間の、

【0031】

【化25】

30

によって特徴付けられる結合は、二重結合であり；あるいは

Yが $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、または $-NHR^8$ であり、そしてp=1であり、そして R^7 が水素以外である場合、2－3位の間の、

【0032】

【化26】

によって特徴付けられる結合は、二重結合であり；

Wは、O、S、およびNからなる群より選択され、ここで：

40

WがOまたはSである場合、qは0であり；そしてWがNである場合、qは1であり；

Rは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択されるか、または R^1 および R^2 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、もしくは置換複素環式を形成し；

各 R^3 は、独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキ

50

ニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{10}$ （ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールである）、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ （ここで、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択されるか、あるいは R^{11} および R^{12} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、複素環式基、置換複素環式基を形成する）からなる群より選択され；

または2つ以上の R^3 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、不飽和複素環式または置換不飽和複素環式を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群より選択されるか；

または R^7 は、 R^3 と窒素原子とのうちの少なくとも1つ、およびこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、縮合環ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、不飽和複素環式または置換不飽和複素環式を形成し；

R^8 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシルおよびアシルオキシからなる群より選択され；

但し、 $W=N$ であり、そして $Y=O$ である場合、少なくとも R^1 および/または R^2 は、以下からなる群より選択され；

I $-アルキレン-C(=O)R^a$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして R^2 は、ヒドロキシル、 $-NR^bR^b$ 、 $-OR^b$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、各 R^b は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択される；

II $-アルキレン-X^a$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして X^a は、 $-OH$ 、シアノ、および $-NR^bR^b$ からなる群より選択され、ここで、各 R^b は、独立して、上で定義されたとおりである；

III NHR^b であって、ここで、 R^b は、上で定義されたとおりである；

IV $-OR^b$ であって、ここで、 R^b は、上で定義されたとおりである；

V $-アルキレン-het^a-C(=O)-CH(R^b)NR^bR^b$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして het^a は、 het^a 基の環窒素原子を介して $-C(O)-$ 基に結合した、窒素含有ヘテロシクリルであり、そして各 R^b は、上で定義されたとおりである；

VI $-アルキレン-het^a-C(=O)-het^b$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして het^a は、上で定義されたとおりであり、そして het^b は、ヘテロシクリルである；

VII $-アルキレン-R^c-NR^bC(=NR^b)NR^bR^b$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、各 R^b は、上で定義されたとおりであり、そして R^c は、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択される

;

V I I I -アルキレン- R^c - NR^b -C(=O)- NR^b - R^b であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、各 R^b は、上で定義されたとおりであり、そして R^c は、上で定義されたとおりである；

I X -アルキレン- R^c -アルキレン-C(=O)- R^b であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして R^b および R^c は、上で定義されたとおりである；

X -アルキレン- R^c -C(=O)-アルキレン-(R^b) $_n$ であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、 X^b は、-OH、ハロ、シアノ、および- NR^b - R^b からなる群より選択され、 n' は1であり、但し、 X^b がハロである場合には、 n' は、1~3であり得；そしてさらに、各 R^b は、独立して、上で定義されたとおりであり、そして R^c は、上で定義されたとおりである； 10

X I -アルキレン- R^c -C(=O)- R^d であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして R^c は、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、そして R^d は、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキルからなる群より選択される；

X I I -アルキレン- R^c - NR^b -C(=O)- R^e であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、 R^b および R^c は、上で定義されたとおりであり、そして R^e は、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換ヘテロアリールである 20

X I I I -アルキレン- R^d であって、ここで、 R^d は、上で定義されたとおりである；

X I V または R^1 および R^2 が結合する場合、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、置換アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される、1~2個の置換基を有する窒素含有置換ヘテロシクリルを形成する；

X V -アルケニレン- R^d であって、ここで、 R^d は、上で定義されたとおりである；および

X V I -アルキレン- R^c - NR^b -C(=N R^b)- R^b であって、ここで、アルキレンは、必要に応じて置換されており、そして R^b および R^c の各々は、上で定義されたとおりである； 30

さらに、但し：

A. WがNであり、 R^1 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 R^7 がメチルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；

B. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-(ピリド-4-イル)エト-1-イルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、1-メチルピラゾール-4-イルではなく；

C. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、2, 4-ジフルオロフェニルではなく； 40

D. WがNであり、 R^1 、 R^2 および R^7 が水素であり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、2, 4-ジフルオロフェニルではなく；

E. WがNであり、 R^1 が水素であり、 R^2 および R^7 が3-クロロベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルではなく；

F. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、フェニルではなく；

G. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がフェニルであり、 n が0であり、 p が1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、キノリン-8-イルではなく； 50

そして

H. WがNであり、 R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 がベンジルであり、nが0であり、pが1であり、そしてYが=Oである場合、Rは、チエン-2-イルではなく；

そしてさらに、以下の公知の化合物を排除する：

I. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-メトキシフェニルであり、nが0であり、pが1であり、そしてY'が=Oである場合、Rは、4-メチルフェニルではなく；そして

J. R^1 および R^7 が水素であり、 R^2 が2-エトキシフェニルであり、nはが0であり、pが1であり、そしてY'が=Oである場合、Rは、4-メチルフェニルではない。

10

【0033】

好ましいR基としては、例えば、以下が挙げられる：フェニル；ナフト-1-イル；5-ジメチルアミノ-ナフト-1-イル，2-フルオロフェニル；2-クロロフェニル；2-シアノフェニル；2-メチルフェニル；2-ニトロフェニル；2-トリフルオロメチルフェニル；3-クロロフェニル；4-メチルフェニル（トリル）；2，5-ジブromoフェニル；4-bromo-2-エチルフェニル；4-bromo-2-トリフルオロメトキシフェニル；2，3-ジクロロフェニル；2，4-ジクロロフェニル；3，4-ジクロロフェニル；2，5-ジクロロフェニル；3，5-ジクロロフェニル；2，6-ジクロロフェニル；2-クロロ-4-シアノフェニル；2-クロロ-4-フルオロフェニル；3-クロロ-2-メチルフェニル；2-クロロ-6-メチルフェニル；5-クロロ-2-メトキシフェニル；2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル；2，4-ジフルオロフェニル；5-フルオロ-2-メチルフェニル；2，5-ジメトキシフェニル；2-メトキシ-4-メチルフェニル；2-メトキシ-5-bromoフェニル；2-メトキシ-5-メチルフェニル；2，5-ジメチルフェニル；2-メチル-5-ニトロフェニル；3，5-ジ（トリフルオロメチル）フェニル；4-bromo-2，5-ジフルオロフェニル；2，3，4-トリクロロフェニル；2，4，5-トリクロロフェニル；2，4，6-トリクロロフェニル；2，4-ジクロロ-5-メチルフェニル；4-クロロ-2，5-ジメチルフェニル；2，4，6-トリ（イソ）プロピルフェニル；2，4，6-トリメチルフェニル；2，3，5-トリメチル-4-クロロフェニル；2，3，6-トリメチル-4-メトキシフェニル；2，3，4，5，6-ペンタメチルフェニル；5-クロロ-1，3-ジメチルピラゾール-4-イル；2-メトキシカルボニル-チオフェン-3-イル；2，3-ジメチルイミダゾール-5-イル；2-メチルカルボニルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル；キノリン-8-イル；チオフェン-2-イル；1-メチルイミダゾール-4-イル；3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル；およびN-モルホリノ。

20

30

【0034】

特に好ましいR基としては、4-クロロ-2，5-ジメチルフェニルおよび2，3-ジクロロフェニルが挙げられる。

【0035】

WがNである場合、好ましい R^1 基としては、例えば、以下が挙げられる：

2-[(4-アミジノ)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、

40

アミノ、

2-[N-(α -アミノアセチル)ピペリド-4-イル]エト-1-イル、

2-[4-(アミノエチレンアミジノ)フェニル]エト-1-イル、

2-[N-(1-アミノ-1-メチルエチルカルボニル)ピペリド-4-イル]エト-1-イル、

1-(S)-カルボキサミド-2-(インドール-3-イル)エト-1-イル、

カルボキサミドメチル、

1-カルボキサミド-2-(S)-メチル-ブト-1-イル、

1-(S)-カルボキサミド-2-(フェニル)エト-1-イル、

50

- 1 - (R) - カルボキサミド - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル、
 シアノメチル、
 2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (S) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (N - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) エト - 1 - イル、
 1 - (R) - 1, 3 - ジ (ベンジルオキシカルボニル) プロプ - 1 - イル、
 1 - (S) - 1, 3 - ジカルボキサミドプロプ - 1 - イル、
 (2 - ジメチルアミノ) エト - 1 - イル、
 3 - (ジメチルアミノ) プロプ - 1 - イル、
 1 - (S) - エトキシカルボニルエト - 1 - イル、
 1 - (R) - (1 - N - エチルアミノ - カルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル、
 1 - (S) - (1 - N - エチルアミノ - カルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル、
 1 - (R) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル、
 1 - (S) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル、
 1 - (R) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ブト - 1 - イル、
 1 - (S) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ブト - 1 - イル、
 1 - (R) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - グアナジノ (guanadino) - n - ペント - 5 - イル、
 1 - (S) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - グアナジノ - n - ペント - 5 - イル、
 1 - R, S - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニル) - グアナジノ - n - ブト - 1 - イル、
 1 - (R) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ペント - 5 - イル、
 1 - (S) - (1 - N - エチルアミノカルボニル) - 5 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ペント - 5 - イル、
 2 - ヒドロキシエト - 1 - イル、
 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (S) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (S) - (イソプロポキシカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (R) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (N - ヒドロキシピリド - 4 - イル) エト - 1 - イル、
 2 - (イミダゾール - 4 - イル) エト - 1 - イル、
 2 - [4 - (イミダゾリン - 2 - イル) フェニル] - 1 - (R) - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (インドール - 3 - イル) エト - 1 - イル、
 2 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (S) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、
 2 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (R) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、
 1 - (R) - (イソプロポキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト - 1 - イル、
 メトキシ、
 1 - (R) - (メトキシカルボニル) エト - 1 - イル、

- メトキシカルボニルメチル、
 メトキシカルボニルフェニルメチル、
 2-メトキシエト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-ピリド-4-イル)エト-1-イル、
 1-(R)-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)-3-(グアナジノ)プロプ-1-イル、
 2-(N-メチルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ピラゾール-5-イル、
 1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 1-(S)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル、
 2-(フェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル、
 (ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ビフェニル)エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ビフェニル)エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-カルボニル)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-カルボニル)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]エト-1-イル、
 2-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-3-フェニルプロプ-2-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(N-メチルピペリジン-2-イル)エト-1-イル]エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(N-メチルピペリジン-2-イル)フェニル]エト-1-イル、
 1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]エト-1-イル、
 1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]エト-1-イル

10

20

30

40

50

- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピペリジン-2-イル) シクロヘキシル] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピペリジン-2-イル) シクロヘキシル] エト-1-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン-4-イル] エト-1-イル
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン-4-イル] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (ピリジン-4-イル) - ピペリジン-4-イル] エト-1-イル 10
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [N - (ピリジン-4-イル) - ピペリジン-4-イル] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリジン-4-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリジン-4-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリド-2-イル) フェニル] エト-1-イル、 20
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] エト-1-イル、
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (S) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (S) - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) エト-1-イル、 30
- 3-tert-ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロプ-1-イル、
- 1 - (S) - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロプ-1-イル、
- 1 - (R) - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロプ-1-イル、
- 1 - (R) - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト-1-イル、
- 1 - (R) - 1-ピロリジン-N-イルカルボニル-2-フェニルエト-1-イル
- 2-フェニル-1 - (R) - カルボキシ-エト-1-イル
- 2 - [N - (α , α ジメチルグリシン) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル
- 2 - {4 - (エチルアミノ-アミジノ) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 3 - (グアナジノ) ブト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (N'-tert-ブトキシカルボニル) - グアナジノ-n-ブト-1-イル 40
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 5 - (N'-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - n-ペント-5-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4-アミノ-n-ブチル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4-グアナジノ-ブト-4-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-6-イル) フェニル] エト-1-イル
- 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - [4 - (N-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル
- 4-N - [(N', N'-ジメチルアミノカルボニル) アミノ-フェン-4-イル] エト 50

- 1 - イル
 2 - [4 N - (N ' - モルホリノ - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - { N - [(2 - (チオフェン - 2 - イル) メチレンカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] } エト - 1 - イル
 2 - [N - (3 , 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (フラン - 2 - イルカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (オキサゾール - 5 - イル - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (5 - メチルピラゾール - 3 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル 10
 2 - [N - (1 - メチル - 3 - t - ブチルピラゾール - 5 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (4 - メチルチアジアゾール - 5 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (クロロメチレン - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (ベンジルカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (2 - フェニルエチニル - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (メトキシメチレン - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル 20
 2 - [N - (ピラジン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (イソキノリン - 3 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (ピロリジン - 5 - オン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (N ' - アセチルピロリジン - 2 - イルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 2 - [N - (ジクロロメチレンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル
 4 - [N - (ピラジン - 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (イソキノリン - 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル 30
 4 - [N - (N ' - アセチルピロリジン - 2 - イルカルボニル) アミノ] - フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (1 , 2 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ - フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (ベンゾフラン - 5 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] - フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (メトキシフェン - 3 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (チオフェン - 2 - イルメチレンカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イルカルボニル) - アミノ] フェネト - 1 - イル 40
 4 - [N - (2 - (ピリド - 3 - イル) エチルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (フラン - 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (イソオキサゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (3 - メチルピラゾール - 5 - イル - 5 - イルカルボニル) アミノ] - フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (1 - メチル - 3 - t - ブチル - ピラゾール - 5 - イルカルボニル) - アミノ] フェネト - 1 - イル
 4 - [N - (4 - メチル - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イルカルボニル) - アミノ] - フェネト - 1 - イル

- 4- [N- (クロロメチレン-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (クロロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (フェニルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (ピリド-2-イルカルボニル) -アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (2-フェニルエチル-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (2-フェニルエチル-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (フルオロフェン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (メトキシメチレンカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (ジクロロメチレン-カルボニル) アミノ] フェネト-1-イル
 4- [N- (メチレンジオキシーフェン-4-イルカルボニル) アミノ] -フェネト-1-イル 10
- 1- [(R)- (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [N-メチルピリド-2-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- [(R)- (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [(N-メチルピリド-4-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- [(R)- (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [(N-メチルピリド-4-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- [(R)- (ピロリジン-N-イルカルボニル)] -2- [1- (ピペリジン-2-イル) フェン-4-イル] エト-1-イル
 1- (R)- (ピロリジン-N-イルカルボニル) -2- [4- (N-メチルピリド-4-イル) フェン-1-イル] エト-1-イル 20
 4- (ピリジン-2-イル) ブト-3-イン-1-イルおよび
 (ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ) エト-1-イル。

【0036】

WがNである場合、好ましいR²基は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2-メトキシエト-1-イル、およびピリド-3-イルメチルが挙げられる。

【0037】

別の好ましい実施形態において、WがNである場合、R¹ および R² は、それらに結合している窒素原子により一緒に結合して、必要に応じて置換されている複素環（例として、4- (2-アミノエチル) ピペリジン-1-イル；4- [2- (N-*t*-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] -ピペリジン-1-イル；および1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン-4-イルが挙げられる) を形成する。 30

【0038】

特に好ましいR²基は水素である。

【0039】

好ましいR³基としては、例えば、クロロ、フルオロおよびメチルが挙げられる。1つの実施形態において、1, 2, 3, 4-キノキサリン環が6位および7位において二置換され、6, 7-ジクロロ置換；6, 7-ジフルオロ置換および6, 7-ジメチル置換を生じる。

【0040】

最も好ましくは、nは0（すなわち、全てのR³基が水素である）である。

【0041】

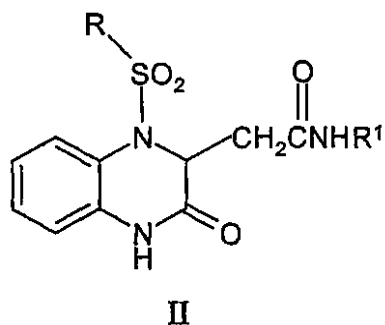
好ましいR⁷基としては、水素、メチル、ベンジル、*t*-ブトキシカルボニルメチルなどが挙げられる。

【0042】

特に好ましい実施形態において、Wは窒素であり、Yは=Oであり、nは0であり（全てのR³基が水素である）、pは1であり、qは1であり、そしてR² および R⁷ は水素である。このような化合物は、以下のような式I I：

【0043】

【化 2 7】



10

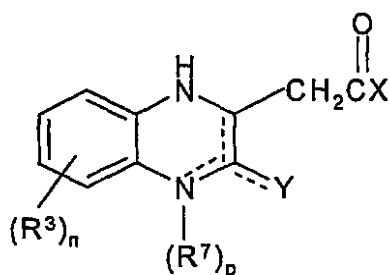
で表される化合物、およびその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、R および R¹ は、上で規定されたとおりである。

【0044】

本発明はさらに、以下の式 III :

【0045】

【化 2 8】



20

で表され得る、式 I の化合物についての中間体を提供し、ここで、R³、R⁷、n、p、Y および

【0046】

【化 2 9】

30

==

結合の線は、特許請求の範囲の請求項 1 に記載した通りであり、X は、-NR¹R² からなる群から選択され、ここで、R¹ および R² は、それらに結合する窒素原子と一緒になって結合され、窒素を含有する置換複素環を形成する。この置換複素環は、置換アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択された 1 ~ 2 個の置換基により置換されている。あるいは、X は、-OR¹⁰ であり、ここで、R¹⁰ は、水素または低級アルキルである。

【0047】

式 I ~ III の化合物が光学異性体または幾何異性体として存在する場合において、上の式は、異性体混合物、および個々の BK アンタゴニストまたは中間体の異性体を表すことを意図する。式 I ~ III はまた、個々の異性体、およびそれらの混合物（その両方が本発明の範囲内に含まれる）を表すことも意図する。

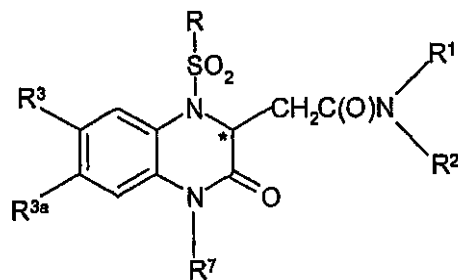
40

【0048】

本発明の範囲内の化合物としては、以下のような表 I に示される化合物が挙げられる：
(表 1)

【0049】

【化 3 0】



10

(R², R³, R³ᵃ, および R⁷ は、別に示さない限り全て水素である)

【 0 0 5 0】

【化 3 1】

*	R	R¹	R², R³, R³ᵃ, R⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	1-(R)-1-ピロリジン-N-イルカル ボニル-2-フェニルエト-1-イル		I	5
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル		I	6
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	2-ヒドロキシエト-1-イル		II	11
Rまたは S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	1-(R)-2-フェニル-1-(メキシカ ルボニル)エト-1-イル		I	12
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	(2-ジメチルアミノ)エト-1-イル		II	16
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	1-(R)-(メキシカルボニル)-2-(N -メチルピペリジン-4-イル)エト-1- イル			46
R&S	4-ジクロロ-2, 5ジメチル-フェニル	1-(R)-1, 3-ジ(ベンジルオキシカル ボニル)-プロプ-1-イル		I	48

20

30

【 0 0 5 1】

【化 3 2】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(イソプロポキシカルボニル)-2-(フェニル)エト-1-イル		I	49
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(メキシカルボニル)エト-1-イル		I	50
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(メキシカルボニル)-2-ピリド-4-イル)エト-1-イル		I	51
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(メキシカルボニル)-2-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル		I	52
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(メキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル		I	53
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]エト-1-イル		I	54
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルブト-1-イル		I	55
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルプロポ-1-イル		I	56
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-(t-ブトキシカルボニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エト-1-イル		I	57
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-(t-ブトキシカルボニル)-2-(フェニル)エト-1-イル		I	58
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-カルボキサミド-2-(インドール-3-イル)エト-1-イル		I	59
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(R)-カルボキサミド-2-(フェニル)エト-1-イル		I	60
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-カルボキサミド-2-(S)-メチルブト-1-イル		I	61
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-カルボキサミド-2-(フェニル)エト-1-イル		I	62
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-エトキシカルボニルエト-1-イル		I	63
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	1-(S)-1, 3-ジカルボキサミドプロポ-1-イル		I	66
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	2-(N-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	71
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル	2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	75

10

20

30

40

【0052】

【化 3 3】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(N-メチルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	78
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	85
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(4-シアノフェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	86
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル		I	87
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(t-ブトキシカルボニル)エト-1-イル		I	88
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル		I	89
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(インドール-3-イル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル		I	92
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(インドール-3-イル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル		I	93
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(フェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	94
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	104
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-フェニル-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル		I	110
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-フェニル-1-(R)-カルボキシ-エト-1-イル		I	111
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(α , α -ジメチルグリシン)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		V	115
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(α -アミノアセチル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		V	116
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[4-(イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-1-イルカルボニル)エト-1-イル		I	121
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	3-(ジメチルアミノ)プロポ-1-イル		II	123
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	3-t-ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロポ-1-イル		I	125
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	アミノ		III	129
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-{4-(エチルアミノ-アミノ)フェニル}エト-1-イル		VII	130
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	メチルカルボキサミド		I	134

10

20

30

40

【0053】

【化 3 4】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	シアノメチル		II	135
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[(4-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	139
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-メトキシ	R ² =メチル	IV	140
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-メトキシカルボニルフェニルメチル		I	141
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	メトキシカルボニルメチル		I	142
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[(4-アミジノ)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル		I	169
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-3-(グアナジノ)プト-1-イル		I	170
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-アミノ-n-ペント-1-イル		I	172
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N-t-ブトキシカルボニル)-グアナジノ-n-プト-1-イル		I	173
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-5-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-n-ペント-5-イル		I	174
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-アミノ-n-ブチル		I	175
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-n-プト-1-イル		I	176
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル		I	177
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-グアナジノ-プト-4-イル		I	178
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル		-NR ¹ R ² = 4-(2-アミノエチル)-ピペリジン-1-イル	XIV	179
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)-エト-1-イル		I	180

10

20

30

40

【0054】

【化 3 5】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
			-NR ¹ R ² = 4[2-(N-tert-ブ トキシ-カルボニ ルアミノ)-エチ ル]-ピペリジン -1-イル		
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル			XIV	182
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-4-アミノ-n-ブチル		I	187
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-5-(tert-ブトキシ-カルボニルア ミノ)-ペンタ-5-イル		I	189
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル		-NR ¹ R ² = 1-(ピリジン-2- -イル)-ピペリ ジン-4-イル	XIV	190
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-5-アミノ-n-ペンタ-1-イル		I	191
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-4-(tert-ブトキシ-カルボニルア ミノ)-n-ブタ-1-イル		I	198
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-(4-ヨードフェニル)-エト -1-イル		I	200
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリド-2-イル)フェ ニル]エト-1-イル		I	202
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリド-2-イル)フェ ニル]エト-1-イル		I	203
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリミジン-2-イル) フェニル]エト-1-イル		I	205
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリミジン-2-イル) フェニル]エト-1-イル		I	206
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピペリジン-2-イル) シクロヘキシル]エト-1-イル		I	211
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピペリジン-2-イル) シクロヘキシル]エト-1-イル		I	212

10

20

30

40

【0 0 5 5】

【化 3 6】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3 , 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェ ニル]エト-1-イル		I	213
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3 , 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェ ニル]エト-1-イル		I	214
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリジン-4-イル) フェニル]エト-1-イル		I	215
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェ ニル]エト-1-イル		I	216
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-(フェニル)-ピペリジン -4-イル]エト-1-イル		I	218
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-(フェニル)-ピペリジン -4-イル]エト-1-イル		I	219
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-(ピリジン-4-イル)- ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		I	220
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-(ピリジン-4-イル)-ピ ペリジン-4-イル]エト-1-イル		I	221
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェ ン-4-イル]エチル		I	239
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-[N-メチル-1, 2, 5, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェ ン-4-イル]エト-1-イル		I	242
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-(4-ピフェニル)エト-1- イル		I	243
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボ ニル)-2-(4-ピフェニル)エト-1- イル		I	245

10

20

30

40

【0056】

【化 3 7】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(N-t-ブトキシカルボニルピロール-2-イル)フェニル]エト-1-イル		I	246
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	4-N-[(N',N'-ジメチル-アミノカルボニル)アミノ-フェン-4-イル]エト-1-イル		VIII	268
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(メチルカルボニル-メチレン)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		IX	272
R&S	2,3-ジクロロフェニル	2-(N',N'-ジメチル-アミノ)エト-1-イル		II	278
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(N'-ホルキノ-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		VI	280
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2{N-[(2-(チオフェン-2-イル)メチレンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}		XI	281
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(3,5-ジメチルオキサゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	282
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2[N-(フラン-2-イルカルボニル)-ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	283
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(オキサゾール-5-イル-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	284
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(5-メチルピラゾール-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	285
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(1-メチル-3-t-ブチルピラゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	286
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(4-メチルチアジアゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	287
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(クロロメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル		X	288
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(ベンジルカルボニル)-ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	289
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(2-フェニルエチル-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	292
R&S	4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニル	2-[N-(メキシメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	293

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

【化 3 8】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP	Cpd.
				番号	番号
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(ピラジン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	294
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(インキノリン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	295
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(ピロリジン-5-オン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	296
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	297
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-[N-(ジクロロメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル		XI	298
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	301
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(インキノリン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	302
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	303
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(1, 2-ベンジチアジアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	304
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	305
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(3-メチルインキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	306
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(N-モルホリノ-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	307
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(メキシフェン-3-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	308
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(チオフェン-2-イル-メチレンカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	309
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(3, 5-ジメチル-インキサゾール-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	310
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(2-(ピリド-3-イル)エチルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	311
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(フラン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	312
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(インキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	313

10

20

30

40

【0058】

【化 3 9】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(3-メチルピラゾール-5-イル-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	314
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(1-メチル-3-t-ブチル-ピラゾール-5-イルカルボニル)-アミノ]フェネト-1-イル		XII	315
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イルカルボニル)-アミノ]フェネト-1-イル		XII	316
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(クロロメチレン-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	317
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(クロロフェン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	318
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(フェニルカルボニル)-アミノ]フェネト-1-イル		XII	319
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(ピリド-2-イルカルボニル)-アミノ]フェネト-1-イル		XII	321
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(ピリド-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	322
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(2-フェニルエチル-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	325
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(フルオロフェン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	326
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(メキシメチレン-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	327
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(ジクロロメチレン-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	330
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-[N-(メチレンジオキシフェン-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル		XII	331
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-[(R)-(ピロリジン-N-イル-カルボニル)]-2-[N-メチル-ピリド-2-イル]フェン-4-イル]エト-1-イル		I	332
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-[(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)]-2-[N-メチルピリド-4-イル]フェン-4-イル]エト-1-イル		I	333
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-[(R)-(ピロリジン-N-イル-カルボニル)]-2-[1-(ピペリジン-2-イル)フェン-4-イル]エト-1-イル		I	334
R または S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(N-メチルピリド-4-イル)フェン-1-イル]エト-1-イル	R ² = メチル	I	336

10

20

30

40

【0059】

【化 40】

*	R	R ¹	R ² , R ³ , R ^{3a} , R ⁷	GP 番号	Cpd. 番号
R	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	2-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ) エト-1-イル		II	346
R	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	3-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ) プロポ-1-イル		II	347
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-(ピリジン-2-イル)フト-3-イン-1-イル		XIII	356
R&S	4-クロロ-2, 5-ジメチル-フェニル	4-(ピリジン-4-イル)フト-3-イン-1-イル		XIII	357

10

本発明の範囲内の特定の化合物としては、以下の化合物およびこれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられる：

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1-ピロリジン-N-イルカルボニル-2-フェニルエト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル]アセトアミド

20

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエト-1-イル)アセトアミド

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(2-ジメチルアミノ)エト-1-イル]アセトアミド

30

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1, 3-ジ(ベンジルオキシカルボニル)プロポ-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(イソプロポキシカルボニル)-2-(フェニル)エト-1-イル]アセトアミド

40

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-メトキシカルボニル-2-ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R

50

) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチルピペリジン-4-イル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (メトキシカルボニル) - 2 - (N-メチルピペリジン-4-イル) エト-1-イル] アセトアミド

10

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - {1 - (S) - [ピロリジン-N-イルカルボニル] - 2 - [4 - (2-イミダゾリン-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (t-ブトキシカルボニル) - 3-メチルプロポ-1-イル] アセトアミド

20

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (フェニル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - カルボキサミド-2 - (インドール-3-イル) エト-1-イル] アセトアミド

30

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - カルボキサミド-2 - (フェニル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - カルボキサミド-2 - (S) - メチルブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - カルボキサミド-2 - (フェニル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - エトキシカルボニルエト-1-イル] アセトアミド

40

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (S) - 1, 3-ジカルボキサミドプロポ-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [2 - (N-シクロプロピルピペリジン-4-イル) - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -

50

- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド 10
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(t-ブトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド 20
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(インドール-3-イル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド 30
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(インドール-3-イル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(フェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]-N-メチルアセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド 40
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-フェニル-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-フェニル-1-(R)-カルボキシ-エト-1-イル]アセトアミド
- 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-フェニル-1-(R)-カルボキシ-エト-1-イル]アセトアミド 50

- 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (α, α-ジメチルグリシン) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (α-アミノアセチル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [4- (イミダゾリン-2-イル) フェニル] -1- (R) - (ピロリジン-1-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (SまたはR)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [4- (イミダゾリン-2-イル) フェニル] -1- (R) - (ピロリジン-1-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- [3- (ジメチルアミノ) プロポ-1-イル] アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (3-t-ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロポ-1-イル) アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- アミノアセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [4- (エチルアミノアミジノ) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- メチルカルボキサミドアセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- シアノメチルアセトアミド
2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [(4-イミダゾリン-2-イル) フェニル] -1- (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (SまたはR)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [(4-イミダゾリン-2-イル) フェニル] -1- (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- [1- (S)-メトキシ] -N- メチルアセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- [1- (R)-メトキシカルボニルフェニルメチル] アセトアミド
2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- メトキシカルボニルメチルアセトアミド
2- [2- (RまたはS)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2-

[(4-アミジノフェニル) - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - { 2 - [(4-アミジノフェニル) - 1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) エト-1-イル} アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 3 - (グアナジノ) ブト-1-イル] アセトアミド

10

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 3 - (グアナジノ) ブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミド

20

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (N'-t-ブトキシ-カルボニル) - グアナジノ-n-ブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル-5 - (N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ペント-5-イル] アセトアミド

30

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル-5 - (N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ペント-5-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4-アミノ-n-ブチル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル] アセトアミド

40

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 4 - (N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - n-ブト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (RまたはS) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル) - 2 - (4-アミジノ) フェニル-エト-1-イル] アセトアミド

2 - [2 - (SまたはR) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル

50

-) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - アミジノ) フェニル - エト - 1 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - グアニジノ - ブト - 1 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - グアニジノ - ブト - 1 - イル] アセトアミド 10
- 2 - [2 - (S, R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - メチレンカルボニル - [4 - (2 - アミノエチル)] ピペリジン - 1 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル) エト - 1 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - メチレンカルボニル - { [4 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル - アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル] } アセトアミド 20
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル] アセトアミド
- 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - (t - ブトキシ - カルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル] アセトアミド 30
- 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - (t - ブトキシ - カルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - メチレンカルボニル { [1 - (ピリジン - 2 - イル)] - 4 - ピペラジン - 4 - イル } アセトアミド
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - アミノ - n - ペント - 1 - イル] アセトアミド 40
- 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - アミノ - n - ペント - 1 - イル] アセトアミド
- 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - (t - ブトキシ - カルボニルアミノ) 50

-) -n-ブト-1-イル] アセトアミド
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル] アセトアミド
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)-エト-1-イル] アセトアミド
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)-エト-1-イル] アセトアミド 10
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド 20
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド 30
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピペリジン-2-イル)シクロヘキシル]エト-1-イル} アセトアミド 40
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピペリジン-2-イル)シクロヘキシル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド
 2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-6-イル)フェニル]エト-1-イル} アセトアミド 50

-) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - メチル - 1, 2, 3,
 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) フェニル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) フェ
 ニル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) フェ 10
 ニル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン -
 4 - イル]] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [N - (フェニル) - ピペリジン -
 4 - イル]] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル 20
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [N - (ピリジン - 4 - イル) - ピ
 ペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - 1 - (R) -
 [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [N - (ピリジン - 4 - イル) - ピペ
 リジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [(N - メチル - 1, 2, 5, 6 - 30
 テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [(N - メチル - 1, 2, 5, 6 -
 テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 -
 (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ビフェニル) エト - 1 - イル
] アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル 40
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 -
 (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ビフェニル) エト - 1 - イル
] アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - t - ブトキシカルボニ
 ルピロール - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル
) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 -
 (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - t - ブトキシカルボニ 50
 ル) フェニル] エト - 1 - イル} アセトアミド

ルピロール-2-イル) フェニル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(N', N'-ジメチルアミノカルボニル) アミノフェン-1-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(メチルカルボニルメチレン) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N', N'-ジメチルアミノ) エト-1-イル] アセトアミド 10

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(N'-モルホリノカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-[(チオフェン-2-イル) メチレンカルボニル] ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(3, 5-ジメチルオキサゾール-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド 20

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(N-フラン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(3, 5-ジメチルオキサゾール-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド 30

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(5-メチルピラゾール-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(1-メチル-3-ヒューズチルピラゾール-5-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(4-メチルチアジアゾール-5-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミド 40

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(クロロメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} -アセトアミド

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)] -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(ベンジルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} -アセトアミド 50

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (2-フェニルエチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセト
 アミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (メトキシメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトア
 ミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (ピラジン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセト
 アミド

10

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (イソキノリン-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} ア
 セトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (ピロリジン-5-オン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-
 イル} アセトアミド

20

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-
 1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {2- [N- (ジクロロメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトア
 ミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (ピラジン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} - アセトアミド

30

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (イソキノリン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル}
 アセトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (1, 2-ベンゾチアジアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イ
 ル} アセトアミド

40

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (ベンゾフラン-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル} アセトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N- {4- [N- (3-メチルイソキサゾール-5-イルカルボニル) アミノ] フェネト-1-イル}
 アセトアミド

2- [2- (R, S) - 1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)]

50

2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]

- 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (ピリド - 4 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (2 - フェニルエテニルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (フルオロフェン - 2 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)] 10
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (メトキシメチレンカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (ジクロロメチレンカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (メチレンジオキシフェン - 4 - イルカルボニル) アミノ] フェネト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)] 20
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [N - (メチルピリド - 2 - イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [N - (メチルピリド - 2 - イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [N - (メチルピリド - 4 - 30
 イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [N - (メチルピリド - 4 -
 イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [1 - (ピペリジン - 2 - イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)] 40
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - [(R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル)] - 2 - [1 - (ピペリジン - 2 - イル) フェン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミド
 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ, 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - メチル - N - 1 - [(R) - ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - [4 - (N - メチルピリド - 4 - イル) フェン - 1 - イル] エト - 1 - イル] } アセトアミド
 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル)]
 - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - メチル - N - { 1 - [(R) - ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - [4 - (N - メチル 50

ピリド-4-イル)フェン-1-イル)エト-1-イル]}アセトアミド

2-[2-(R,S)-1-(2,5-ジメチル-4-クロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピリジン-2-イル)-3-ブチン-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピリド-4-イル)ブト-3-イン-1-イル]アセトアミド

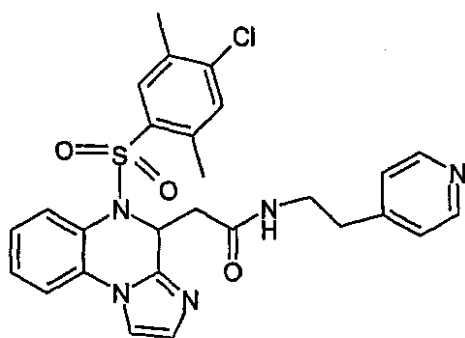
2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)エト-1-イル]アセトアミド

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[3-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)プロポ-1-イル]アセトアミド

以下が、さらに本発明の範囲内に含まれる：

【0060】

【化41】



本発明はまた、少なくとも部分的には、ブラジキニンの存在によって媒介される哺乳動物における有害症状を処置または緩和するために、薬学的に受容可能なキャリア、および治療的有効量の式 I または II の化合物（それらの混合物を含む）あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を提供する。

【0061】

本発明はさらに、哺乳動物におけるブラジキニンの存在または分泌と関連する、その哺乳動物の有害症状を処置または緩和するための方法を提供し、この方法は、治療的有効量の式 I または II の化合物（それらの混合物を含む）あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩をその哺乳動物に投与する工程、より一般的には、上述の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0062】

本発明はまた、哺乳動物におけるブラジキニンの放出に関連する、その哺乳動物の疼痛、痛覚過敏、高体温および／または水腫を処置または改善するための方法も提供し、この方法は、治療的有効量の式 I または II の化合物（それらの混合物を含む）あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩をその哺乳動物に投与する工程、より一般的には、上述の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0063】

本発明はなおさらに、脊髄傷害、神経障害性の疼痛、背痛、火傷、手術時の疼痛、片頭痛、ショック状態、中枢神経傷害、喘息、鼻炎、早産、炎症性関節炎、または炎症性腸疾患に関して、ブラジキニンの放出に関連する哺乳動物の有害症状を処置または改善するための方法を提供し、この方法は、治療的有効量の式 I または II の化合物（それらの混合物を含む）あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩をその哺乳動物に投与する工程、より一般的には、上述の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0064】

10

20

30

40

50

本発明はまた、式 I ~ I I I の化合物を合成するための中間体およびプロセスを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0065】

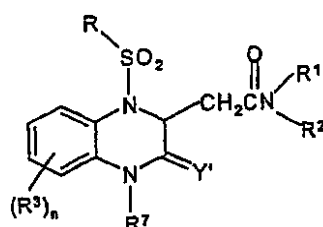
(好適な実施形態の詳細な説明)

上記のように、本発明は、一部、上記式 I で表される特定の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロスルホニルキノキサロンアセトアミド誘導体に関する。次に、式 I の化合物はまた、以下の垂属の式 I (a) ~ I (i) によって表され得る：

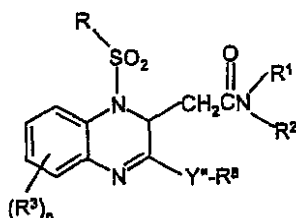
【0066】

【化42-1】

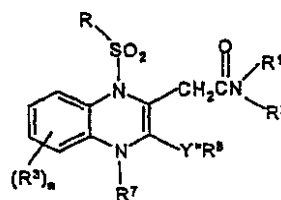
10



I(a)



I(b)

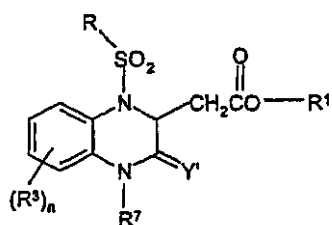


I(c)

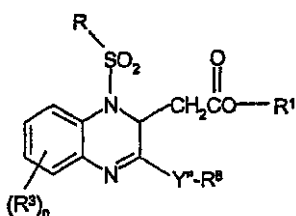
20

【0067】

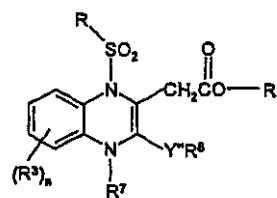
【化42-2】



I(d)

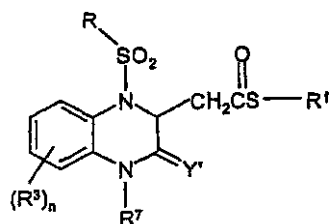


I(e)

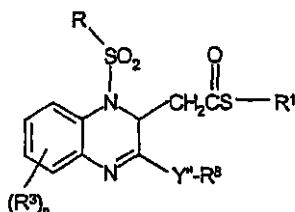


I(f)

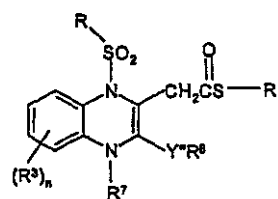
30



I(g)



I(h)



I(i)

40

ここで、Y¹ は=Oまたは=Sであり；Y'' は-O-または-S-であり、そしてR⁷ は上記で規定された通りであるが、式 I (c) では、R⁷ は水素ではなく；そしてn、R、R¹、R²、R³ およびR⁸ は上記で規定された通りである。

50

【0068】

好適な置換基に関し、効力、作用の持続時間、製造の容易さおよび／または投与の容易さに関する本発明の式 I の好適な化合物は、以下の好適な置換基の少なくとも1つを有する化合物である。

【0069】

1つの好適な実施形態では、 p は1であり、 R^7 は水素であり、そして n はゼロである。

【0070】

別の好適な実施形態では、 p は1であり、 R^7 は水素であり、そして n は1または2であり、そして R^3 の各々は、独立して水素、アルキルまたはより好ましくは塩素またはフッ素であるハロである。

10

【0071】

なお別の好適な実施形態では、 R は置換フェニル、ナフチル、または置換ナフチル基である。より好ましくは、 R は4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル、または2, 3-ジクロロフェニルである。

【0072】

好ましくは、 W は窒素であり、そして R^1 および R^2 の1つおよび1つのみが水素であるか、または R^1 および R^2 はそれらが結合する窒素原子とともにヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式または置換複素環式基を形成する。

【0073】

20

(定義)

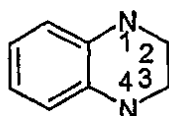
用語の特定の存在に関して明瞭にそうでないことが規定されなければ、本明細書で用いられる以下の用語は、利用されるか否かにかかわらず以下の意味を有している。

【0074】

用語、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンは、慣例に従って位置1-4が番号付けされる以下に提示される環構造をいう。

【0075】

【化43】



30

用語「アルキル」は、1～10の炭素原子を、そしてより好ましくは1～6の炭素原子を有し、そして直鎖および分岐鎖アルキル基の両方を含むアルキル基をいう。この用語は、メチル、*n*-ブチル、*n*-ヘプチル、オクチルなどのような基により例示される。用語「アルキレン」は、二価のアルキル基をいう。

【0076】

用語「置換アルキル」は、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基を有する1～10の炭素原子、より好ましくは1～6の炭素原子を有するアルキル基をいい、以下からなる群から独立して選択される：アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、チオオキソ、カルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル-置換シクロアルキル、カルボキシアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環式、カルボキシル置換複素環式、シク

40

50

ロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環式、置換チオ複素環式、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、置換ヘテロサイクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ - $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環式、 $-OS(O)_2$ -置換複素環式、 $-OSO_2-NRR$ （ここでRは水素またはアルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環式、および $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環式（ここでRは水素またはアルキルである））。用語「置換アルキレン」は、二価の置換アルキルをいう。

10

【0077】

「低級アルキル」および「置換低級アルキル」は、上記で規定されたようであり、ここで、炭素原子の数は1～5、より好ましくは1～3炭素原子である。

【0078】

20

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」をいい、これは、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、1, 2-ジメチルブトキシなどを含む。

【0079】

「置換アルコキシ」は、基「置換アルキル-O-」をいう。

【0080】

「アシル」は、基 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキニル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキニル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環式- $C(O)-$ 、および置換複素環式- $C(O)-$ 、但し、複素環式または置換複素環式の窒素原子は $-C(O)-$ 基に結合せず、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書で規定されるようである。

30

【0081】

「アミノ」は、基 $-NH_2$ をいう。

【0082】

40

「置換アミノ」は、基 $-NRR$ をいい、ここで各Rは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環式、 $-SO_2$ -置換複素環式、但し、R基の両方は水素ではなく；またはR基は、窒素原子とともに結合して複素環式、または置換複素環式を形成する。

【0083】

50

用語「アシルアミノ」または接頭語「カルバモイル」または「カルボキシアミド」または「置換カルバモイル」または「置換カルボキシアミド」は、 $-C(O)NRR$ をいい、ここで各Rは、独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式であって、そしてここで各Rは、窒素原子とともに結合して、複素環式または置換複素環式を形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

10

【0084】

「チオカルボニルアミノ」または接頭語としての「チオカルバモイル」「チオカルボキシアミド」または「置換チオカルバモイル」または「置換チオカルボキシアミド」は、 $-C(S)NRR$ をいい、ここで各Rは、独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式であって、そしてここで各Rは、窒素原子とともに結合して、複素環式または置換複素環式を形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

20

【0085】

「アシルオキシ」は、基アシル- O -をいい、ここでアシルは本明細書中で規定されるようである。

【0086】

「アルケニル」は、2～10の炭素原子、そしてより好ましくは2～6の炭素原子を有し、そして少なくとも1つ、そして好ましくは1～2の部位のアルケニル不飽和を有するアルケニル基をいう。用語「アルケニレン」は、二価のアルケニル基をいう。

【0087】

「置換アルケニル」は、独立して、置換アルキルについて規定されたような置換基の群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基を有するアルケニル基をいう。用語「置換アルケニレン」は、二価の置換アルケニル基をいう。

30

【0088】

「アルキニル」は、2～10の炭素原子、そしてより好ましくは3～6の炭素原子を有し、そして少なくとも1つ、そして好ましくは1～2の部位のアルキニル不飽和を有するアルキニル基をいう。用語「置換アルキニレン」は、二価の置換アルキニレン基をいう。

【0089】

「置換アルキニル」は、置換アルキルについて規定されのとおり置換基の群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基を有するアルキニル基をいう。用語「置換アルキニレン」は、二価の置換アルキニレン基をいう。

40

【0090】

「アミジノ」は、基 $H_2NC(=NH)-$ をいい、そして用語「アルキルアミジノ」は、1～3のアルキル基を有する化合物（例えば、アルキル $HNC(=NH-)$ ）をいい、ここで、アルキルは本明細書中で規定されるようである。

【0091】

「チオアミジノ」は、基 $RSC(=NH)-$ をいい、ここでRは、水素またはアルキルであり、ここでアルキルは本明細書中で規定されるようである。

【0092】

「アミノアシルは」は、基 $-NRC(O)$ アルキル、 $-NRC(O)$ 置換アルキル、 $-NRC(O)$ シクロアルキル、 $-NRC(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NRC(O)$ アル

50

ケニル、 $-NRC(O)$ 置換アルケニル、 $-NRC(O)$ アルキニル、 $-NRC(O)$ 置換アルキニル、 $-NRC(O)$ アリール、 $-NRC(O)$ 置換アリール、 $-NRC(O)$ ヘテロアリール、 $-NRC(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NRC(O)$ 置換環、および $-NRC(O)$ 置換複素環式、ここで、Rは水素またはアルキルであり、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

【0093】

「アミノカルボニルオキシ」は、 $-NRC(O)O$ -アルキル、 $-NRC(O)O$ -置換アルキル、 $-NRC(O)O$ -アルケニル、 $-NRC(O)O$ -置換アルケニル、 $-NRC(O)O$ -アルキニル、 $-NRC(O)O$ -置換アルキニル、 $-NRC(O)O$ -シクロアルキル、 $-NRC(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-NRC(O)O$ -アリール、 $-NRC(O)O$ -置換アリール、 $-NRC(O)O$ -ヘテロアリール、 $-NRC(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-NRC(O)O$ -複素環式、および $-NRC(O)O$ -置換複素環式、ここで、Rは水素またはアルキルであり、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

10

【0094】

「オキシカルボニルアミノ」または接頭語としての「カルバモイルオキシ」または「置換カルバモイルオキシ」は、基 $-OC(C)NRR$ をいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式であるか、または各Rは窒素原子とともに結合して複素環式または置換複素環式を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

20

【0095】

「オキシチオカルボニルアミド」は、基 $-OC(S)NRR$ をいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式であるか、または各Rは窒素原子とともに結合して複素環式または置換複素環式を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

30

【0096】

「アミノカルボニルアミド」は、基 $-NR'C(O)NR''R''$ をいい、ここでR'は、水素およびアルキルからなる群から選択され、そして各R''は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式であるか、または各R''は窒素原子とともに結合して複素環式または置換複素環式などを形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

40

【0097】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、基 $-NR'C(S)NR''R''$ をいい、ここで、R'は、水素およびアルキルからなる群から選択され、そして各R''は、独立して

50

、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式であるか、または各 R' は窒素原子とともに結合して複素環式または置換複素環式などを形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

【0098】

「アリール」または「Ar」は、単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する 6～14 の炭素原子の芳香族炭素環基をいい、その縮合環が芳香族であってもよく、またはそうでなくてもよい（例えば、2-ベンゾキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど）。好ましいアリールは、フェニルおよびナフチルを含む。

10

【0099】

「置換アリール」は、以下からなる群から選択される、1～4、好ましくは 1～3 の置換基で置換されているアリール基をいう：ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミド、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、置換ヘテロサイクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル-置換シクロアルキル、カルボキシアリール、カルボキシル-置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル-置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環式、カルボキシル置換複素環式、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環式、置換チオ複素環式、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホ、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環式、 $-S(O)_2$ -置換複素環式、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環式、 $-OS(O)_2$ -置換複素環式、 OSO_2-NRR （ここで R は水素またはアルキル）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環式、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環式、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環式、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環式、ここで R は水素またはアルキルであり、ここで各々用語本明細書中に記載されるようである。

20

30

40

【0100】

「アリールオキシ」は、基、アリール-O-をいい、これは、例としてフェノキシ、ナフトキシなどを含み、ここでアリールは本明細書中で規定されるようである。

50

【0101】

「置換アリールオキシ」は、置換されたアリール－Ｏ－基をいい、ここで置換アリールは本明細書中で規定されるようである。

【0102】

「アリールオキシアリール」は、－アリール－Ｏ－アリールをいい、ここで、アリールは本明細書中で規定されるようである。

【0103】

「置換アリールオキシアリール」は、いずれかまたは両方のアリール環上に、置換アリールについて規定されるのと同じ置換基からなる群から独立に選択される、１～４、好ましくは１～３の置換基で置換されたアリールオキシアリール基をいう。

10

【0104】

「シクロアルキル」は、単一または複数の環状リングを有する３～１０の炭素原子の環状アルキル基をいい、例として、シクロプロパノール、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、アダマンタニルなどを含む。

【0105】

「シクロアルケニル」は、単一または複数の不飽和を有するが、芳香族ではない、３～８の炭素原子の環状アルケニル基をいう。

【0106】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、置換アルキルについて規定されるのと同じ置換基の群から独立に選択される、１～５、好ましくは１～３の置換基を有する、本明細書中で規定されるようなシクロアルキルおよびシクロアルケニル基をいう。

20

【0107】

「シクロアルコキシ」は、－Ｏ－シクロアルキル基をいい、ここでシクロアルキルは本明細書中に記載されるようである。

【0108】

「置換シクロアルコキシ」は、－Ｏ－置換シクロアルキル基をいい、ここでシクロアルキルは本明細書中に記載されるようである。

【0109】

「グアニジノ」または「置換グアニジノ」は、基－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{'R}'$ をいい、ここで、 R' は、水素およびアルキルからなる群から独立に選択され、そして各 $\text{R}'\text{'}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式であり、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

30

【0110】

「グアニジノスルホン」は、基－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －アルキル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換アルキル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －アルケニル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換アルケニル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －アルキニル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換アルキニル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －アリール、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換アリール、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －シクロアルキル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換シクロアルキル、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －ヘテロアリール、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換ヘテロアリール、－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －複素環式、および－ $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{SO}_2$ －置換複素環式をいい、ここで、各 R' は、独立して水素およびアルキルであり、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換

40

50

アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で規定されるようである。

【0111】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいい、そして好ましくは塩素またはフッ素のいずれかである。

【0112】

「ヘテロアリール」は、1～10の環炭素原子、および1～4の、リング内の酸素、窒素および硫黄から選択される環ヘテロ原子の芳香族基をいう。このようなヘテロアリール基は、単一のリングを有するか（例えば、ピリジルまたはフリル）、または複数の縮合リ
10
ングを有し得る（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）。好ましいヘテロアリールは、ピリジル、ピロリル、インドリルおよびフリルを含む。

【0113】

「置換ヘテロアリール」は、「置換アリール」について規定されたのと同じ置換基の群から独立に選択される1～3の置換基で置換されている、上記で規定したようなヘテロアリール基をいう。

【0114】

「ヘテロアリールオキシ」は基-O-ヘテロアリールをいい、そして「置換ヘテロアリールオキシ」は基-O-置換ヘテロアリールをいい、ここでヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは上記で規定されるようである。
20

【0115】

「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」または「複素環式」は、1～10のリング炭素原子、およびリング内の窒素、硫黄または酸素から選択される1～4のリングヘテロ原子の、単一リングまたは複数の縮合リングを有する飽和または不飽和基をいい、ここで、融合リングシステムにおいて、1つ以上のリングはアリールまたはヘテロアリールであり得る。

【0116】

「飽和複素環式」は、任意のリングに不飽和（例えば、炭素-炭素不飽和、炭素-窒素不飽和、窒素-窒素不飽和など）を欠いている単一または複数縮合リングのヘテロサイクルをいう。
30

【0117】

「不飽和複素環式」は、任意のリングに不飽和（例えば、炭素-炭素不飽和、炭素-窒素不飽和、窒素-窒素不飽和など）を有する単一または複数縮合リングの非芳香族ヘテロサイクルをいう。

【0118】

「置換複素環式」は、オキソ(=O)、チオキソ(=S)に加え、置換アリールについて規定されたのと同じ置換基の群からなる群から独立に選択される、1～3の置換基で置換されている、上記に規定されるようなヘテロサイクル基をいう。

【0119】

ヘテロサイクルおよびヘテロアリの例は、制限されずに、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、タフルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどを含む。
40
30

【0120】

「置換飽和複素環式」は、任意のリングに不飽和（例えば、炭素－炭素不飽和、炭素－窒素不飽和、窒素－窒素不飽和など）を欠いている単一または複数縮合リングの上記で規定されるような置換ヘテロサイクルをいう。

【0121】

「置換不飽和複素環式」は、任意のリングに不飽和（例えば、炭素－炭素不飽和、炭素－窒素不飽和、窒素－窒素不飽和など）を有する単一または複数縮合リングの非芳香族置換ヘテロサイクルをいう。

【0122】

「ヘテロサイクリルオキシ」は、基－O－複素環式をいい、そして「置換ヘテロサイクリルオキシ」は、基－O－置換複素環式をいい、ここで、複素環式、および置換ヘテロサイクリルオキシは、上記に規定されるようである。

10

【0123】

「チオール」は、基－SHをいう。

【0124】

「チオアルキル」は、基－S－アルキルをいい、ここで、アルキルは上記で規定されるようである。

【0125】

「置換チオアルキル」は、基－S－置換アルキルをいい、ここで、置換アルキルは上記で規定されるようである。

20

【0126】

「チオシクロアルキル」は、基－S－シクロアルキルをいい、ここで、シクロアルキルは上記で規定されるようである。

【0127】

「置換チオシクロアルキル」は、基－S－置換シクロアルキルをいい、ここで、置換シクロアルキルは上記で規定されるようである。

【0128】

「チオアリール」は、基－S－チオアリールをいい、そして「置換チオアリール」は、基－S－置換チオアリールをいい、ここで、アリールおよび置換アリールは上記で規定されるようである。

30

【0129】

「チオヘテロアリール」は、基－S－ヘテロアリールをいい、そして「置換チオヘテロアリール」は、基－S－置換ヘテロアリールをいい、ここで、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは上記で規定されるようである。

【0130】

「チオ複素環式」は、基－S－複素環式をいい、そして「置換チオ複素環式」は、基－S－置換複素環式をいい、ここで、複素環式および置換複素環式は上記で規定されるようである。

【0131】

「薬学的に受容可能な塩」は、式 I の化合物の薬学的に受容可能な塩をいい、この塩は、当該分野で周知の、例示のみにより、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、テトラアルキルアンモニウムなど；そしてこの分子が塩基性官能性を含むとき、塩酸、臭化水素酸、酒石酸、メシレート、酢酸、マレイン酸、シュウ酸などのような有機または無機の酸の塩を含む、当該分野で周知の種々の有機および無機の対イオン由来である。

40

【0132】

（化合物調製）

本発明の化合物は、以下の一般的方法および手順を用いて、容易に利用可能な出発物質から調製され得る。代表的または好適なプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、その他のプロセス条件もまた、そうで

50

10

20

30

50

40

このキノキサロンアセタミド中間体(602)は、次に、所望のスルホニルクロライド(RSO_2Cl)でスルホン化され得、スルホン化キノキサロンアセタミド(603)を生じる。このスルホン化は、代表的には、キノキサロンアセタミド中間体(602)を、不活性希釈剤中、ピリジンなどのようなスカベンジャー塩基の存在下、ほぼ化学量論量

、またはわずかに過剰の所望のスルホニルクロライドと接触することにより行われる。この反応は、代表的には、約 0℃～約室温の範囲の温度で、スルホン化を行う時間（これは、代表的には 2～12 時間である）の間実施される。用いられ得る適切な不活性溶媒は、ジクロロメタンなどを含む。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などのような従来法によって回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0139】

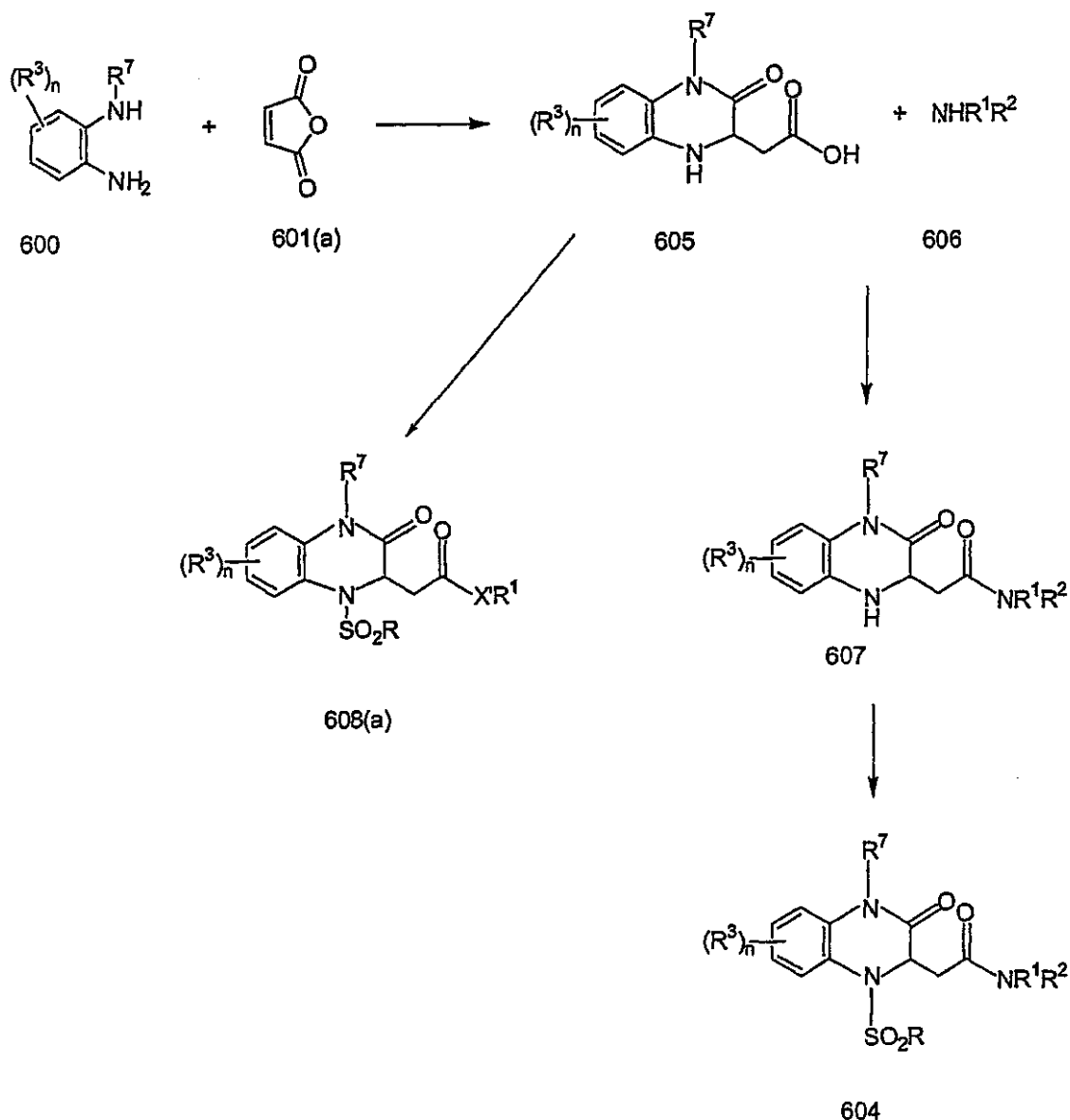
WがN、O、またはSである式 I の化合物はまた、以下のスキーム 2 に示されるように調製され得る。

【0140】

10

【化 45】

スキーム 2



20

30

40

ここで、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^7 は上記で規定されるようであり、そして X は O または S である。

【0141】

スキーム 2 では、適切に置換された 1, 2-ジアミノベンゼン化合物 (600) は、少なくとも化学量論的に当量の、そして好ましくはわずかに過剰の無水マレイミド (601

50

(a))と縮合され、キノキサロン酢酸中間体(605)を提供する。この反応は、代表的には、例えば、メタノール、水などのような不活性有機溶媒中、そして代表的には、20～100℃の範囲の温度で反応が終了するまで実施され、これは、代表的には、1～2時間以内に起こる。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などのような従来法により回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0142】

式Iの化合物(ここでWはN)は、キノキサロン酢酸中間体(605)のカルボニル基の、好ましくは、不活性有機溶媒、カップリング剤および有機塩基の存在下、当該分野で公知のアミデーション法を用いる反応条件下の、わずかに過剰の一级アミンまたは二级アミンまたは窒素ヘテロサイクル(606)との反応により調製される。好ましくは、この反応は、約-20℃～室温の範囲の温度で、過剰のアミン(606)(キノキサロン酢酸の1モルあたり約0.99～1.2モル当量)を用いて実施される。この反応は、終了まで継続され、これは、代表的には、2～12時間で起こる。用いられ得る適切な不活性有機溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなどを含む。用いられ得る適切なカップリング試薬は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを含む。適切な有機塩基は、トリエチルアミン(TEA)、ピリジン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)などを含む。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などの従来法により回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0143】

キノキサロンアセタミド化合物(607)は、次いで、上記のように、所望のスルホンクロライド RSO_2Cl でスルホン化され、スルホン化キノキサロンアセタミド(604)を生じる。

【0144】

WがOまたはSである式Iの化合物には、キノキサロン酢酸中間体(605)のカルボキシル基は、キノキサロン酢酸中間体(605)を適切なアルコールまたはチオール($\text{HX}'\text{R}^1$ ここで X' はOまたはS)と接触させることによりエステル化またはチオエステル化する。このエステル化反応は、 H^+ によって触媒される。このチオエステル化は、代表的には、不活性有機溶媒、例えば、ピリジン中で実施され、そして、代表的には、化学量論量の、 POCl_3 のような、脱水剤、塩素化剤、または活性化剤で実施される。この反応は、代表的には、-20℃～-10℃の範囲の温度で、反応が終了するまで実施され、これは、代表的には、1～3時間で起こる。得られる中間体は、次いで、上記のように、所望のスルホンクロライド RSO_2Cl でスルホン化され、スルホン化キノキサロンエステルまたはチオエステル(608(a))を生じる。あるいは、WがOである化合物には、エステル化は、炭酸カリウムのような弱塩基の存在下、DMFのような適切な溶媒中、スルホン化カルボン酸のヨウ化アルキルとの反応によって達成され得、ここで、この反応は、ほぼ室温に維持されるか、または還流が維持されるアセトン中のアルキルハライドとの反応による。

【0145】

あるいは、スルホン化およびトランスエステル化／トランスチオエステル化ステップは、スルホン化がトランスエステル化／トランスチオエステル化の前に実施されるように逆転され得る。

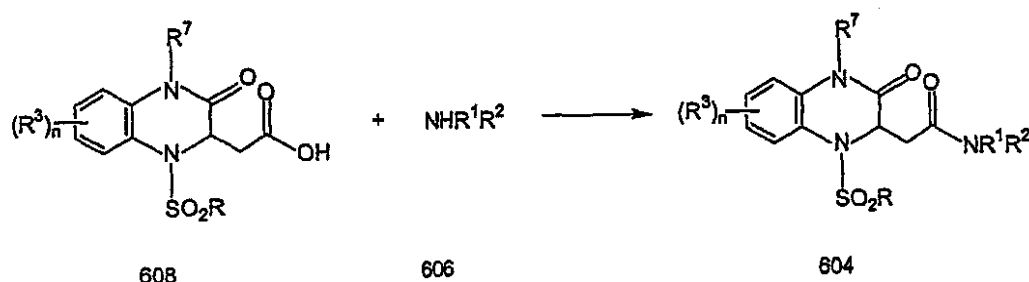
【0146】

WがNである式Iの化合物の別の実施形態では、スキーム2のスルホン化およびアミド化は逆転され得る。詳細には、以下のスキーム3に示されるように、スルホン化キノキサロン酢酸中間体(608)の、一级アミンまたは二级アミンとの反応は、スルホン化キノキサロンアセタミド(604)を提供する。

【 0 1 4 7 】

【 化 4 6 】

スキーム 3



10

ここで、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^7 は本明細書中上記で規定されるようである。

【 0 1 4 8 】

詳細には、この実施形態では、スルホン化キノキサロン酢酸中間体 (608) (上記に記載の様式で中間体 605 のスルホン化により調製される) は、カップリング試薬および有機塩基の存在下、好ましくは不活性有機溶媒中の反応条件下で、一級アミンもしくは二級アミンまたは窒素ヘテロサイクル (606) と接触され、スルホン化キノキサロンアセタミド (604) を生じる。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などの従来法により回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。アミドを提供するためのこのカップリング反応の条件は、スキーム 2 について上記に記載のようである。

20

【 0 1 4 9 】

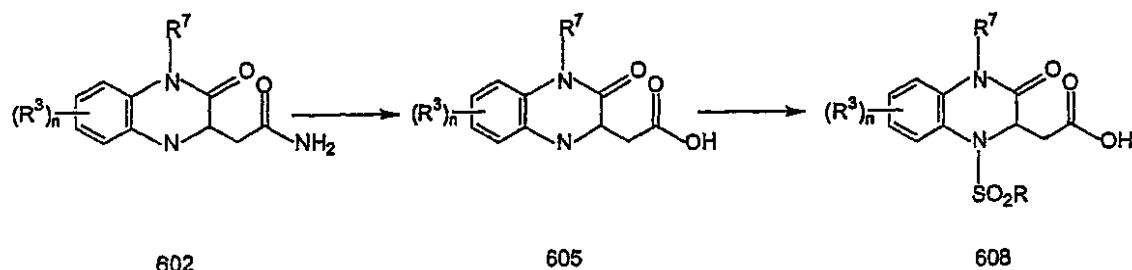
なお別の実施形態では、キノキサロン酢酸中間体 (605) は、当該分野で周知の条件を用いるアミド (602) の加水分解、および次の上記のようなスルホン化キノキサロン酢酸中間体 (608) を提供するためのスルホン化 (この反応は、以下のスキーム 4 中に示される) によって調製され得る。

【 0 1 5 0 】

【 化 4 7 】

30

スキーム 4



40

ここで、 R 、 R^3 、および R^7 は、上記で規定されるようである。

【 0 1 5 1 】

このプロセスの第 1 のステップは、代表的には、キノキサロンアセタミド化合物 (602) を、加水分解を促進するための塩基の存在下 (10% 水酸化ナトリウム)、水性溶媒のような適切な溶媒において加水分解することにより実施される。この反応は、代表的には約 50 ~ 100 °C の高温で、そしてより好ましくは用いられる反応系で還流して実施される。この反応は、終了まで継続され、これは、代表的には、1 ~ 5 時間で起こる。適切

50

な塩基は、NaOH、LiOHなどを含む。カルボン酸塩を生じるアミドの加水分解の後、キノキサロン酢酸中間体(605)は、HClなどのような酸との接触により生成され得る。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などのような従来法によって回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0152】

キノキサロン酢酸中間体(605)は、次に、上記のように、所望の RSO_2Cl でスルホン化され得、スルホン化キノキサロン酢酸中間体(608)を生じる。しかし、スキーム4中に示されるプロセスは、好適ではない。

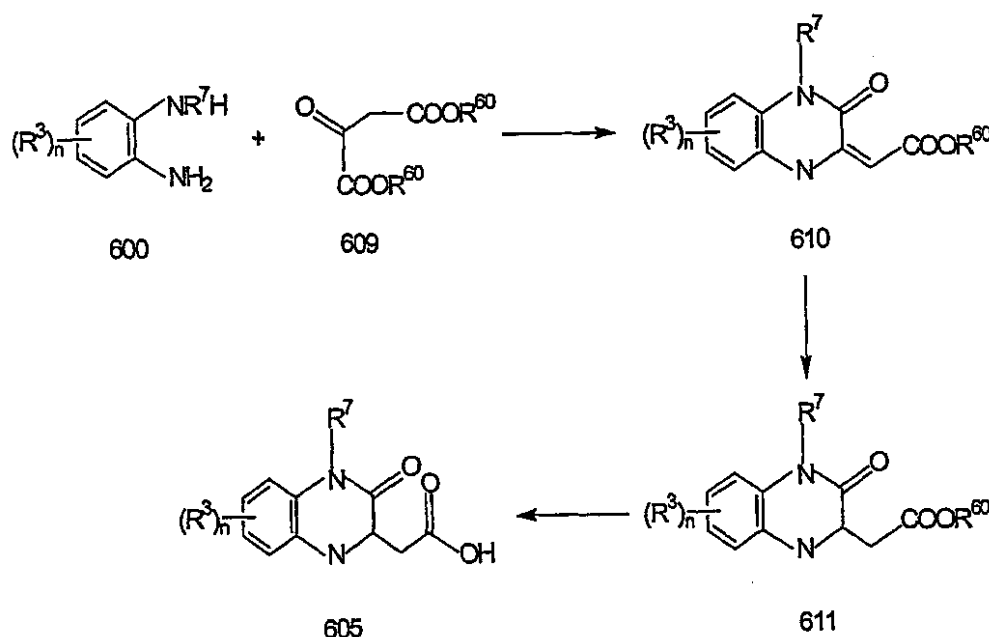
【0153】

なお別の実施形態では、キノキサロン酢酸中間体(605)はまた、以下のスキーム5中に示されるように調製され得る。キノキサロン酢酸中間体(605)を調製するためのこの代替の実施形態は、R異性体およびS異性体の約50/50混合物を提供するために有用である。

【0154】

【化48】

スキーム5



ここで、 R^3 および R^7 は、上記で規定されるようであり、そして R^{60} は、好ましくは、低級アルキルである。

【0155】

スキーム5では、必要に応じて置換される1,2-ジアミノベンゼン化合物(600)は、化学量論量またはわずかに過剰の2-ケトコハク酸のジアルキルエステル(例えば、ジエチル2-ケトスクシネート)(609)と、不活性有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、メタノールなど中で縮合され、不飽和キノキサロンエステル中間体(610)を生じる。この反応は、代表的には、室温または室温近傍で実施される。この反応は、終了まで継続され、これは、代表的には、10分~1時間で起こる。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などのような従来法によって回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0156】

キノキサロンエステル中間体(610)の不飽和側鎖は、次に、還元されてキノキサロンエステル(611)を生じる。この還元反応は、不飽和キノキサロンエステル中間体(

610) を、化学量論量の、シアノホウ化水素ナトリウムなどのような適切な還元剤と接触することにより便利に行われ得る。この還元反応は、代表的には、例えば、THFと酢酸との混合物、メタノールおよび酢酸などのような極性の有機溶媒中で実施される。この反応は、代表的には、室温または室温近傍で実施される。得られる産物は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化などのような従来法によって回収され得るか、または精製または単離なくして次のステップで用いられ得る。

【0157】

次のステップにおいて、キノキサロンエステル(611)は加水分解されて対応するキノキサロン酢酸中間体(605)を生じる。この反応は、便利には、キノキサロンエステル(611)を、適切な溶媒中、例えば、水酸化リチウム一水和物または水酸化ナトリウムである強塩基と接触することにより実施され得る。水酸化リチウム一水和物が用いられるとき、この反応は、代表的には、約0℃で、約10分～6時間の間、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフランおよび水の混合物中で実施される。得られるナトリウムまたはリチウム塩は、代表的には希塩酸である希釈希硫酸との接触によりカルボン酸形態(—COOH)に変換され得る。所望であれば、形成されるR、S異性体は、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分離試薬などのような従来技法によって分離され得る。

10

【0158】

そのキノキサロン酢酸中間体(605(a)) (ここで、 R^7 はHである) を、下記のスキーム6において示されるようにも調製し得る。この反応スキームは、キラリティーを導入するため、従って純粋な立体異性体を提供するために、有用である。

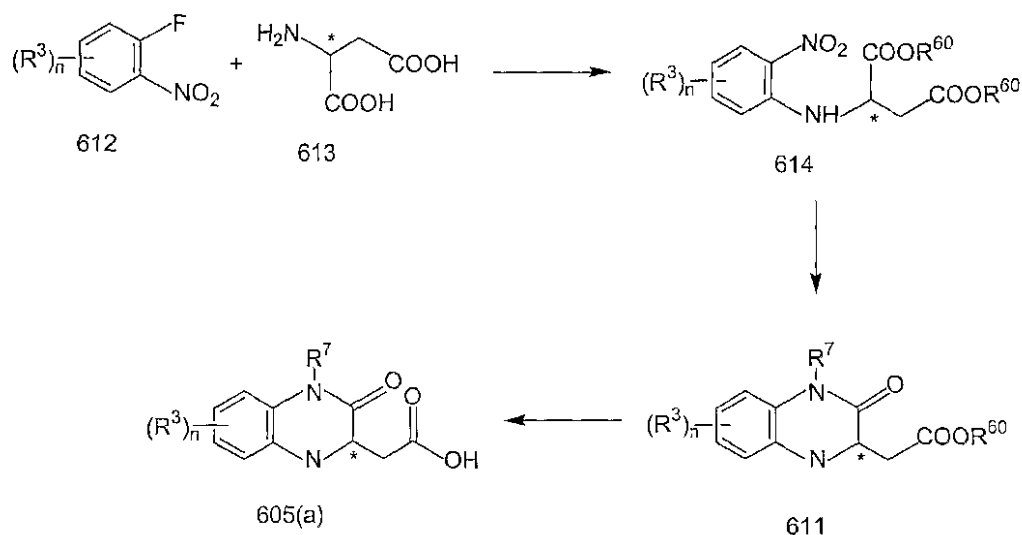
20

【0159】

(スキーム6)

【0160】

【化49】



30

ここで、 R^3 は、本明細書中上記に規定される通りであり、 R^{60} は、低級アルキルである (ここで、*は、そのキラル中心を示す)。

40

【0161】

このプロセスの第1の工程において、適切に置換された1, 2フルオロニトロベンゼン(612)を、アスパラギン酸(613)とカップリングして、その二酸を生じ得る。この後に、低級ヨウ化アルキル(代表的にはヨウ化メチル)による処理を行って、そのジエステル中間体(614)を生じ得る。そのアスパラギン酸試薬(613)は、光学活性であり、純粋な立体異性体エステル中間体(614)が、形成される。そのカップリング反応は、代表的には、化学量論量の試薬(612)および(613)、または、適度の化学量論的に過剰の反応物(612)、および弱塩基(例えば、炭酸ナトリウム)を、適切な溶媒(例えば、メタノールと水との混合物)中で使用して、実行する。そのカップリング

50

反応は、代表的には、80℃～130℃の範囲の温度にて実行する。そのカップリング反応は、完了するまで実行する。これは、代表的には、1～12時間かかる。

【0162】

そのエステル中間体(614)を、貴金属触媒(例えば、白金)の存在下で、不活性有機溶媒(例えば、メタノール)中で水素と接触することによって、還元しそして環化して、そのキノキサロンエステル(611)にし得る。この反応は、代表的には、20℃～30℃の範囲の温度、および約30～60 psiの圧力にて、約3～12時間行う。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0163】

次の工程において、そのキノキサロンエステル(611)のエステル基を、加水分解して、スキーム5について上記されたようなキノキサロン酢酸中間体(605)を提供する。光学活性出発物質(すなわち、アスパラギン酸)を使用する場合、その生じた生成物(605)を、純粋な立体異性体として単離する。光学中心の保持を確実にするために、約1.05当量以下(好ましくは0.99～1.00当量)の塩基を、加水分解の間に使用すべきである。いずれにしても、そのキノキサロン酢酸中間体(605)を、その後、本発明の化合物へと上記の様式で変換する。

【0164】

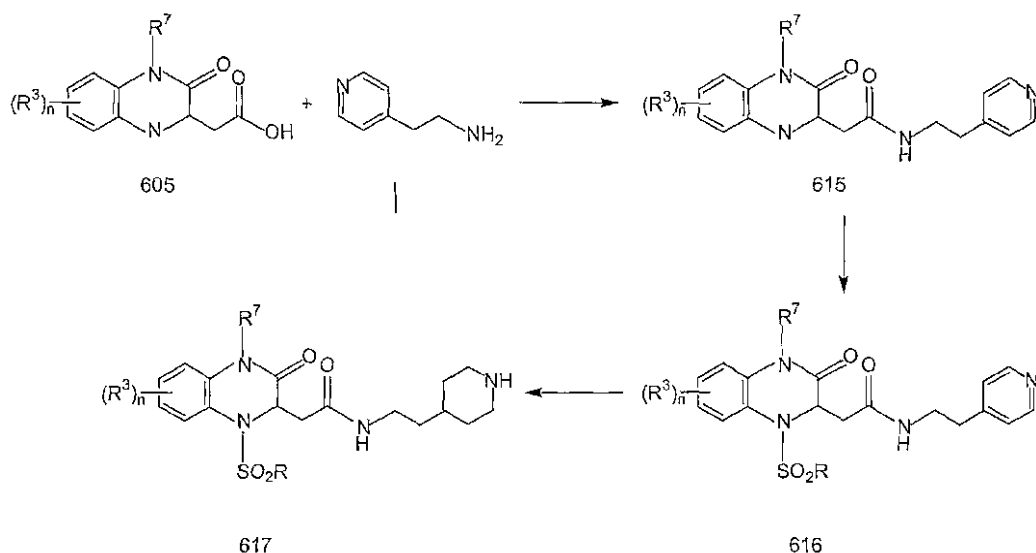
別の実施形態において、WがNであり、かつR¹およびR²のうちの一方がHであり、もう一方は、2-(ピリド-4-イル)エト-1-イルまたは2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イルである式Iの化合物を、下記のスキーム7において示されるようにして調製し得る。

【0165】

(スキーム7)

【0166】

【化50】



ここで、R、R³、およびR⁷は、本明細書中上記に規定される通りである。

【0167】

このプロセスの第1の工程において、キノキサロン酢酸中間体(605)を、4-(2-アミノエチル)ピリジンと、反応条件下(好ましくは不活性有機溶媒中で、カップリング剤および有機塩基の存在下で)接触させて、そのキノキサロン2-(ピリド-4-イル)エト-1-イルアミド誘導体(615)を生じる。そのアミド(615)を提供するためのこのカップリング反応についての条件は、スキーム2について上記された通りである。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0168】

そのキノキサロン2-(ピリド-4-イル)エト-1-イルアミド誘導体(615)を、その後、所望の RSO_2Cl を用いて、上記に記載されるように、スルホン化して、そのスルホン化キノキサロンアミド誘導体(616)を生じる。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0169】

必要に応じた工程として、そのピリジン環を、貴金属触媒(例えば、白金、)の存在下で、有機溶媒(例えば、酢酸)中で水素と接触させることによって、水素化して、そのキノキサロン2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イルアミド誘導体(617)を生じ得る。この反応は、代表的には、 $20\sim 30^\circ\text{C}$ の範囲の温度、および約 $30\sim 60\text{ psi}$ の圧力にて $1\sim 12$ 時間行う。

10

【0170】

Wが窒素であり、 R^1 および R^2 の一方がHであり、もう一方が、2-(アニリン-4-イル)エト-1-イルである、式Iの化合物を、下記スキーム8において示されるように調製し得る。

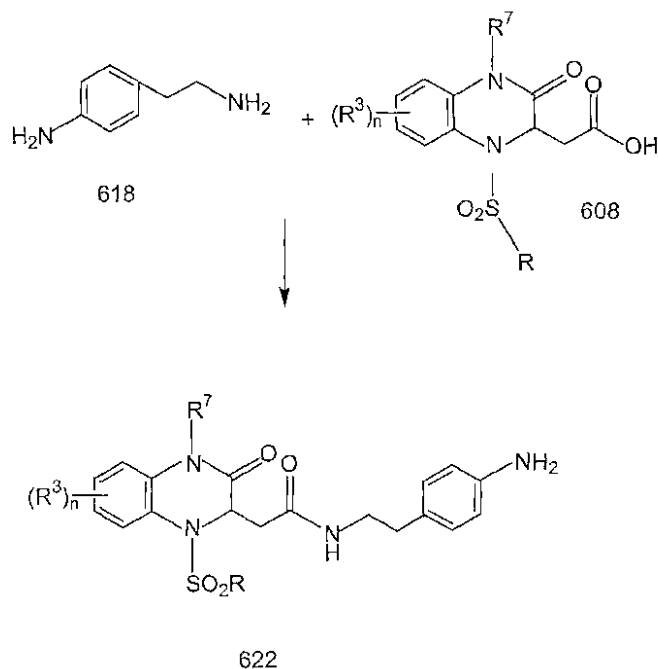
【0171】

(スキーム8)

【0172】

【化51】

20



30

ここで、 R 、 R^3 、および R^7 は、本明細書中上記に規定される通りである。

【0173】

40

具体的には、スルホン化キノキサロン酢酸中間体(608)を、4-(2-アミノエチル)アニリン(618)と、反応条件下で(好ましくは、不活性溶媒中、カップリング剤および有機塩基の存在下で)接触させて、そのキノキサロン2-(アニリン-4-イル)エト-1-イルアミド誘導体(622)を生じる。そのアミドを提供するためのこのカップリング反応についての条件は、スキーム2について上記に記載される通りである。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0174】

上記の反応において、その脂肪族アミンの塩基性は、アニリンアミン基をブロックする必要なく、その脂肪族アミンとの直接反応のためのビヒクルを提供する。反対に、そのキ

50

ノキサロン酢酸中間体（605）のアミド化を、2つ以上の類似の反応性アミノ基を有するポリアミン（例えば、ジアミン）を使用して実行する場合、単一の反応性アミノ官能基を提供するためのブロッキング基の使用が、必要である。ポリアミン上のアミンを差次的に保護および脱保護するために適切な条件は、当該分野で周知である。

【0175】

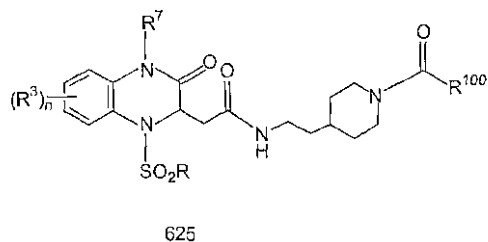
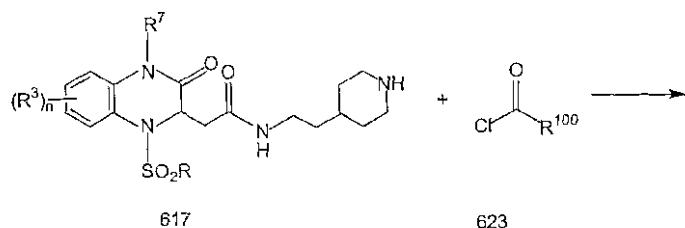
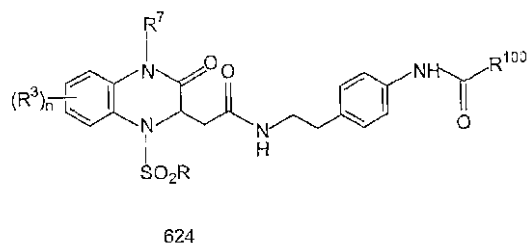
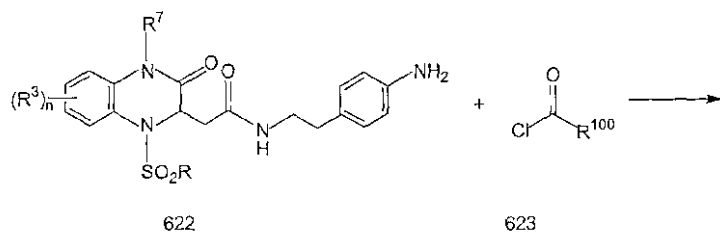
そのスルホン化キノキサロン2-（ピペルー4-イル）エト-1-イルアミド誘導体（617）およびそのスルホン化2-（アニリン-4-イル）エト-1-イルキノキサロンアミド誘導体（622）を、下記スキーム9において示されるようにさらに誘導体化し得る。

【0176】

（スキーム9）

【0177】

【化52】



ここで、R、R³、およびR⁷は、本明細書中上記に規定される通りであり、R¹⁰⁰は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

【0178】

このプロセスにおいて、アニリン中間体（622）またはピペリジン中間体（617）

10

20

30

40

50

を、所望の置換基 R^{100} を有する酸塩化物 (623) を有機塩基 (例えば、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)) の存在下で用いて、アシル化する。この反応を、代表的には、不活性有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジオキサンなど) 中で実施する。その反応は、好ましくは、室温にて 1 ~ 12 時間実施する。変換が不完全である場合、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン (TEA)) を添加して、その反応が完了するように駆動するのを補助し得る。

【0179】

いくつかの場合において、そのカルボン酸からの酸塩化物の生成が、このアシル化工程の前に必要であり得る。この変換は、そのカルボン酸を不活性有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジオキサンなど) 中に溶解し、塩化オキサリルおよび触媒量の N, Nジメチルホルムアミドを添加し、そして振盪することによって、達成し得る。この変換は、室温にて 2 ~ 5 時間にて、簡便に実行し得る。

10

【0180】

Y および R^7 が、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された縮合ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された縮合飽和または不飽和の複素環式構造を形成する、式 I の化合物は、下記のスキーム 10 において示されるように調製し得る。

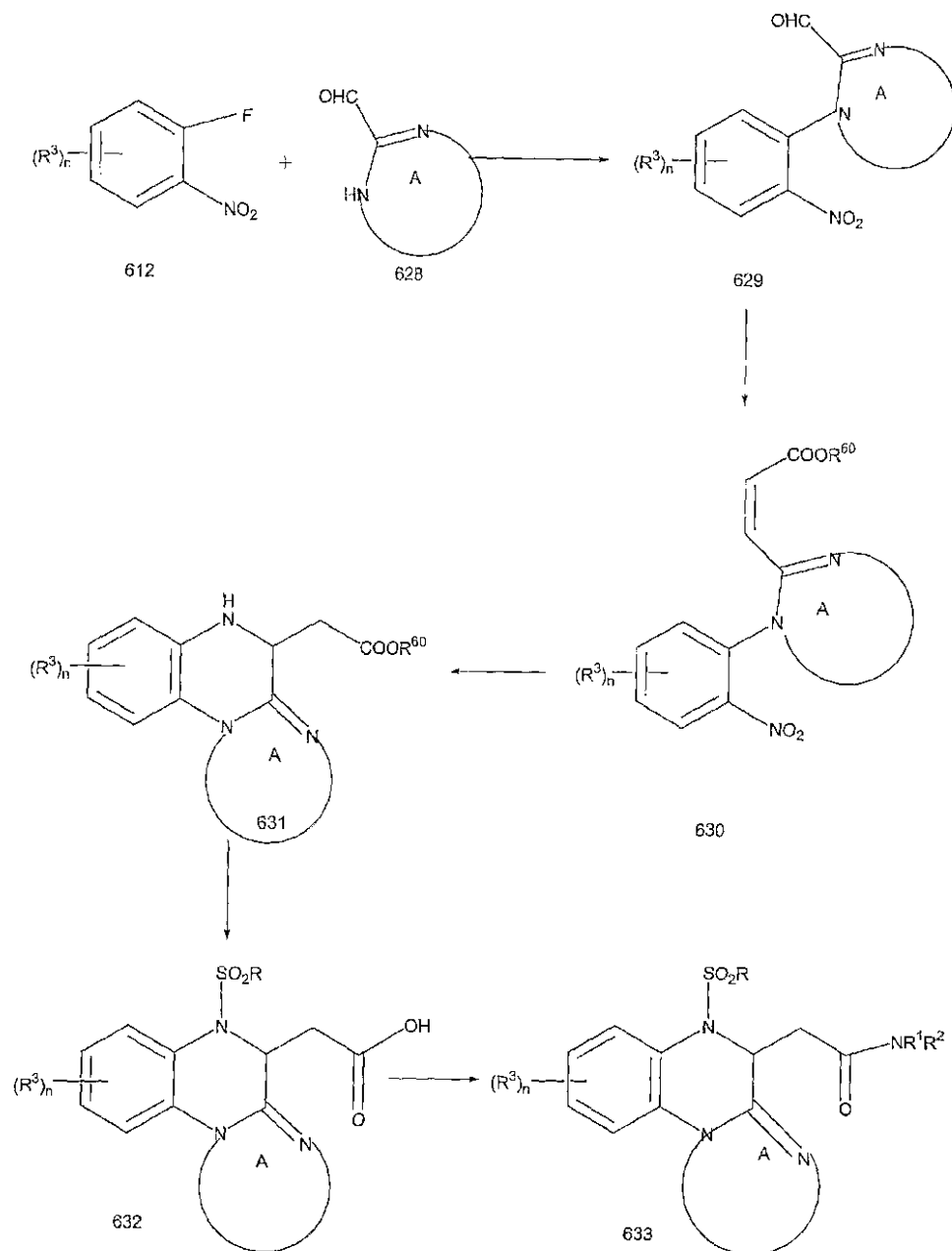
【0181】

(スキーム 10)

【0182】

20

【化 5 3】



ここで、R、R¹、R²、およびR³は、本明細書中上記に規定される通りであり、R⁶⁰は、低級アルキルである。

【0183】

このプロセスの第1の工程において、適切に置換された1, 2-フルオロニトロベンゼン(612)を、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたはアルデヒド基αを有する不飽和複素環式化合物を含むアミノを用いて、そのアミノ基および不飽和エチレンアミン部分(628)(例えば、その市販の2-イミダゾールカルボキサルデヒド)の両方にカップリングする。そのカップリング反応は、代表的には、化学量論量の試薬(612)および(628)、または適度の化学量論的に過剰の試薬(612)、および弱塩基(例えば、炭酸ナトリウム)を、水性不活性有機溶媒(例えば、メタノールと水との混合物、またはエタノールと水との混合物)中で使用して、実施する。そのカップリング反応は、代表的には、80℃~130℃の範囲の温度にて4~10時間実施する。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得る

か、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0184】

そのカップリング反応(629)からの中間体を、従来のWittig反応においてホスホニウムイリドと反応させて、アルケン中間体(630)を形成させる。そのWittig反応は、代表的には、不活性有機溶媒(例えば、テトラヒドロフランなど)中で実施し、そして適切な室温で簡便に実行し得る。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0185】

そのアルケン中間体を、(例えば、鉄および酢酸を不活性有機溶媒(例えば、エタノール、メタノールなど)中にて接触させることによって、還元および環化して、キノキサロンエステル(631)にする。その反応を、代表的には、20~90℃の範囲の温度にて実行する。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

10

【0186】

次の工程において、そのキノキサロンエステル(631)のエステル基を、従来の条件下で加水分解して、対応するカルボキシル基(-COOH)またはその適切な塩を生じる。この反応は、そのキノキサロンエステル(631)を、適切な塩基(例えば、水酸化リチウム一水和物または水酸化ナトリウム)と、溶媒(例えば、水性不活性有機溶媒(例えば、テトラヒドロフランと水との混合物)中で接触させることによって、従来通り行う。そのキノキサロン酢酸中間体を、上記の様式で、所望のスルホニルクロリド RSO_2Cl を用いてスルホン化して、そのスルホン化キノキサロン酸中間体(632)を得る。

20

【0187】

そのスルホン化キノキサロン酢酸中間体(632)を、その後、一級または二級のアミン NHR^1R^2 (606)(示さず)と、これもまた上記の様式で接触させて、化合物633(式Iの化合物)を提供する。

【0188】

Yが $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8$ 、または $-\text{SR}^8$ である、式Iの化合物を、下記スキーム11において示されるように調製し得る。

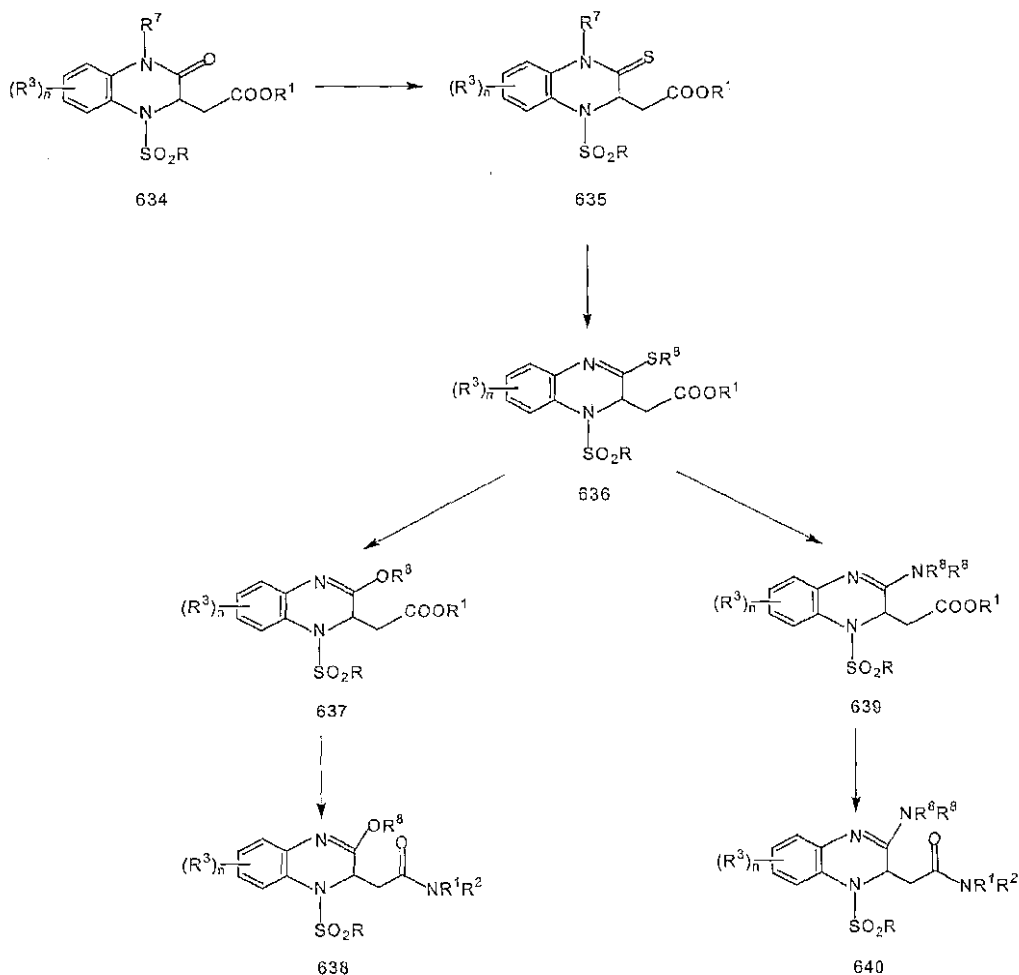
30

【0189】

(スキーム11)

【0190】

【化 5 4】



10

20

30

40

50

ここで、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^8 は、本明細書中上記に規定される通りであり、但し、 NR^8R^8 について、 R^8 の1つは、水素であり得る。

【0191】

そのスルホン化キノキサロンエステル(634)のカルボニル基を、従来の技術(例えば、硫黄化剤(例えば、Lawessen試薬)との接触)によって、チオカルボニルへと変換する。その硫黄化反応を、不活性有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中で、 20°C ～ 100°C の範囲の温度にて、1～6時間実行する。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0192】

そのチオカルボニル化合物(635)を、その後、アルキル化して、所望のチオアルコキシ誘導体である化合物636を提供し得る。そのアルキル化反応は、従来の技術(例えば、そのチオカルボニル化合物(635)を、低級ヨウ化アルキル R^8I (示さず)(例えば、ヨウ化メチル)と接触すること)によって、行う。そのアルキル化反応は、代表的には、不活性有機溶媒(例えば、アセトン)中で、室温または室温付近で行う。その反応を、完了するまで行い、これは、1～6時間以内に生じる。その生じた生成物を、従来の方法(例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など)によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0193】

化合物636を、その後、そのチオキノキサロン(636)を適切なアルコール(R^8OH)中で還流することによって、対応するアルコキシ化合物 $-OR^8$ (637)(ここで、 R^8 は、同じであるかまたは異なる)へと変換し得る。この反応は、代表的には、1

～12時間行う。その生じた生成物を、従来の方法（例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など）によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0194】

そのキノキサロン（637）の2位にあるエステル側鎖を、その後、一級または二級のアミン NHR^1R^2 （606）と上記の様式で接触させることによって、アミド化する。明らかなように、この手順は、アミド化の前に、そのエステルを対応するカルボキシル基に変換することを必要とし得る。

【0195】

そのチオキノキサロン（636）はまた、そのチオキノキサロン（636）を、適切なアミン（ NHR^8R^8 ）の存在下で、不活性有機溶媒（例えば、エタノール、メタノールなど）中で還流することによって、アミン- NR^8R^8 （ここで、各々の R^8 は、同じであるかまたは異なる）へと変換して、化合物639を提供し得る。この反応は、代表的には、6～15時間行う。その生じた生成物を、従来の方法（例えば、クロマトグラフィー、濾過、結晶化など）によって回収し得るか、または精製も単離もせずに次の工程において使用し得る。

【0196】

そのキノキサロン（639）の2位のエステル側鎖を、その後、一級または二級のアミン NHR^1R^2 （606）と上記の様式で接触させることによって、アミド化する。明らかなように、この手順は、アミド化の前に、エステルを対応するカルボキシル基へ加水分解する必要があるし得る。

【0197】

明らかなように、中間体635および636中のエステル基を、直接加水分解し、その後、上記の様式でアミド化して、Yが $=\text{S}$ または $-\text{SR}^8$ である式Iの化合物を提供し得る。

【0198】

上記の反応の出発物質は、一般に公知の化合物であるか、または公知の手順もしくはその明らかな改変形によって、調製し得る。例えば、その出発物質の多くは、商業的供給者（例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA) から入手可能である。他は、標準的参考文献（例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第1-15巻 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodde's Chemistry of Carbon Compounds、第1-5巻および補遺 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions、第1-40巻 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第4版)、および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) に記載される手順またはその明らかな改変形によって、調製し得る。

【0199】

上記の反応において使用されるような式 RSO_2Cl のスルホニルクロリドは、公知の化合物または従来の合成手順によって公知の化合物から調製され得る化合物のいずれかである。そのような化合物は、代表的には、対応するスルホン酸（すなわち、式 $\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$ （ここで、Rは、上記に規定される通りである）の化合物）から、三塩化亜リン酸および五塩化亜リン酸を使用して、調製する。この反応は、一般に、そのスルホン酸を、約2～5モル当量の三塩化亜リン酸または五塩化亜リン酸とともに、ニートでまたは不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中のいずれかで、約 0°C ～約 80°C の範囲の温度にて約

10

20

30

40

50

1～約48時間接触させることによって行って、そのスルホニルクロリドを得る。あるいは、そのスルホニルクロリドは、対応するチオール化合物（すなわち、式 $R-SH$ の化合物（ここで、 R は、本明細書中に規定される通りである））から、そのチオールを、塩素（ Cl_2 ）および水を用いて従来の反応条件下で処理することによって、調製し得る。

【0200】

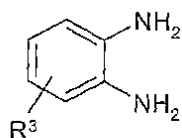
本発明における使用に適切なスルホニルクロリドの例としては、ベンゼンスルホニルクロリド、1-ナフタレンスルホニルクロリド、2-ナフタレンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、 α -トルエンスルホニルクロリド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-アミジノベンゼンスルホニルクロリド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロリド、4-シアノベンゼンスルホニルクロリド、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド、3,5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、4-チオアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド、2-フェニルエタンスルホニルクロリド、2-チオフエンスルホニルクロリド、5-クロロ-2-チオフエンスルホニルクロリド、2,5-ジクロロ-4-チオフエンスルホニルクロリド、2-チアゾールスルホニルクロリド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、5-クロロ-1,3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、3-ピリジンスルホニルクロリド、2-ピリミジンスルホニルクロリドなどが挙げられるが、これらに限定されない。所望される場合、スルホニルフルオリド、スルホニルブロミドまたはスルホン酸無水物を、上記反応において、スルホニルクロリドの代わりに使用し得る。

【0201】

必要に応じて置換された α , β -ジアミノベンゼン化合物

【0202】

【化55】

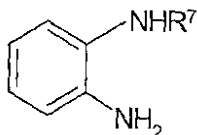


641

は、市販されているか、または従来の方法（例えば、対応する α , β -ジニトロベンゼン、 α -ニトロ- β -アミノベンゼン化合物などの還元）によって、調製し得る。 R^7 が水素以外である場合、市販の α -ニトロ- β -アミノベンゼン化合物（2-ニトロアリニン（Aldrich））のアミノ基の誘導体化、およびその後のそのニトロ基の還元によって、式

【0203】

【化 5 6】



641(a)

の化合物が生じる。適切な R^3 基の結合は、従来の反応を使用する合成の間に任意の適切な時間に生じ得る。

10

【0204】

同様に、式 HNR^1R^2 (606) のアミンは、市販されているか、または当該分野で周知である方法によって調製され得るかのいずれかである。

【0205】

いくつかの場合、所定の生成物化合物または中間体を、式 I の別の生成物または中間体から、公知の合成手順を適用することによって調製することによって調製することが、より簡便であり得る。例えば、上記のように、チオカルボニル化合物 ($\text{Y}=\text{S}$) は、好ましくは、それ自体が式 I の化合物である対応するカルボニル化合物 ($\text{Y}=\text{O}$) から、調製する。同様に、 Y が $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ または $-\text{NHR}^8$ である化合物は、対応するチオカルボニル化合物 ($\text{Y}=\text{S}$) から調製する。

20

【0206】

同様の様式で、式 I の化合物またはその中間体が、ヒドロキシル基を含む置換基を有する場合、そのヒドロキシル基を、上記カップリング反応の前または後のいずれかにさらに改変もしくは誘導体化して、例としては、エーテル、アルデヒド、カルボン酸、カルバメートなどを提供し得る。

【0207】

あるいは、ヒドロキシル基は、式 I の化合物またはその中間体の置換基上に存在するヒドロキシル基は、Mitsunobu 反応を使用して、 O -アルキル化し得る。この反応において、アルコール (例えば、3-(N , N -ジメチルアミノ)-1-プロパノールなど) を、約 1.0 ~ 約 1.3 当量のトリフェニルホスフィンおよび約 1.0 ~ 約 1.3 当量のジエチルアゾジカルボキシレートと、不活性希釈剤 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、 -10°C ~ 約 5°C の範囲の温度で約 0.25 ~ 約 1 時間と反応させる。約 1.0 ~ 約 1.3 当量のヒドロキシ化合物 (例えば、 N -tert-ブチルチロシンメチルエステルを、その後、添加し、そしてその反応混合物を、約 0°C ~ 約 30°C の温度にて、約 2 ~ 約 48 時間攪拌して、その O -アルキル化生成物を提供する。

30

【0208】

同様の様式で、アリールヒドロキシ基を含む式 I の化合物またはその中間体を、ヨウ化アリールと反応させて、ジアリールエーテルを生じ得る。一般に、この反応を、適切な塩基 (例えば、水酸化ナトリウム) を不活性希釈剤 (例えば、キシレン) 中で約 -25°C ~ 約 10°C の温度にて使用して、そのヒドロキシ基のアルカリ金属塩を形成することによって、行う。その塩を、その後、約 1.1 ~ 約 1.5 当量の臭化銅ジメチルスルフィド錯体を用いて、 10°C ~ 約 30°C の範囲の温度にて約 0.5 ~ 約 2.0 時間処理し、その後、約 1.1 ~ 約 1.5 当量のヨウ化アリール (例えば、2-ヨウ化安息香酸ナトリウムなど) で処理する。その反応を、その後、約 70°C ~ 約 150°C まで約 2 ~ 約 24 時間加熱して、そのジアリールエーテルを提供する。

40

【0209】

さらに、ヒドロキシ含有化合物もまた、カルバメートを形成するように容易に誘導体化し得る。そのようなカルバメートを調製するための 1 つの方法において、式 I のヒドロキシ化合物またはその中間体を、約 1.0 ~ 約 1.2 当量の 4-ニトロフェニルクロロホルメートと、不活性希釈剤 (例えば、ジクロロメタン) 中で、 -25°C ~ 約 0°C の範囲の温

50

度で約 0.5～約 2.0 時間接触させる。生じたカルボネートを、過剰の（好ましくは、2～約 5 当量の）トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン）で約 0.5～2 時間処理し、その後、約 1.0～約 1.5 当量の一級または二級のアミンで処理すると、そのカルバメートが提供される。この反応のために適切なアミンの例としては、ピペラジン、1-メチルピペラジン、1-アセチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピペリジンなどが、挙げられる。

【0210】

あるいは、カルバメートを調製するための別の方法において、ヒドロキシ含有化合物を、約 1.0～約 1.5 当量のカルバミルクロリドと、不活性希釈剤（例えば、ジクロロメタン）中で、25℃～約 70℃の範囲の温度で、約 2～約 72 時間接触させる。代表的には、この反応は、適切な塩基の存在下で行って、その反応の間に生成される酸を除去する。適切な塩基としては、例として、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピレンエチルアミン、N-メチルモルホリンなど）が挙げられる。さらに、少なくとも 1 当量（そのヒドロキシ化合物に基づく）の 4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジンを、好ましくはその反応混合物に添加して、その反応を促進させる。この反応において使用するために適切なカルバミルクロリドの例としては、例として、ジメチルカルバミルクロリド、ジエチルカルバミルクロリドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0211】

同様に、式 I の化合物またはその中間体が、一級または二級のヒドロキシル基を含む場合、そのようなヒドロキシル基を、脱離基へと容易に変換し、置換して、例えば、アミン、スルフィドおよびフルオリドを形成し得る。

20

【0212】

これらの反応は、代表的には、そのヒドロキシ化合物を、少なくとも 1 当量のスルホンハライド（例えば、p-トルエンスルホンクロリドなど）を用いてピリジン中で処理することによって、まず、そのヒドロキシル基を脱離基（例えば、トシレート）へと変換することによって行う。この反応は、一般に、温度 0℃～約 70℃にて約 1～約 48 時間行う。生じたトシレートを、その後、例えば、そのトシレートを、少なくとも 1 当量のアジ化ナトリウムと不活性希釈剤（例えば、N,N-ジメチルホルムアミドと水との混合物）中で 0℃～約 37℃の範囲の温度にて約 1～約 12 時間接触させることによって、アジ化ナトリウムで容易に置換して、対応するアジド化合物を提供し得る。そのアジド基を、その後、例えば、炭素触媒担持白金を使用する水素化によって還元して、そのアミノ（-NH₂）化合物を提供し得る。

30

【0213】

本発明において有用な種々の中間体を形成するために適切な反応のさらなる詳細は、例えば、特許化された米国特許第 09/126,958 号（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される）において見出される。

【0214】

（薬学的処方物）

薬剤として使用する場合、式 I および式 II の化合物は、通常、薬学的組成物の形態で投与される。これらの化合物は、種々の経路（経口経路、直腸経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、および鼻内経路を含む）によって、投与され得る。これらの化合物は、注射可能な組成物および経口組成物の両方として、有効である。そのような組成物は、薬剤分野において周知の様式で調製され、そして少なくとも 1 種の活性化合物を含む。

40

【0215】

本発明はまた、活性成分として、上記の式 I および式 II の化合物のうちの 1 種以上を薬学的に受容可能なキャリアとともに含む、薬学的組成物を包含する。本発明の組成物を生成する際に、その活性成分は、通常は、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈されるか、またはカプセル、袋（s a c h e t）、紙、または他の容器の形態であり得るそのようなキャリア内に封入される。その賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは、固体材料

50

、半固体材料、または液体材料であり得、これは、活性成分のビヒクル、キャリア、または媒体として作用する。従って、その組成物は、錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ、袋（s a c h e t）、カシェ剤、エリキシル、懸濁物、エマルジョン、溶液、シロップ剤、エアロゾル（固体として、または液体媒体中）、例えば10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質ゼラチンカプセルおよび硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射可能な溶液、および滅菌包装粉末の形態であり得る。

【0216】

処方物を調製する際、活性化合物を粉碎して、他の成分と合わせる前に適切な粒子サイズを提供することが、必要であり得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、通常は、その活性化合物は、200メッシュ未満の粒子サイズへと粉碎される。その活性化合物が実質的に水溶性である場合、その粒子サイズは、通常は、その処方物中での実質的に均質な分散を提供するように粉碎によって調整される（例えば、約40メッシュ）。

10

【0217】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、スターチ、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギナート、タラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。その処方物は、さらに、潤滑剤（例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉱物油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤（例えば、メチル安息香酸およびプロピルヒドロキシ安息香酸）；甘味料；および矯味矯臭剤を含み得る。本発明の組成物は、当該分野で公知の手順を使用することによって、患者に投与された後に活性成分の迅速な放出、徐放、または遅延放出を提供するように処方され得る。

20

【0218】

この組成物は、好ましくは、単位投薬形態で処方され、各々の投薬量は、5～約100mg、より通常は約10～約30mgの活性成分を含む。用語「単位投薬形態」とは、ヒト被験体および他の動物のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算された所定量の活性物質を、適切な薬学的賦形剤と組み合わせて含む。

【0219】

その活性化合物は、広範な投与範囲にわたって有効であり、一般に、薬学的に有効な量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、関連する状況（処置すべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、その患者の症状の重篤度などを含む）を考慮して、医師によって決定されることが、理解される。

30

【0220】

固体組成物（例えば、錠剤）を調製するために、主要活性成分が、薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一混合物を含む固体プレ処方物が形成される。これらのプレ処方物組成物を均質であると呼ぶ場合、その活性成分が、その組成物全体にわたって一様に分散しており、その結果、その組成物は、等しく有効な単位投薬形態（例えば、錠剤、ピル、およびカプセル）へと容易に細分され得ることが、意味される。その後、この固体プレ処方物は、本発明の活性成分を例えば0.1～約500mg含む、上記の型の単位投薬形態へと細分される。

40

【0221】

本発明の錠剤またはピルは、長期作用の利点を提供する投薬形態を提供するために、コートされ得るかまたは他の方法で配合され得る。例えば、この錠剤またはピルは、内部投薬成分および外部投薬成分を含み得、後者は、前者の上の被膜の形態である。この2つの成分は、胃における崩壊に抵抗するように作用して内部成分がインタクトのまま十二指腸に通過するかまたは放出が遅延するように、腸層（e n t e r i c l a y e r）によって分離され得る。種々の物質が、そのような腸層またはコーティングのために使用され得、そのような物質は、多数のポリマー性酸、およびポリマー性酸と物質（例えば、シェ

50

ラック、セチルアルコール、および酢酸セルロース)との混合物を含む。

【0222】

本発明の新規な組成物が、経口投与または注入による投与のために組みこまれ得る液体形態としては、食用油（例えば、綿実油、ゴマ油、ココナツ油、または落花生油）ならびにエリキシルおよび同様の薬学的ビヒクルを含む、水溶液、適切な風味のシロップ、水性懸濁物または油性懸濁物、および風味を付けた乳化物が挙げられる。

【0223】

吸入用またはガス注入用の組成物としては、薬学的に受容可能な水性溶媒または有機溶媒またはそれらの混合物中にある、溶液および懸濁物、ならびに粉末が挙げられる。その液体組成物または固体組成物は、下記のような適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含み得る。好ましくは、その組成物は、局所効果または全身効果のために口腔経路または鼻呼吸経路によって、投与される。好ましくは薬学的に受容可能な溶媒中にある組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧される溶液は、噴霧装置から直接呼吸され得るか、または噴霧装置は、フェースマスク TENT または断続的陽圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液組成物、懸濁物組成物、または粉末組成物は、適切な様式でその処方物を送達するデバイスから、好ましくは、経口または経鼻投与され得る。

10

【0224】

以下の処方例は、本発明の薬学的組成物を示す。

【0225】

(処方例1)

以下の成分を含む硬質ゼラチンカプセルを、調製する。

20

【0226】

【化57】

量	
成分	(mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

30

上記の成分を混合して、340mg量で硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

【0227】

(処方例2)

錠剤の処方物を、以下の成分を使用して調製する。

【0228】

【化58】

量	
成分	(mg/錠剤)
活性成分	25.0
微結晶性セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

40

これらの成分を混合し、圧縮して錠剤を形成する。錠剤は、各々が、240mgの重量である。

【0229】

(処方例3)

以下の成分を含む乾燥粉末吸入処方物を、調製する。

50

【0230】

【化59】

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

この活性混合物をラクトースと混合し、その混合物を、乾燥粉末吸入アプライアンスに添加する。

【0231】

10

(処方例4)

各々が30mgの活性成分を含む錠剤を、以下の通りに調製する。

【0232】

【化60】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶性セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン	
(水中の10%溶液として)	4.0 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1.0 mg
合計	120 mg

20

その活性成分、デンプンおよびセルロースを、No. 20メッシュのU. S. シープに通し、徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、生じた粉末に混合し、これをその後、16メッシュのU. S. シープに通す。そのようにして生成した顆粒を、50～60℃にて乾燥させ、そして16メッシュのU. S. シープに通す。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、および滑石を、以前にNo. 30メッシュのU. S. シープに通し、その後、上記顆粒に添加し、それを、混合した後に、錠剤マシンにて圧縮して、各々が150mgの重量である錠剤を生じる。

30

【0233】

(処方例5)

各々が40mgの医薬を含むカプセルを、以下のよう生成する。

【0234】

【化61】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	40.0 mg
デンプン	109.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計	150.0 mg

40

活性成分、セルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウムを、混合し、No. 20メッシュのU. S. シープに通し、そして150mg量にて硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

【0235】

50

(処方例 6)

各々が 25 mg の活性成分を含む坐剤を、以下のように生成する。

【0236】

【化62】

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg

活性成分を、No. 60 メッシュの U. S. シーブに通し、必要な最小限の熱を使用し 10
て以前に融解させた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。その後、この混合物を、公称 2
0 g 容量の坐剤枠中に注ぎ、冷却させる。

【0237】

(処方例 7)

各々が 5.0 ml 用量当たり 50 mg の医薬を含む坐剤を、以下のように生成する。

【0238】

【化63】

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース(11%)	
微結晶性セルロース(89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
香料および顔料	任意
精製水	5.0 ml

20

この医薬、スクロース、およびキサンタンガムを、混合し、No. 10 メッシュの U. 30
S. シーブに通し、その後、以前に生成させた微晶質セルロースとナトリウムカルボキシ
メチルセルロースとの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料、および顔料を、上
記の水のうちのいくらかで希釈し、攪拌しながら添加する。その後、必要な容量を生成す
るために十分な水を添加する。

【0239】

(処方例 8)

【0240】

【化64】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	15.0 mg
デンプン	407.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	425.0 mg

40

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 20
メッシュの U. S. シーブに通し、そして 560 mg 量の硬質ゼラチンカプセル中に
充填する。

【0241】

50

(処方例 9)

静脈内処方物を、以下の通りに調製し得る。

【0242】

【化65】

成分	量
活性成分	250.0 mg
等張性生理食塩水	1000 mL

(処方例 10)

局所処方物を、以下の通りに調製し得る。

【0243】

【化66】

成分	量
活性成分	1-10 g
乳化ロウ	30 g
流動パラフィン	20 g
白色軟質パラフィン	~100g

10

白色軟質パラフィンを、溶融するまで加熱する。液体パラフィンおよび乳化ロウを、組み込み、そして溶解するまで攪拌する。活性成分を添加し、そして分散するまで攪拌し続ける。その後、混合物を、固体化するまで冷却する。

【0244】

本発明の方法において使用される別の好ましい処方物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。そのような経皮パッチは、本発明の化合物の制御された量での連続注入または不連続注入を提供するために使用され得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野で周知である。例えば、1991年6月11日に発行された米国特許第5,023,252号（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される）を参照する。そのようなパッチは、薬剤の連続送達、拍動性送達、またはオンデマンド送達のために構築され得る。

20

30

【0245】

本薬学的組成物を脳に導入することが望ましいかまたは必要である場合に、直接技術または間接技術のいずれかが、使用され得る。直接技術は、血液脳関門を回避して宿主の脳室系中に薬物送達カテーテルを配置することを通常含む。身体の特定の解剖学的領域に生物学的因子を輸送するために使用するそのような移植可能な送達系の1つは、米国特許第5,011,472号（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される）に記載される。

【0246】

間接技術（これが、一般的に好ましい）は、通常は、疎水性薬物を液体可溶性薬物へと変換することによって、薬物潜在化（latentiation）を提供するようにその組成物を処方することを含む。潜在化（latentiation）は、一般的に、その薬物に存在するヒドロキシ基、カルボニル基、スルフェート基、および一級アミン基をブロックして、その薬物をより液体可溶性にし、そして血液脳関門を通して輸送しやすいようにすることを介して、達成される。あるいは、疎水性薬物の送達は、血液脳関門を一過的に開放し得る高浸透圧溶液の関節内注入によって、増強され得る。

40

【0247】

(有用性)

本発明の化合物は、ブラジキニンアンタゴニストであり、従って、哺乳動物における疼痛および痛覚過敏の遮断または緩和における使用のために適切である。本発明の化合物に

50

よって遮断または改善される疼痛としては、例えば、外科手順に関連する疼痛、火傷、外傷、片頭痛などが挙げられる。

【0248】

本発明の化合物はまた、少なくとも一部ブラジキニンによって媒介される哺乳動物における疾患状態の処置において有用である。このような疾患状態の例としては、喘息、鼻炎、早産、炎症性関節炎、炎症性腸疾患、細菌感染に関連する内毒素ショック、中枢神経性損傷、背痛、神経障害性疼痛、脊髄損傷などが挙げられる。

【0249】

上記のように、本発明の化合物は、代表的に、薬学的組成物の形態で哺乳動物に投与される。本発明の薬学的組成物は、種々の薬物送達系における使用のために適切である。本発明における使用のための適切な処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版(1985)に見出される。

10

【0250】

血清半減期を向上させるために、化合物は、カプセル化され得るか、リポソームの管腔内に導入され得るか、コロイドとして調製され得るか、または化合物の延長した血清半減期を提供する従来の技術が使用され得る。種々の方法が、例えば、Szokaら、米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号および同第4,837,028号（これらの各々は、本明細書中において参考として援用される）に記載されるように、リポソームを調製するために利用可能である。

20

【0251】

患者に投与される量は、投与されるもの、投与の目的（例えば、予防または治療）、患者の状態、投与の様式など（これらは、全て、担当医の技量の範囲内である）に依存して変化する。治療適用において、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、疾患の症状およびその合併症を治療するかまたは少なくとも部分的に抑制するのに十分な量で投与される。これを達成するのに適切な量は、「治療有効用量」として定義される。この使用に有効な量は、処置される疾患状態ならびに患者の炎症の重篤度、年齢、体重および一般的な状態などのような因子に依存する担当医の判断に依存する。

【0252】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態である。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られる水溶液は、そのまま、または凍結乾燥されて使用のために包装され得、凍結乾燥される調製物は、投与の前に滅菌水性キャリアと組み合わせられる。化合物調製のpHは、代表的に、3と11との間、より好ましくは5～9、もっと好ましくは7～8である。特定の先の賦形剤、キャリア、または安定化剤の使用が、薬学的塩の形成を生じることが理解される。

30

【0253】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、処置が行われる特定の使用、化合物の投与の様式、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従って変化する。例えば、静脈内投与のために、用量は、代表的に、体重1kg当たり約20μg～約500μg、好ましくは、体重1kg当たり約100μg～約300μgの範囲である。鼻内投与のための適切な用量の範囲は、一般的に、体重1kg当たり約0.1pg～1mgである。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系由来の用量-応答曲線から外挿され得る。

40

【0254】

上記に加えて、式Iのエステルおよびチオエステルは、式Iのアミドの調製における有用な中間体である（W=N）。

【0255】

以下の合成例および生物学的例は、本発明を説明するために提供され、本発明の範囲を制限するとしていかなるようにも解釈されない。他に述べない限り、全ての温度は、摂氏度である。

【実施例】

50

【0256】

以下の実施例において、以下の略語は、以下の意味を有する。略語が規定されない場合、その一般的に受容される意味を有する。

B o c = t - ブトキシカルボニル

b r d = ブロードな二重線

b r m = ブロードな多重線

b r t = ブロードな三重線

b s = ブロードな一重線

c o n c . = 濃縮された

d b a = ジベンジリデンアセトン

d d = 二重の二重線

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド

D I A D = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン

D M E = ジメトキシエタン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D P P A = ジフェニルフォスホリルアジド

d p p f = 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン

d t = 二重の三重線

E D C I = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

e q . = 当量

g = グラム

h = 時間

H A T U = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラエチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H O A c = 酢酸

H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾチアゾール水和物

H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー

L C / M S = 液体クロマトグラフィー / 質量分析法

m = 多重線

M = モル濃度

m g = ミリグラム

m i n . = 分

m L = ミリリットル

m m = ミリメートル

m m o l = ミリモル

N = 規定濃度

p s i = 1 平方インチ当たりのポンド

P S - D C C = ポリ支持 (p o l y s u p p o r t e d) ジシクロヘキシルカルボジイミド

P S - D I E A = ポリ支持ジイソプロピルエチルアミン

q = 四重線

r p m = 1 分当たりの回転数

r t = 室温

R _t = 保持時間

s = 一重線

t = 三重線

T E A = トリエチルアミン

T F A = トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

以下の実施例および手順において、用語「Aldrich」は、この手順で使用される化合物または試薬が、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI 53233 USAから市販されることを示し；用語「Lancaster」は、化合物または試薬が、Lancaster Synthesis, Inc., NH 03087 USAから市販されることを示し、；用語「Sigma」は、この化合物または試薬が、Sigma, St. Louis MO 63178 USAから市販されることを示し；用語「Maybridge」は、この化合物または試薬が、Maybridge Chemical Co. Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdomから市販されることを示し；そして用語「TCI」は、この化合物または試薬が、TCI America, Portland OR 97203から市販されることを示し；用語「Frontier Scientific」は、この化合物または試薬が、Frontier Scientific, Utah, USAから市販されることを示し；用語「Specs」は、この化合物または試薬が、Netherlandsから市販されることを示し；そして「Bachem」は、この化合物または試薬が、Bachem, Torrance, California, USAから市販されることを示す。

他に特定しない限り、以下の装置、設定および材料は、前述の実施例において使用された。

NMRスペクトルを、V a r i a nまたはB r u k e r 300分光計で記録した。¹
³ Cおよび¹ HをTMSに対して参照した。正確な質量測定を、標準的なエレクトロスプレーイオン化インターフェースを備えるA g i l e n t 1100-MSD質量分析計で行った。慣用的なHPLCを、アセトニトリル：水=0.1% TFA溶媒系=1.5 ml /分を使用して、A g i l e n t 1100-MSDで獲得した。アセトニトリルの勾配は、2.33分の期間にわたって、20%~70%の範囲であった。

以下の方法 A ～ C に記載されるこの手順を、以下の反応スキームにおいて説明する：

【化 6 7】



(1, 2-フルオロニトロベンゼンとアミノ酸との間のカップリング反応のための一般的な手順)

1, 2-フルオロニトロベンゼン (27.5 g、19.5 mmol)、D-アスパラギン酸 (20.7 g、15.6 mmol) および炭酸ナトリウム (49.5 g、46.7 mmol) を用いて、50

m o l) のエタノール-水 (5 : 1、300 mL) の混合溶媒系中の混合物を、一晚 105 °C で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そして次いで、DMF (200 mL) を残留物に添加した。ヨウ化メチル (24 mL、38.5 mmol) を、この混合物に添加し、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして EtOAc を残留物に添加した。次いで、この不均一混合物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。得られた黄色油状物を、溶出液として EtOAc / ヘキサン (1 : 2) を用いてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物として黄色油状物を得た

【0261】

【化68】

¹H NMR (CDCl₃) δ = 10.24 (bs, 1H), 8.03 (t,

1H, J=5.4Hz), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.79 (bs,

1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.60 (dd, 1H,

J=3.9, 15.3 Hz), 2.31 (dd, 1H, J=8.7, 15.3 Hz).

(方法 B)

(還元-環化シーケンスを使用するキノキサリン骨格の調製の一般的な手順)

[(R) - (3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル) - 酢酸メチルエステルの調製によって例示される]

2 - (R) - (2-ニトロフェニルアミノ) コハク酸ジメチルエステル (2.15 g、7.62 mmol) (以下のように調製した)、および PtO₂ (210 mg) のメタノール (35 mL) 中の混合物を、6 時間、48 psi で Parr 装置で、振盪させた。反応物をセライトで濾過し、メタノールでリンスし、そして表題化合物 (1.69 g、100%) として非常に粘稠な油状物に減圧下でエバポレートした。

【0262】

【化69】

¹H NMR (CDCl₃) δ = 8.23

(bs, 1H), 6.91 (dt, 1H, J=1.8, 7.5 Hz), 6.80-6.70 (m, 3H), 4.74 (bs, 1H), 4.34 (dt,

1H, J=2.4, 10.5 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, J=2.4, 17.4 Hz), 2.75 (dd, 1H,

J=10.5, 17.4 Hz).

(方法 C)

(クロロギ酸エチルカップリング反応の一般的な手順)

[2 - (3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル) - N-フェネチルアセトアミドの調製によって例示される]

(3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル) - 酢酸 (510 mg、2.48 mmol) の THF (18 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.38 mL、2.74 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.24 mL、2.74 mmol) を添加した。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで、フェネチルアミン (0.34 mL、2.74 mmol) を添加した。得られた混合物を、再び室温で 4.5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、そして少量の THF で数回洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を黄色固体として得た：

【0263】

【化70】

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ = 10.24 (bs, 1H), 8.03 (t, 1H, J=5.4Hz), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.75-

6.70 (m, 3H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.79 (bs, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.30-3.24 (m,

2H), 2.71 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.60 (dd, 1H, J=3.9, 15.3 Hz), 2.31 (dd, 1H, J=8.7,

15.3 Hz).

(方法 D)

(クロロギ酸エチルカップリング反応の一般的な手順)

10

20

30

40

50

[2 - (3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル) - N - フェネチル - アセトアミド の調製によって例示される]

(3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル) - 酢酸 (5 1 0 m g 、 2 . 4 8 m m o l) の T H F (1 8 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (0 . 3 8 m l 、 2 . 7 4 m m o l) およびクロロギ酸エチル (0 . 2 4 m l 、 2 . 7 4 m m o l) を添加した。この混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、次いで、フェネチルアミン (0 . 3 4 m l 、 2 . 7 4 m m o l) を添加した。得られた混合物を、再び室温で 4 . 5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、そして少量の T H F で数回洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を黄色固体として得た：

【 0 2 6 4 】

10

【 化 7 1 】

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ = 10.24 (bs, 1H), 8.03 (t, 1H, J=5.4Hz), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.79 (bs, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.60 (dd, 1H, J=3.9, 15.3 Hz), 2.31 (dd, 1H, J=8.7, 15.3 Hz).

以下の方法 E は、水酸化ナトリウムを使用するエステル加水分解のための代替的方法を説明する。

【 0 2 6 5 】

20

(方法 E)

(水酸化ナトリウムを使用するエステル加水分解のための一般的な手順)

[(3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル) - 酢酸 の調製によって例示される]

2 - (3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル) - アセトアミド (2 2 g 、 0 . 1 1 m o l) を、 1 0 % N a O H (6 0 0 m L) 中に溶解させ、そして 3 時間還流下で加熱した。この混合物を氷浴によって冷却し、そして予め冷却した 1 0 % H C l で p H 約 6 に酸性化した。この溶媒を濃縮し、そして得られた沈殿物を濾過によって単離して、表題生成物として灰色の固体を得た：

【 0 2 6 6 】

30

【 化 7 2 】

¹H NMR

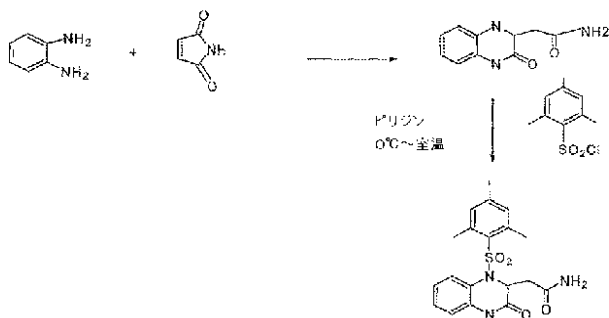
(DMSO-d₆) δ = 12.35 (bs, 1H), 10.25 (bs, 1H), 6.74-6.68 (m, 3H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H, J=5.1, 16.2 Hz), 2.51 (dd, 1H, J=6.9, 16.2 Hz)

以下の方法 F ~ G に記載される手順を、以下の反応スキームに説明する：

【 0 2 6 7 】

【 化 7 3 】

40



(方法 F)

50

(マレイミドおよびフェニレンジアミンを使用するキノキサリン骨格の調製の一般的な手順)

[2-(3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル)-アセトアミドの調製によって例示される]

1, 2-フェニレンジアミン (21.5 g、0.2 mol) の水 (450 mL) 中の溶液に、マレイミド (20.0 g、0.2 mol) のメタノール (180 mL) 中の溶液を60分にわたって、滴下した。次いで、この混合物を95℃で2時間攪拌し、続いて室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、そして少量の水で数回洗浄して、表題化合物を淡い灰色の固体 (純粋生成物) として得た:

【0268】

【化74】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.2 (bs, 1H), 7.37 (bs,

1H), 6.88 (bs, 1H), 6.74-6.68 (m, 3H), 6.31-6.57 (m, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.08-4.04

(m, 1H), 2.63 (dd, 1H, J=3.6, 15.5 Hz), 2.32 (dd, 1H, J=3.3, 15.5 Hz); HPLC

(CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_f=9.49 分 .

10

(方法G)

(スルホン化キノキサリニルカルボキシアミドの調製のための一般的な手順)

[3-オキソ-1-アリールスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-アセトアミドの調製によって例示される]

塩化アリールスルホニル (1 mmol) を、3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル-アセトアミド (1 mmol) のピリジン中の攪拌溶液に、0℃で添加した。この反応物を室温まで温めた。さらなる攪拌を室温で18~24時間続けた。過剰の溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。固体残留物を濾過し、そして乾燥した。表題生成物を、再結晶化 (MeOH)、またはカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH、95:5) を使用することのいずれかによって、得る。

【0269】

以下の方法Hは、スルホン化キノキサリニルカルボキシアcidの調製のための代替的方法を説明する。

【0270】

(方法H)

(スルホン化キノキサリニルカルボン酸の調製のための一般的な手順)

[[3-オキソ-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸の調製によって例示される]

出発物質リチウム塩 (81.7 mmol、17.3 g) の水 (500 mL) 中の溶液を、アルゴン雰囲気下で、室温で3つ口丸底フラスコ中で攪拌した。この溶液に、2, 5-ジメチル-4-クロロベンゼンスルホニルクロリド (32.2 g、135 mmol) を、少しずつ、20分にわたって添加した。この反応混合物を、アルゴン雰囲気下で室温で18時間攪拌させた。pHを9.0から弱酸性 (約pH5) に落とした。明るい黄色の固体を濾過し、そして水でリンスした。この固体を、水 (200 mL) を含むフラスコに移し、10% NaOH (15~20 mL) を約9.0のpHまで添加した。全ての固体が溶解したわけではない。不溶性物質を濾過し、そして濾液をEtOAc (100 mL) で抽出して、微量の塩化スルホニルを除いた。水相を氷浴で冷却し、次いで、2M HClで約4.0に酸性化した。沈殿物を濾過し、そして冷水でリンスし、次いで空気乾燥した。

【0271】

20

30

40

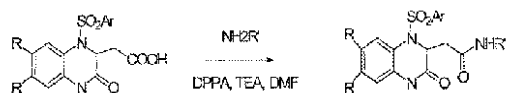
【化 7 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.51 (s, 1H), 10.71 (bs, 1H), 7.28 (dt, 1H, J =1.6, 8.4 Hz), 7.07-7.10 (m, 3H), 7.01 (dt, 1H, J =1.6, 8.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, J =1.6, 8.4 Hz), 4.66 (dd, 1H, J =4.4, 10.4 Hz), 2.45-2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (dd, 1H, J =10.4, 15.2 Hz).

以下の方法 I に記載される手順を、以下の反応スキームに示す。

【0 2 7 2】

【化 7 6】



10

(方法 I)

(スルホン化キノキサリニルカルボキシアミドを調製するための一般的な手順)

[[3-オキソ-1-アリールスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -アセトアミドの調製によって例示される]

3-オキソ-1-アリールスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル-カルボン酸 (12.9 mmol)、第1級または第2級アミン (14.73 mmol) および TEA (34.34 mmol) を、乾燥 DMF (50 mL) 中に溶解し、そして 0 °C に冷却した。上の攪拌された溶液に、DPPA (14.62 mmol ニート) を、20 分間にわたってゆっくり添加し、この反応物を室温に温めた。18 時間室温で攪拌した後、過剰の DMF を減圧下で除去した。水 (50 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL) および酢酸エチル (100 mL) を、粗残留物に添加し、そして反応混合物を 10 分間超音波処理した。表題生成物を濾過し、乾燥した。

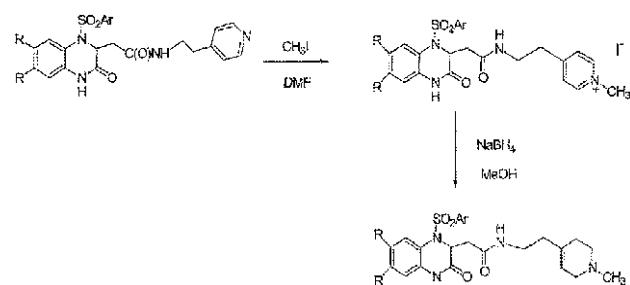
20

【0 2 7 3】

以下の方法 J に記載される手順を、以下の反応スキームに示す：

【0 2 7 4】

【化 7 7】



30

(方法 J)

(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-N-アルキルピリジン誘導体の調製のための一般的な手順)

結合されたピリジン官能基を有する 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン上に 2-アセトアミド基を含む適切な開始物質 (2.92 mmol) を、乾燥 DMF (15 mL) に添加し、そしてヒートガン (必要な場合) で加熱して、透明な溶液を形成し、そして室温に冷却した。ヨウ化メチル (5 mL、過剰) を、これに添加し、そして攪拌を 18 時間室温で続けた。過剰の DMF を減圧下で除去し、そして形成されたピリジニウム塩をさらなる精製無しで、次の工程に添加した。ヨウ化メチル塩を、メタノール (25 mL) 中に溶解し、そして NaBH_4 (13.78 mmol) をこれに添加し、そして 1 時間攪拌した。過剰な MeOH を除去し、そして水 (50 mL) を、粗生成物に添加し、そして 1

40

50

0 分間超音波処理した。1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-N-メチルピリジン基を含む固体生成物を濾過するかまたは CH_2Cl_2 で抽出し、そしてさらなる精製無しで次の工程で使用した。

【0275】

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-N-メチルピリジン基の残りの二重結合は、必要に応じて水素化して、N-メチルペリジン-4-イル誘導体を提供し得る。

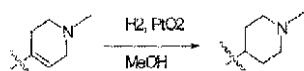
【0276】

ヘテロ環二重結合の還元のためのプロセスは、方法Kに提供され、そして以下の反応スキームに示す：

【0277】

10

【化78】



(方法K)

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-N-アルキルピリジン化合物からのN-アルキルペリジン誘導体の調製の一般的な手順)

N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.1 mol) を、メタノール (25 mL) 中に溶解し、そして Parr 水素化ボトルに移した。10% 希 HCl (10 mL) および PtO_2 (300 mg) をこれに添加し、そしてこの混合物を 18 時間、45 psi で水素化した。触媒をセライトで濾過した。過剰の溶媒を除去し、そして粗製の物質を一晩高減圧ポンプで乾燥して表題化合物を得た。

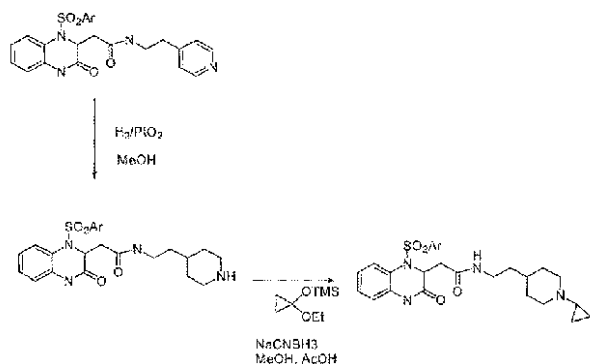
20

【0278】

方法Lに記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0279】

【化79】



30

(方法L)

(N-シクロプロピルピペリジニルエチルアセトアミドの調製のための一般的な手順)

40

[2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(N-シクロプロピルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

工程A：2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド(上記様式で、2-(2-アミノエチル)ピリジン(TCI)を用いて対応するカルボン酸をアミド化して調製した)を、メタノール中の酸化白金(PtO_2)の存在下で水素化して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3,

50

4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを得た。

【0280】

工程B：シアノホウ化水素ナトリウム（1.5mmol）を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-シクロプロピルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド（1mmol）、1-エトキシ-1-トリメチルシロキシシクロプロパン（1mmol）（Aldrich Chemical Company）およびAcOH（1mmol）のMeOH（20mL）中の攪拌溶液に、室温で添加した。室温で攪拌下後に、反応混合物を、18時間還流した。過剰の溶媒を除去し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。水溶液を、CH₂Cl₂（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮した。次いで、得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂-MeOH 95:5）によって精製して、固体として表題化合物を得た。

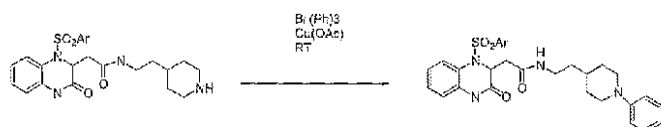
10

【0281】

方法Mに記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0282】

【化80】



20

（方法M）

（N-フェニルピペリジニルエチルアセトアミドの調製のための一般的な手順）

[2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-フェニルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

トリフェニルビスマスジアセテート（Ph₃Bi(OAc)₂（1.2当量）およびCu(OAc)₂（0.12当量）を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド（1mmol）のジクロロメタン中の攪拌溶液に、室温で添加し、そして18時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン（50mL）と水（50mL）との間で分配し、そして2時間攪拌した。有機層を分離し、乾燥し、そして濃縮した。残留物を、（CH₂Cl₂-MeOH 90:10）を使用して、シリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、表題化合物を得た。

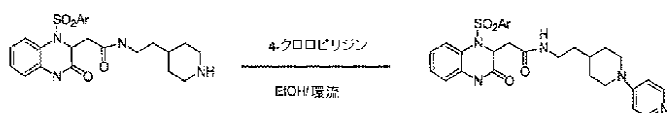
30

【0283】

方法Nに記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0284】

【化81】



40

方法N

（N-ピリジルピペリジニルエチルアセトアミドの調製のための一般的な手順）

[2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-ピリジルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

50

－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔2－（（N－ピリド－4－イル）ピペリジン－4－イル）エト－1－イル〕アセトアミドの調製によって例示される]

2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔2－（ピリジン－4－イル）エト－1－イル〕アセトアミド（0.1 mmol）および4－クロロピリジン（過剰）のEtOH（5 mL）中の溶液を、16時間、110℃で密封管において加熱した。過剰な溶媒を除去し、そして残留物を分取用HPLC（アセトニトリル－水－0.1% TFA）によって精製し、そして表題化合物をTFA塩として単離した。

【0285】

10

（方法O）

（アミノ基からのBoc保護基の除去のための一般的な手順）

Boc－アミン（0.01 mol）の乾燥酢酸エチル（25 mL）中の攪拌溶液に、0℃で、HClガスを15分間バブリングした。反応溶液を、5時間、室温で攪拌し、その後、HCl塩を、濾過によって回収した。HCl塩を、さらなる精製無しで、次の工程で使用した。

【0286】

（方法P）

（アミノ基からのBoc保護基の除去のための一般的な手順）

HClガスを、2時間、室温で、乾燥MeOH（100 mL）中のBocアミノ酸の溶液内にバブリングした。反応溶液を、18時間室温で攪拌し、その後、生成物を、溶媒を除去して回収した。HCl塩を、さらなる精製無しで次の工程で使用した。

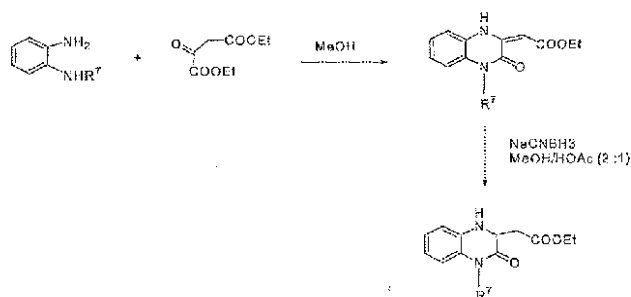
20

【0287】

方法QおよびRに記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0288】

【化82】



30

（方法Q）

（3－オキソ－3，4－ジヒドロ－1－H－キノキサリンの2位におけるビニリデン基の調製のための一般的な手順）

〔2－〔3－オキソ－3，4－ジヒドロ－1－H－キノキサリン－2－イルジン酢酸エチルエステル〕の調製によって例示される〕

40

CH₂Cl₂中のフェレンジアミン（0.1 mmol）（例えば、Aldrichから入手可能）を、室温で、2－ケトグルトン酸ジエチルエステル（0.1 mmol）（Aldrich）のMeOH中の攪拌溶液に添加した。室温で、1時間攪拌した後に、固体生成物を濾過し、そしてCH₂Cl₂で洗浄することによって精製した。形成された生成物を、さらなる精製無しで次の工程で使用した。

【0289】

（方法R）

（ビニリデン基の水素化のための一般的な手順）

〔2－〔2－（R，S）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕－酢酸エチルエステルの調製によって例示される〕

50

シアノホウ化水素ナトリウム (7.95 mmol) を、室温で、アルゴン下で、THF-AcOH (25.5 mL, 2:1) 中の 2-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-イルイリデン酢酸エチルエステル (2.23 mmol) の攪拌溶液に添加した。20 分間の攪拌後、溶媒を減圧下でエバポレートし、粗残留物を水 (200 mL) 中に再懸濁させ、そして CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出するかまたは濾過した。合わせた有機層を、水で洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒をエバポレーションした後、粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: CH₂Cl₂ + MeOH (95:5)) によって精製して、表題化合物を得た。

【0290】

(方法 S)

(対応するカルボン酸からスルホン化キノキサリニルカルボキシアミドを作製するための一般的な手順)

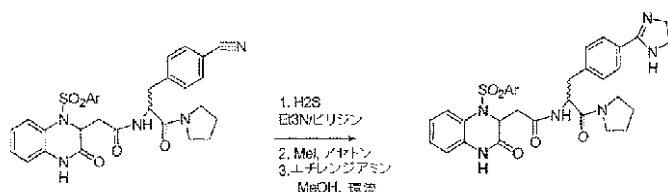
開始カルボン酸 (200 mg; 0.48 mmol) を、N₂ 下で、室温で維持された乾燥 DMF (50 mL) 中に溶解させた。これに、Et₃N (3.0 当量)、HOBt (1.1 当量) および選択したアミン (1.1 当量) を添加した。反応物を -10 °C で約 15 分間攪拌した。次いで、EDCI (1.1 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を、室温まで温め、一晩攪拌した。EtOAc (100 mL) を添加した。有機層を、飽和 NaHCO₃ (3×50 mL); 10% HCl (3×50 mL) およびブライン (6×50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥した。濾過し、溶媒を減圧下で除去した。EtOAc/ヘキサン 1:4 を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によってアミド化生成物を得た。

【0291】

方法 T に記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す:

【0292】

【化 83】



(方法 T)

(シアノフェニル基の 4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イルフェニル基への変換のための一般的な手順)

[2-[2-(R,S)-1-アリールスルホニル]-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(N-ピロリジニルカルボニル)-2-(4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)フェニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

2-[2-(R,S)-1-アリールスルホニル]-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(N-ピロリジニルカルボニル)-2-(4-シアノフェニル)エト-1-イル]アセトアミド (1 g; 1.57 mmol) を、室温で Et₃N/ピリジン (6 mL/60 mL) の溶液内に溶解させた。H₂S を、15 分間室温でバブリングした。次いで、反応混合物をキャップし、そして室温で一晩攪拌した。溶媒混合物を減圧下で除去し、次いで、得られた残留物を、アセトン/ヨードメタン (60 mL:5 mL) の混合物中に溶解した。溶液を 1.5 時間加熱還流し、溶媒を減圧下で除去した。粗製物質を、乾燥 MeOH (15 mL)、Et₃N (1.0 当量; 220 μL) およびエチレンジアミン (1.1 当量; 120 μL) 中に溶解した。この溶液を 2 日間還流した。溶媒を減圧下でエバポレートした。粗製物質を、逆相 HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) による精製に供し、そして得られた生成物を単離した。

10

20

30

40

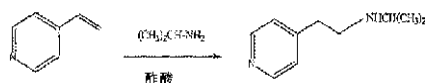
50

【0293】

方法Uに記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0294】

【化84】



(方法U)

(ビニルピリジン基の2-アミノエチルピリジン基への変換のための一般的な手順)

10

[2-(N-イソプロピル)-エト-1-イル-ピリジンの調製によって例示される]

4-ビニルピリジン (1.6 mL; 15 mmol) を、酢酸 (12.5 mmol; 0.72 mL) およびイソプロピルアミン (12.5 mmol; 1.06 mL) 中に溶解した。反応混合物を、6時間環流した。溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた固体に、EtOAc および飽和 NaHCO₃ を添加した。有機層を単離し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。所望の物質を泡状物として単離した。H¹ NMR

【0295】

【化85】

(CDCl₃) δ = 8.4 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.65 (m, 3H); 0.99 (d, 6H).

C¹³ NMR (CDCl₃) 149.87; 149.54; 149.09; 123.93; 48.19; 47.20; 35.56; 22.43.

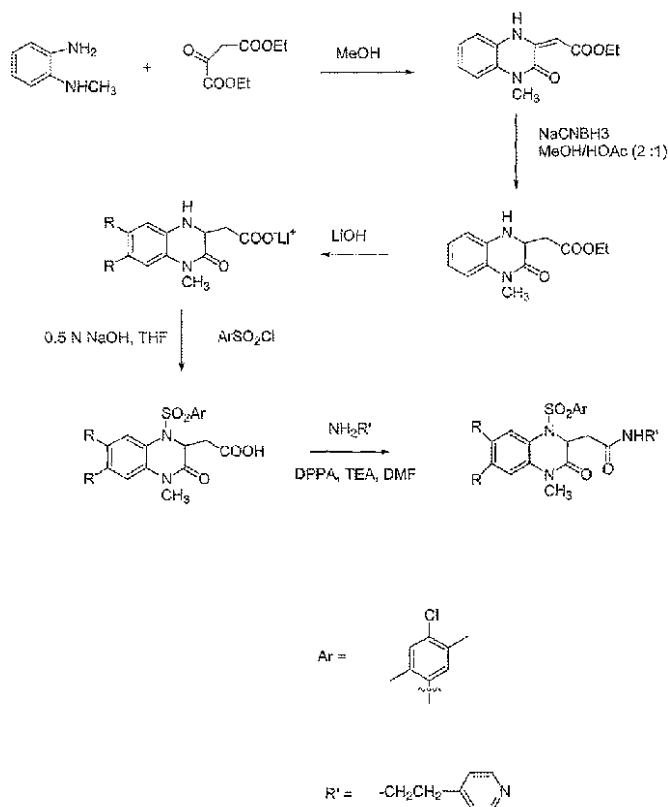
20

MS (ES) m/e (API-ES) = 165 (M+H).

方法Vに示されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0296】

【化86】



30

40

(方法V)

(N-メチル-N-(2-ピリド-4-イル-エチル)アセトアミドの調製のための一般的な手順)

50

[2-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチル-ベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチル-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アセトアミドの調製によって例示される]

工程A: 4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-イリデン-酢酸エチルエステルの調製

MeOH (50 mL) 中のN-メチル-1,2-フェニレンジアミン (6.1 g, 4.99 mmol) の溶液に、オキサリ酢酸ジエチルエステル (9.9 g, 5.26 mmol) を一部ずつ添加した。次いで、この混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、そして少量のメタノールで洗浄し、純粋な生成物として淡い茶色の固体を得た。

10

【0297】

【化87】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 11.1 (bs, 1H), 7.45-

7.42 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.14 (q, J =9.0

Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.23 (t, J =9.0 Hz, 3H); HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$)

(シロトカラム): R_t =3.91分。

工程B: 4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル-酢酸エチルエステルの調製

4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-イリデン-酢酸エチルエステル (1.1 g, 4.47 mmol) を、室温で、25 mL の MeOH/HOAc (2:1) 中に懸濁させ、そしてシアノホウ化水素ナトリウムを、滴下した (281 mg, 4.47 mmol)。この混合物は、5分後に透明になり、これを連続的に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗残留物を水 (50 mL) と混合し、そして EtOAc (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を除去した後、淡い茶色の油状物を所望の純粋生成物として得た:

20

【0298】

【化88】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 6.97-6.94 (m, 3H), 6.74 (d, J =9.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J =3.0,

9.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J =9.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.11 (dd, J =3.0, 18.0 Hz, 1H),

2.68 (dd, J =9.0, 19.0 Hz, 1H), 1.28 (t, J =9.0 Hz, 3H)。

30

工程C: リチウム [(4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル)]-アセテートの調製

4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル-酢酸エチルエステル (1.05 g, 4.23 mmol) を、混合溶媒 THF/H₂O (1:1, 39 mL) 中に溶解し、そして氷浴中で0℃に冷却した。次いで、水酸化リチウム一水和物 (174 mg, 4.15 mmol) を添加し、そして得られた混合物を、0℃で6時間攪拌した (TLCによってモニターした)。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を EtOAc で粉砕して、表題化合物を灰色固体として得た:

40

【0299】

【化89】

^1H

NMR (D_2O) δ = 7.03-6.79 (m, 4H), 4.06 (dd, 1H, J =4.5, 9.6 Hz), 3.21 (s, 3H),

2.48 (dd, 1H, J =9.3, 15.6 Hz), 2.33 (dd, 1H, J =4.5, 15.6 Hz)。

工程D: 1-[(4-クロロ-2,5-ジメチル-ベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸のリチウム (4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2

50

ーイル)ーアセテートおよび4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリド(Lancaster)を、上記方法Hを使用して反応させて、この工程のために表題化合物を提供した。

【0300】

【化90】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28 (d, J =1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J =3.9, 10.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (dd, J =10.5, 15.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H).

工程E: 2-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)-アセトアミドの調製

1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸および4-(2-アミノエト-1-イル)ピリジン(TCI)を方法Iを使用してカップリングして、希望の物質を得た。

【0301】

【化91】

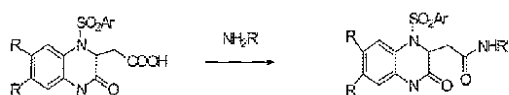
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ =

8.52-8.50 (m, 2H), 8.04 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J =8.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J =4.8, 8.7 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.00 (s, 3H); HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA) (シークラム); R_t =3.71 分。

以下の方法W~Zに記載した手順を以下の一般的な反応スキームに示す。この反応スキームが単に適切なアミンを用いたカルボキシル基のアミド化を説明すること、および各方法において使用される特定の条件が、その方法の詳細を説明するために変更されることが留意される。第1級アミンが以下に示されるものの、第2級アミンもまた使用され得ることがさらに留意される。

【0302】

【化92】



(方法W)

(カルボン酸をアミド化するための一般的な手順)

バイアル内に、0.22 mgのアミンまたはアミン塩酸塩を入れた。次いで、溶液を2.45 gの酸(5.99 mol)、0.90 gの1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、および2.5 mLのトリエチルアミンを十分なジメチルアセトアミド中に溶解させて合計30 mLの容量にすることによって調製した。アミンを1.0 mLのこの溶液で処理し、そして手短に攪拌し、次いで、1.0 mLの0.26 Mの、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドのジメチルアセトアミド溶液で処理した。この混合物を24時間攪拌し、次いで、3 mLのジメチルアセトアミドで希釈し、そして2.5 mLのBiorad AG 50W-8X強酸イオン交換樹脂および2.5 mLのAmerlite MP-3混合床イオン交換で処理し、減圧下でエバポレートした。次いで、生成物をジエチルエーテル中に溶解するか、または酢酸エチル中に溶解し、そしてヘキサンを添加することによって沈殿させ、そして濾過によって収集し、そして空気の気流中で乾燥させた。

10

20

30

40

50

【0303】

(方法X)

(カルボン酸をアミド化するための一般的な手順)

10 mLの乾燥DMF中の5.5 mmolのHOBtを、ピペットを介して、室温で、0.5 mmol/mLでDMF中に溶解されたカルボン酸化合物(10 mL)に添加した。この溶液に、DMF(5.5 mmol)中のDCC(5 mL)およびDIEA(15 mmol, 1.62 mL)を添加し、そしてこの溶液を30分間攪拌した。

【0304】

上記の1 mLのカップリングカクテルを、0.5 mmolの選択された α アミノエステルまたは α アミノアミドに添加した。この反応物を室温で3時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。残留物を1 mLのEtOAc中に溶解し、そして0.5 N NaOH(3回)で、次いで、0.5 N HCl(3回)、および水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で除去した。

10

【0305】

(方法Y)

(カルボン酸をアミド化するための一般的な手順)

DMF中の α アミノアミドまたは α アミノエステル(200 μ L中、0.25 mmol)に、DMF中の1-[(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸(200 μ L中の0.25 mmol)、続いてEDC遊離アミン(0.275 mmol)およびPS-DIEA(150 mg)を添加した。反応物を穏やかに室温で一晩攪拌した。

20

【0306】

固体を濾過によって除去し、そして3 mLの水を添加した。沈殿物を碎き、そして濾過によって集め、再び水で洗浄した。残留物を高減圧で乾燥した。

【0307】

(方法Z)

(カルボン酸をアミド化するための一般的な手順)

DMF中の1-[(4-クロロ-2,5-ジメチル-ベンゼンスルホニル)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸のストック溶液(0.25 mmol/mL)を調製した。

30

【0308】

α アミノ酸またはアミドの各溶液(0.25 mmol/mL)に、1 mLの上記ストック溶液を添加した。これに、5 mLのDMF、35 mgのPS-DIEA(2当量)およびPS-DCC(530 mg、2当量)を添加した。反応容器を一晩150 rpmで浸透させた。その後、各反応系を濾過して、固体を除いた。1 N HCl(1 mL)を、各濾液に添加し、そして溶液を減圧下でエバポレートした。残留物を収集し、そして分析した。

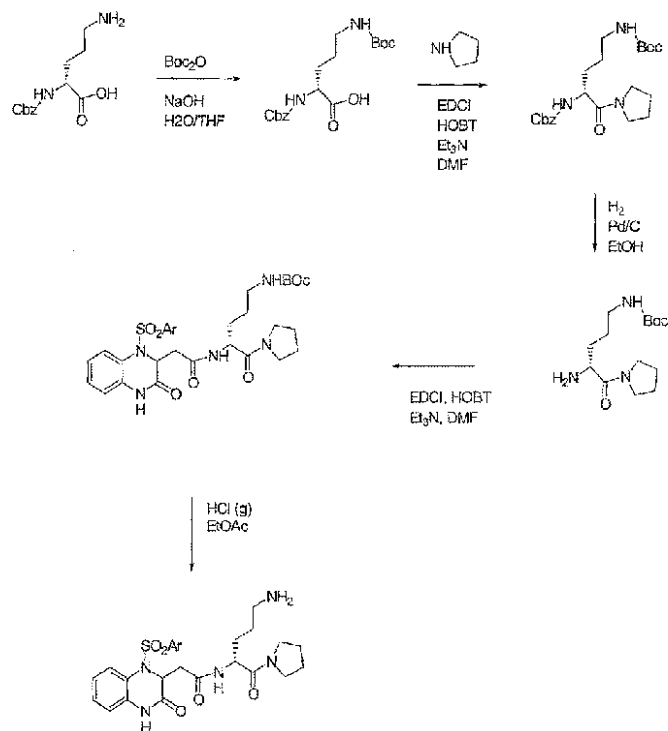
【0309】

方法A'およびB'に記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0310】

40

【化 9 3】



10

20

(方法 A ')

(B O C 保護アミンを形成するための一般的な手順)

[α-C b z-γ-B o c-リジンの調製によって例示される]

C b z 保護 D-リジン (5 g、0.016 mol) (S i g m a) を、H₂O および T H F (500 mL, 1:1) 中に溶解した。これに、最初に N a O H (2 当量)、続いて、ジ-tert-ブチルジカルボネート (0.016 mol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、E t O A c (100 mL) を添加し、そして水層をかたわらにおいた。次いで、水層を 1 N H C l を用いて pH 2~3 に酸性化し、次いで、E t O A c (100 mL, 2×) で抽出した。抽出した層を合わせ、ブライン (100 mL, 2×) で洗浄し、そして N a₂ S O₄ で乾燥させた。減圧下で溶媒をエバポレーションし、所望の物質を良好な収率で単離し、そしてさらなる精製無しで次の工程に使用した。

30

【0311】

C b z および B o c 保護リジンのカルボン酸を、次いで、上記方法 S に記載される様式でピロリジンでアミド化して、1-(R)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1-カルボベンジルオキシアミノ-4-ブトキシカルボニル-アミノブタンを提供した。

【0312】

(方法 B ')

(C B Z 保護アミンから C B Z 基を除去するための一般的な手順)

[1-(R)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1-アミノ-4-ブトキシカルボニル-アミノブタンの調製によって例示される]

1-(R)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1-カルボベンジルオキシアミノ-4-ブトキシカルボニル-アミノブタン (1.5 g, 3.6 mmol) を、E t O H (30 mL) 中に溶解し、次いで、P a r r 水素化ボトルに移した。10% P d/C を添加し (100 mg)、そしてこの混合物を 50 p s i で 2 時間水素化した。この反応混合物をセライトを通して濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレートして、表題化合物を得た。

40

【0313】

次いで、1-(R)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1-アミノ-4-ブ

50

トキシカルボニルアミノブタンを、2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸と、上記方法 S に記載される様式で反応させて、生じるアミド 2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-ピロリジン-1-イルカルボニル-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]アセトアミドを提供し得る。上記方法 P において提供される様式で *t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基を除去して、2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-ピロリジン-1-イルカルボニル-4-アミノブチル]アセトアミドを提供する。

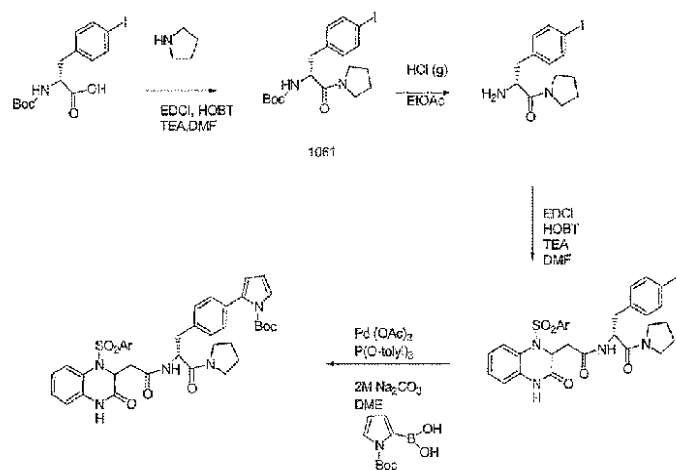
【0314】

10

方法 C' に記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0315】

【化94】



20

(方法 C')

(フェニル基にヘテロアリール置換基を形成するための一般的な手順)

[2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(1-(R)-1-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(4-(N-*t*-ブトキシカルボニルピロール-2-イル)フェニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

30

(D)-N-*t*-ブトキシカルボニル-p-ヨードフェニルアラニンを、上記の様式で、市販の p-ヨードフェニルアラニン (Aldrich) を Boc 保護することによって調製し得る。次いで、この化合物を、上記方法 S に記載される様式でピロリジンと反応させることによってアミド化し、1-(R)-[1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)]エタンを提供し、このアミノ酸誘導体を時々、本明細書中において、化合物 1061 と呼ぶ。

【0316】

40

Boc 保護基の除去および 2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸とのカップリング (上記方法 O および S に記載される様式で) によって、2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(R)-[1-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル]アセトアミドを得た。

【0317】

2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(R)-[1-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル]アセトアミド (250 mg、0.34

50

mmol) を、窒素下で、乾燥 DME (6 mL) 中に溶解した。これに、Pd(OAc)₂ (0.1 当量)、P(O-トリル)₃ (0.1 当量)、2M Na₂CO₃ (1.7 mL) および 1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸 (2 当量) (Frontier Scientific) を添加した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして EtOAc (20 mL) を添加した。有機層を H₂O (10 mL、2×)、ブライン (10 mL、1×) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、溶媒を減圧下で除去し、そして表題化合物を、EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、続いて、EtOAc で溶出する分取用プレート (シリカゲル) で精製した。

【0318】

10

必要に応じて、次いで、Boc 保護基を、上記方法 O によって除去して、2-(R, S)-1-[(アリールスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(1-(R)-1-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(4-ピロール-2-イル)フェニル)エト-1-イル)アセトアミドを提供し得る。

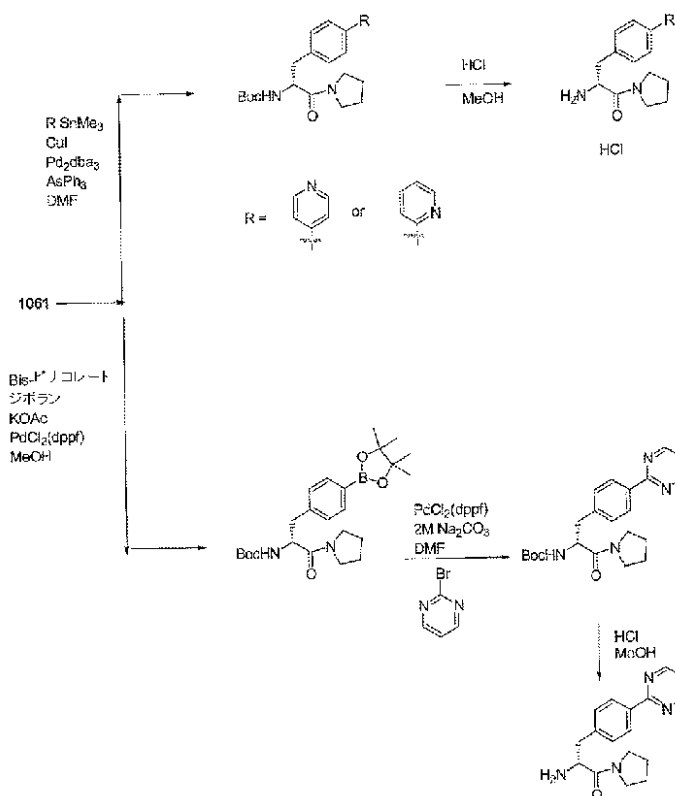
【0319】

方法 D' および E' に記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0320】

【化95】

20



30

40

(方法 D')

(フェニル基に 2-または 4-ピリジル置換基を形成するための一般的な手順)

[1-[(R)-1-ピロリジン-1-イルカルボニル-1-アミノ-2-(4-(2-または 4-ピリジニル)フェニル)エタン]の調製によって例示される]

1-(R)-[1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-(4-ヨードフェニル)]エタン (化合物 1061) (300 mg、0.68 mmol) を、乾燥 DMF (10 mL) 中の CuI (8% mol) とともに 50 mL 丸底フラスコに添加した。得られた溶液を 2~3 分間窒素下でフラッシュした。Pd₂dba₃ (2% mol) (Aldrich) および AsPh₃ (16% mol) (Al

50

d r i c h) を小さいバイアル中で一緒に秤量し、これに 1 m L の D M F を添加した。この溶液を、反応混合物に添加し、そしてこれをさらに 2 ~ 3 分間、窒素下でフラッシュした。油浴を 6 0 ° C に加熱し、そして反応混合物を、これに浸し、そして熱的に平衡化させた。次いで、市販のピリジルスタナン (1. 1 5 当量) (F r o n t i e r) を、1 m L の D M F が添加された小さいバイアル中で秤量し、次いで、先の反応混合物に添加し、そして 6 0 ° C で 6 時間加熱した。この溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を E t O A c (3 0 m L) 中に溶解した。有機層をブライン (1 0 m L、2 ×) で洗浄し、そして M g S O₄ で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒のエバポレーションによって、粗製物質を、E t O A c - ヘキサン 3 : 2 を用いて溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製して、1 - [(R) - 1 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (2 - または 4 - ピリジニル) フェニル)] エタンを良好な収率で得た。

10

【0321】

上記方法で H C l / メタノールを用いて B o c 保護基を引き続いて除去して、表題化合物を H C l 塩として得た。

【0322】

(方法 E ')

(フェニル基での 2 - ピリジニル置換基を形成するための一般的な手順)

[1 - [(R) - 1 - ピロリジン - 1 - イルカルボニル - 1 - アミノ - 2 - (4 - (2 - ピリミジニル) フェニル)] エタンの調製によって例示される]

20

1 - (R) - [1 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル)] エタン (化合物 1 0 6 1) (1 0 0 m g、0. 2 2 m m o l) を、乾燥 M e O H (5 m L) 中に溶解し、これに、K O A c (1. 5 当量) およびビス - ピナコレートジボロン (1. 1 当量) (A l d r i c h) を添加し、この混合物を、5 分間窒素下でフラッシュした。次いで、触媒、P d C l₂ (d p p f) (0. 0 3 当量) (A l d r i c h) を、添加し、そして反応物を 6 0 ° C で一晩加熱した。この反応混合物を、セライトで濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、残留物を、D M F (1 m L) 中のプロモピリミジン (3 当量) (A l d r i c h)、N a₂ C O₃ (5 当量、0. 5 5 m L) および P d C l₂ (d p p f) (0. 0 3 当量) で処理し、そして 8 0 ° C で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製残留物をカラムクロマトグラフ

30

【0323】

上記の様式で H C l / メタンを用いて B o c 保護基を引き続いて除去して、表題化合物の H C l 塩を得る。

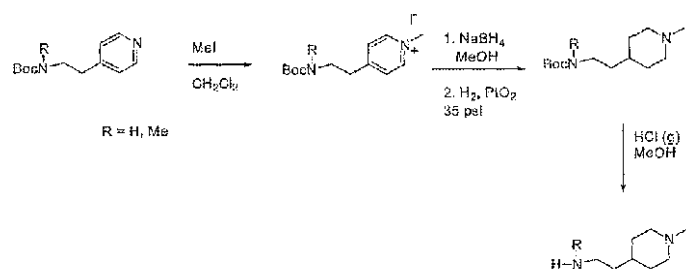
【0324】

方法 F ' および G ' に記載されるプロセスを、以下の反応スキームに示す。

【0325】

【化 9 6】

40



(方法 F ')

(1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - N - アルキルピリジン誘導体の調製のための一般手

50

順)

Boc 保護 2-アミノエチルピリジン (またはその N-メチルアナログ) (120 mg、0.18 mmol) を、MeOH/CH₂Cl₂ (2:1) に溶解して、2.5 M の溶液を作製した。これに、MeI (4 当量) を添加し、そしてこの混合物を密閉管中で 3.5 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そして得られた粗混合物を、精製および/または単離することなく、直接方法 G' で使用した。

【0326】

(方法 G')

(ピリジウム塩の還元/水素化のための一般手順)

上で生成したメチルピリジニウムヨウ化物塩 (60 mg、0.083 mmol) を、乾燥 MeOH (4 mL) に溶解し、その得られた混合物を 0 °C まで冷却した。過剰の NaBH₄ を添加し、そしてこの粗混合物を 30 分間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして生成物に水 (5~10 mL) を添加し、そして 10 分間超音波処理した。濾過し、その溶媒をエバポレートして、Boc 保護 2-アミノエチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを好収率で得た。

【0327】

所望の場合、この Boc 保護 2-アミノエチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン中の残存する不飽和結合を、約 35 psi で維持した水素/PtO₂ で水素化し得る。

【0328】

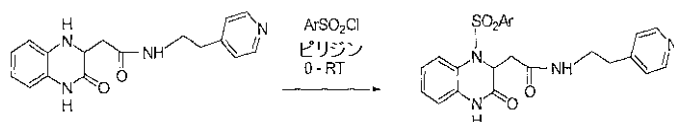
次いで、飽和化合物または不飽和化合物の Boc 保護基を、従来の方法 (例えば、HCl/メタノール) により除去し得る。

【0329】

方法 H' に記載されるプロセスは、以下の反応スキームで示される:

【0330】

【化97】



30

(方法 H')

(異なるアリールスルホニル基のライブラリーを調製するための一般手順)

1 mL のピリジンに溶解した 0.33 mmol の 2-(R, S)-[3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、0 °C で、提案されたライブラリーセット中の 1.5 mL のピリジンに溶解した 0.50 mmol の別個の塩化スルホニルのそれぞれに、添加した。全ての反応物を、1 ドラムの反応バイアル中で調製し、そして J-Kem Orbit Shaker 上に配置した。次いで、この反応物を室温にし、そして 1.6 時間静置させた。その後、各生成物混合物についての LC-MS 分析を、Agilent 1050 シリーズの HPLC (Thermo-Finnigan Mass Spectrometer に連結、Phenomenex 50×2.00 mm、5 ミクロンカラムを使用して、0.05 % の TFA で 5~100 % の CH₃CN:H₂O 勾配を 6 分間使用する) を用いて完了した。生成物を、Varian Pro Star Preparative HPLC (Phenomenex 60×21.20 mm、50 ミクロンカラムで、0.1 % の TFA で 10~100 % の CH₃CN:H₂O 勾配を 17 分間使用する) によって精製した。

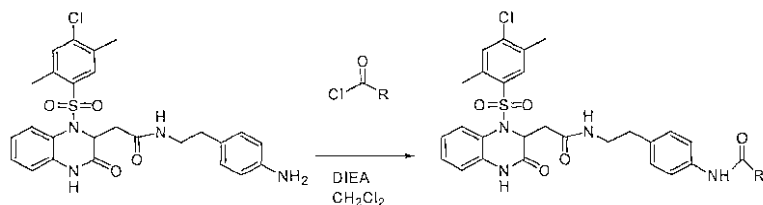
40

【0331】

方法 I' に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す:

【0332】

【化 9 8】



(方法 I ')

(ライブラリ様式でアニリンのアミノ基をアミド基に変換するための一般手順)

[2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-RC(O)NH-)フェニル)エト-1-イル]アセトアミドのライブラリ調製によって例示される]

2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノ)フェニル)エト-1-イル]アセトアミド (20.0 mg、0.038 mmol) を、ジオキサン (600 μ L) に溶解し、そして P S-D I E A (31.0 mg、0.0114 mmol) で処理した。室温で 15 分間振盪した後、それぞれ個々の酸クロリド (RC(O)Cl) (0.038 mmol) を添加した。数例において、カルボン酸からの酸クロリドの生成が、このアシル化工程の前に必要であった。この変換を、酸 (0.076 mmol) を CH₂Cl₂ (500 μ L) に溶解し、塩化オキサリル (9.0 μ L) + 触媒量の DMF を添加し、そして室温で 3 時間振盪することによって、達成した。次いで、溶媒を減圧により除去し、THF (500 μ L) を添加し、そして同じ手段により除去して、過剰の塩化オキサリルの完全な除去を確実にした。次いで、この単離した酸クロリドを、さらに特徴付けることなく、アシル化手順に使用した。

【0333】

各酸クロリドを別個の反応容器 (2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノ)フェニル)エト-1-イル]アセトアミドを含む) に添加した後、この反応混合物を、室温で 18 時間攪拌 (振盪) した。アシル化の確認および生成物の純度を、LC-MS によって決定した。これらの反応物の一部は、不完全な変換を示し、従って、さらなる酸クロリド (0.038 mmol) および Et₃N (100 μ L) を添加した。次いで、これらの反応物を、50 °C で 4 時間振盪し、その後室温で 8 時間振盪した。濾過によって樹脂を取り出し、そしてこれらのサンプルを、分取用 HPLC (Phenomenex 60 $\times$ 21.20 mm、50 ミクロンカラム; 0.1% の TFA で 0 ~ 100% の CH₃CN : H₂O の勾配を 16 分間使用する) によって精製した。各単離された生成物の純度は、LS-MS によって確認した。

【0334】

方法 J ' に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0335】

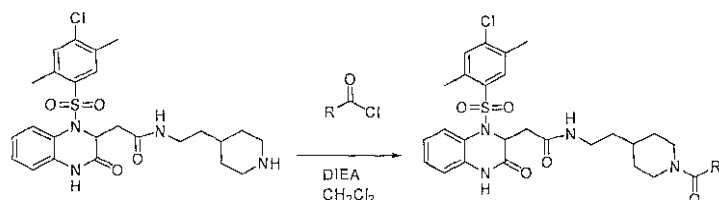
10

20

30

40

【化 9 9】



(方法 J ')

(ライブラリ様式でピペリシンのアミノ窒素をアミドに変換するための一般手順)

[2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(1-RC(O)-ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドのライブラリの調製によって例示される]

別個のバイアル中で、2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド (25.0 mg、0.04825 mmol) を CH_2Cl_2 (600 μL) に溶解し、そして P S - D I E A (39.4 mg、0.0145 mmol) で処理した。それぞれのバイアルを室温で 15 分間攪拌した後、各それぞれの酸クロリド (0.0531 mmol) を、別個のバイアルに添加した。上記の方法 I ' に記載のアシル化と同様に、数例において、このアシル化の前にカルボン酸からの変換を必要とする酸クロリドが存在した。この変換を、上記方法 I ' に記載のアシル化で示されるようにして、完了した。

【0336】

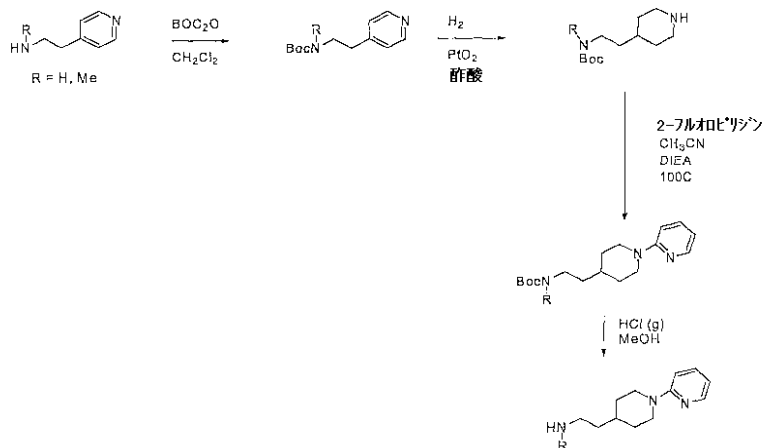
酸クロリドの添加の後、これらの反応物を室温で 18 時間振盪した。アシル化の確認および純度の決定を、LC-MS によって分析した。ライブラリーの一部が不完全な変換を示し、従って、追加の酸クロリド (0.0531 mmol) および TEA (20 μL) を添加した。これらの反応物を、70 °C で 4 時間振盪し、追加の CH_2Cl_2 を必要に応じて添加し、その後、さらに 18 時間室温で振盪した。濾過によって樹脂を取り出し、そしてこのサンプルを、分取用 HPLC (Phenomenex 60 × 21.20 mm、50 ミクロンカラム; 0.1% の TFA で 0 ~ 100% の $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ の 16 分の勾配を使用する) によって精製した。各単離された生成物の純度を、LC-MS によって確認した。

【0337】

方法 K ' に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0338】

【化 1 0 0】



10

(方法 K')

(N-(ピリド-2-イル)ピペリジン化合物を調製するための一般手順)

[2-[1-(ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミンの調製によって例示される]

工程 A: N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピリド-2-イル)エチルアミン 4-アミノエチルピリジン (5.0 g、40 mmol) およびジ-tert-ブチルジカルボネート (8.9 g、40 mmol) を、 CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピリド-2-イル)エチルアミンを赤みをおびた液体として得た (9.1 g、100%)。

20

【0339】

工程 B: N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンの合成

工程 A の生成物を、 HOAc (30 mL) 中で PtO_2 (640 mg) と混合し、そして水素化を Parr 装置を用いて、58 psi で一晩行った。触媒を除去し、そして溶媒を減圧下でエバポレートして、N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンを暗色液体として得た。

30

【0340】

工程 C: N-tert-ブトキシカルボニル 2-[1-(ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミンの合成

CH_3CN (29 mL) 中の N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミン (8.1 g) および DIEA (14.1 mL) の溶液に、2-フルオロピリジン (3.5 mL) を添加し、して得られた混合物を密閉管中で 100°C で 3 日間加熱した。溶媒を除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) で精製して、3.9 g の N-tert-ブトキシカルボニル 2-[1-(ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミンを得た。

40

【0341】

【化 1 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.16$ (dd, $J=1.8$,

5.0 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=5.0$, 7.2, 1H),

4.58 (bs, 1H), 4.23 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.15 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.76 (dt, $J=2.7$,

12.6 Hz, 2H), 1.75 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.55-1.35 (m, 11H), 1.28-1.15 (m, 3H);

MS (ES) m/z : m/z (EI^+) 306 (M^+);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム) $R_t=2.27$ 分 .

50

工程 D：2-[1-(ピリド-2-イル) ピペリジン-4-イル] エチルアミンの合成
EtOAc (15 mL) 中の N-tert-ブトキシカルボニル 2-[1-(ピリド-2-イル) ピペリジン-4-イル] エチルアミン (3.9 g) の溶液に、HCl (g) を 15 分間バブリングした。次いで、この懸濁液を、陽圧 (N₂) 下で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、2-[1-(ピリド-2-イル) ピペリジン-4-イル] エチルアミン (純粋) を塩酸塩 (白色固体) として得た (3.4 g、98%)。

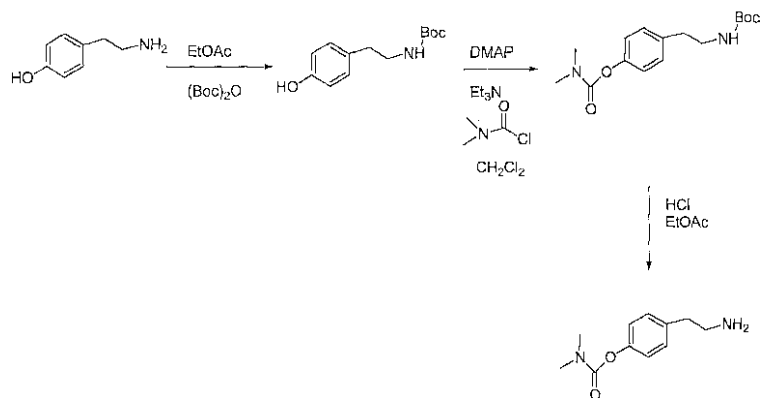
【0342】

方法 L' に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0343】

【化102】

10



20

(方法 L')

(カルバモイルオキシ置換フェニルエチルアミン化合物の調製のための一般手順)

[2-[4-(N', N'-ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]エチルアミンの調製によって例示される]

工程 A：N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンの合成

2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンのアミン基を、上記方法 K' に記載の様式で、Boc 保護基で保護して、N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを得た。

30

【0344】

工程 B：N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-[4-(N', N'-ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]エチルアミンの合成

N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (2.53 g、10.7 mmol)、Et₃N (2.96 mL、2 当量)、触媒量の DMAP (131 mg) およびジメチルカルバミルクロリド (2.0 mL、2 当量) を、CH₂Cl₂ 中、0 °C で混合した。この得られた混合物を一晩攪拌した。EtOAc を添加して、この反応混合物を希釈し、次いで、1 N HCl、飽和 Na₂CO₃ およびブラインで洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、純粋な tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-[4-(N', N'-ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]エチルアミンを無色の固体として得た。

40

【0345】

工程 C：2-[4-(N', N'-ジメチルアミノカルボニル-オキシ)フェニル]エチルアミンの合成

tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-[4-(N', N'-ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]エチルアミン上の Boc 保護基を、方法 K' の工程 D に記載の様式と類似の様式で除去して、表題化合物を白色固体として得、そしてこの化合物を、「このまま」次の工程で使用した。

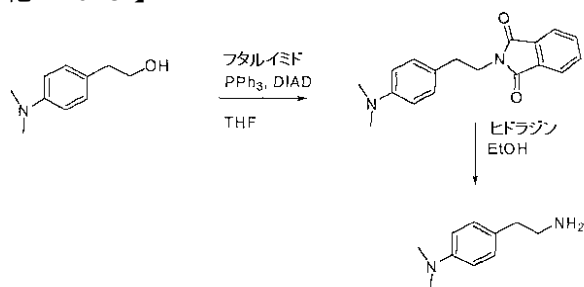
50

【0346】

方法M'に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0347】

【化103】



10

(方法M')

(2-[4-(N,N-ジメチルアミノフェニル)]エタノールを2-[4-(N',N'-ジメチルアミノフェニル)]エチルアミンに変換するための一般手順)

工程A：2-[2-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

2-[4-(N,N-ジメチルアミノフェニル)]エタノール(2.05g、17.4mmol)、フタルイミド(2.19g、14.9mmol)およびPPh₃(3.93g、14.9mmol)(Aldrich)を、0℃に維持された100mLのTHF中で混合した。次いで、この混合物を、滴下したDIAD(2.68mL)(Aldrich)で処理した。一晩攪拌した後、この溶媒を減圧下で除去して、淡黄色の固体を得た。この固体を、EtOAcで3回粉碎した。合わせたEtOAc層を気体HClで処理して、生成物を沈殿させ、所望の生成物を濾過によって単離した。

20

【0348】

工程B：2-[4-(N',N'-ジメチルアミノフェニル)]エチルアミンの合成

エタノール中の2-[2-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン(606mg、1.84mmol)およびヒドラジン水和物(30%、0.64mL)を、65℃で5時間加熱した。沈殿物を濾過によって除去した。この濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。この生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

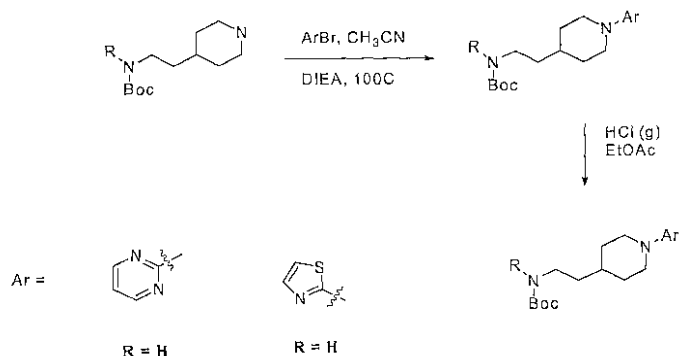
30

【0349】

方法N'に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0350】

【化104】



40

(方法N')

(2-[(1-ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-エチルアミンの調製のための一般手順)

50

工程 A：N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-〔1-（ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンの合成

アセトニトリル（5 mL）中の N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-（ピペリジン-4-イル）-エチルアミン（上記方法 K' で調製）、DIEA（0.75 mL）および 2-ブロモピリミジン（204 mg）（Aldrich）を、一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、そして暗色の液体をカラムクロマトグラフィー（1：1 の EtOAc / ヘキサンで溶出）にかけて、N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-〔1-（ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンを短黄色の油状物として得た。

【0351】

【化105】

10

¹H NMR (CDCl₃) δ = 8.21 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.36 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J=13.8 Hz, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.76 (dt, J=2.7, 13.2 Hz, 1H), 1.69 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.57-1.30 (m, 11H), 1.20-1.03 (m, 3H);

MS: m/z (EI⁺) 307 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シークラム) R_t=2.63 分

工程 B：2-〔（1-ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル 2-〔1-（ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミン上の Boc 保護基を、方法 K' の工程 D を使用して除去して、表題化合物を得た。

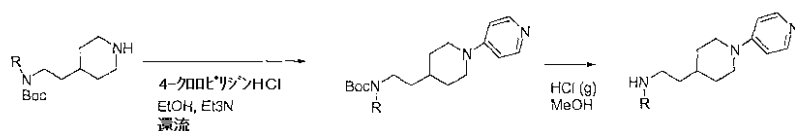
20

【0352】

方法 O' に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0353】

【化106】



30

（方法 O'）

（N-（ピリド-4-イル）ピペリジン化合物の調製のための一般手順）

工程 A：N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-〔1-（ピリド-4-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンの合成

N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-（ピペリジン-4-イル）-エチルアミン（上記方法 K' で調製）（14.4 g、50 mmol）、4-クロロピリジン HCl（1.0 当量、8.0 g）、TEA（2.2 当量）をエタノール中で混合し、そして一晩還流し続けた。所望の化合物である、N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-〔1-（ピリド-4-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンを、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc で溶出）により単離して、次の工程に用いた。

40

【0354】

工程 B：2-〔1-（ピリド-4-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミンの合成

次いで、N-tert-ブトキシカルボニルオキシ 2-〔1-（ピリド-4-イル）ピペリジン-4-イル〕-エチルアミン上の Boc 保護基を、方法 K' の工程 D を使用して除去して、表題化合物を得た。

【0355】

方法 P' は、方法 F' および G' と同じである。以下の実施例で方法 P' を参照する任意の反応は、方法 F' または G' によって達成され得る。

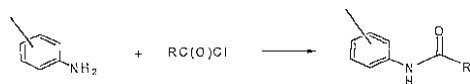
50

【0356】

方法Q'に記載のプロセスを以下の反応スキームに示す：

【0357】

【化107】



(方法Q')

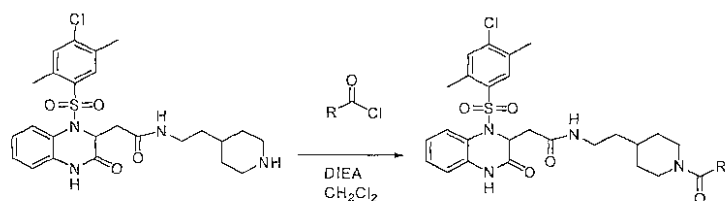
乾燥ピリジン (5 mL) 中の出発アニリン (100 mg、0.19 mmol) の溶液に、無水酢酸 (20 μL) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水 (3 mL) をこの混合物に添加して、生成物をこの溶液から沈殿させた。 10

【0358】

方法R'に記載のプロセスを、以下の反応スキームに示す：

【0359】

【化108】



20

(方法R')

(ピペリジンのアミノ窒素をアミドに変換するための一般手順)

[2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(1-RC(O)-ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製によって例示される]

2-(R, S)-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (25.0 mg、0.04825 mmol) を、CH₂Cl₂ (600 μL) に溶解し、そしてDIEA (2.0当量) で処理した。室温で15分間奮闘した後、各それぞれの酸クロリド (0.0531 mmol) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。セライトで濾過した後、粗物質をCHCl₃ : MeOH 9 : 1で溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製した。 30

【0360】

(方法S')

(カルボン酸をアミド化するための一般手順)

乾燥ピリジン (5 mL) 中のカルボン酸 (916 mg) の溶液に、-20℃で、ピリジン (5 mL) 中のアミン塩酸塩片 (280 mg) を添加し、次いで、POCl₃ (0.11 mL) を添加した。この混合物をこの温度で1.5時間攪拌した。次いで、この反応物を氷でクエンチした。この混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。この有機溶媒を濃縮して、粗生成物を得、これをEtOAc/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) 系で精製して、所望の純粋な生成物を得た。 40

【0361】

(方法T')

(ビニルピリジン基を2-アミノエチルピリジン基に変換するための一般手順)

[2-N-エチル-エト-1-イル-ピリジンの調製によって例示される]

4-ビニルピリジン (1.6 mL, 15 mmol) を、酢酸 (12.5 mmol、0. 50

7.2 mL) およびエチルアミン (12.5 mmol) に溶解した。この反応混合物を6時間還流した。溶媒を減圧下でエバポレートした。固体をエバポレートした。EtOAc および飽和 NaHCO₃ を添加した。有機層を単離し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。所望の物質を泡状物として単離した。

【0362】

【化109】

¹H (CDCl₃) 8.5 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 1.1 (m, 3H).

(方法U')

(カルボン酸をアミド化するための一般手順)

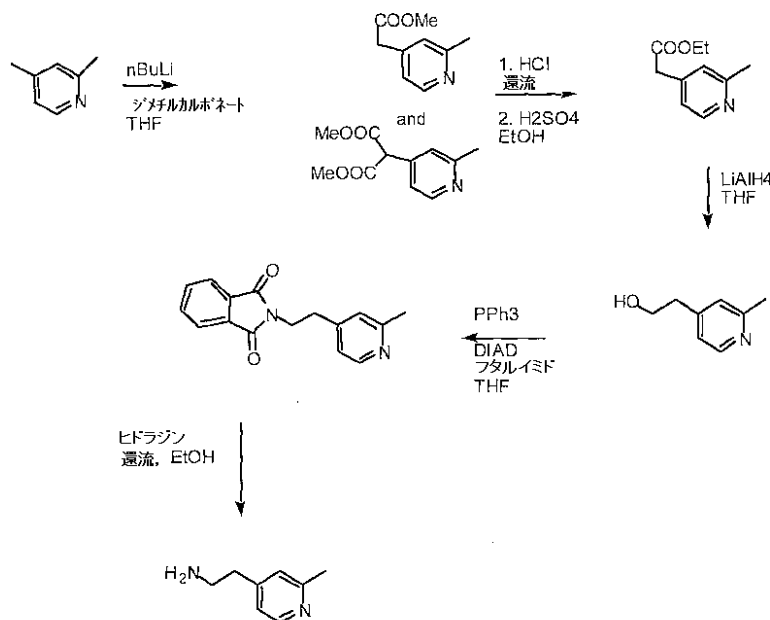
5 mL のアセトニトリルと溶解性のために加えられる少量の DMF 中の、アミンの塩酸塩またはトリフルオロ酢酸塩、R, S-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸およびトリエチルアミン (3.0 当量) の混合物を、HATU (1.0 当量) で処理した。得られた均一な溶液を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、そしてクロロホルムとイソプロパノールの混合物 (3:1) で希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、減圧下で乾燥し、そして濃縮した。残渣を HPLC で精製して、表題化合物を得た。

【0363】

方法V' に記載のプロセスを以下のスキームに示す：

【0364】

【化110】



(方法V')

(2-(2-メチルピリジン-2-イル)エチルアミンの調製)

工程A：(2-メチルピリジン-4-イル)-酢酸メチルエステル (およびビス付加体) の合成

30 mL の THF 中のジイソプロピルアミン (7.52 mL, 53.66 mmol) の溶液を、-78 °C まで冷却し、ヘキサン中 2.5 M の n-ブチルリチウムの溶液 (21.46 mL, 53.66 mmol) をゆっくりと添加した。この溶液を室温まで加温し、そして 5 mL の THF 中の 2,4-ジメチルピリジン (5.39 mL, 46.66 mmol) を滴下した。

10

20

30

40

50

【0365】

この反応物を室温で4時間攪拌し、次いで滴下漏斗で、30 mLのTHF中のジメチルカーボネート(3.93 mL, 46.66 mmol)の室温の溶液に移した。この得られた溶液を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。この混合物を、酢酸エチルで数回抽出し、そして合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ヘキサン/酢酸エチル勾配(20~60%)を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、2.29 gの表題化合物を粘性の油状物として得た。MS(ES): m/e (EI*) 166.1 [M+H]。

【0366】

工程B: (2-メチル-ピリジン-4-イル)-酢酸エチルエステルの合成

(2-メチル-ピリジン-4-イル)-酢酸エチルエステルとビス付加体(20 g)の混合物を、濃塩酸に溶解し、1時間過熱還流した。この溶液を冷却し、トルエンで希釈し、そして減圧下で濃縮して、粗製の酸を得た。この酸をエタノールに溶解し、触媒量の硫酸で処理し、そして3時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、そして飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。この混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、14 gの表題化合物を粗製の油状物として得た。MS(ES): m/e (EI*) 180.1 [M+H]。

【0367】

工程C: 2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノールの合成

100 mLのTHF中の(2-メチル-ピリジン-4-イル)-酢酸エチルエステル(3.75 g, 20.2 mmol)の溶液を、氷浴中で冷却し、そしてTHF中1.0 MのLAH溶液(15.7 mL, 15.7 mmol)を添加した。この反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。この混合物を氷浴中で冷却し、そして水、15%水酸化ナトリウム水溶液および追加の水を連続的に添加してクエンチした。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮して、2.8 gの表題化合物を淡褐色の油状物として得た。MS(ES): m/e (EI*) 138.1 [M+H]。

【0368】

工程D: 2-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの合成

10 mLのTHF中のトリフェニルホスフィン(3.18 g, 12.12 mmol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2.39 μL, 12.12 mmol)の溶液を、0℃で30分間攪拌し、そして10 mLのTHF中の2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノールおよびフタルイミド(1.33 g, 9.7 mmol)の溶液と合わせた。この得られた溶液を室温で一晩攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、そして有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で連続的に洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール勾配(2~10%)を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、2.5 gの表題生成物を得た。ME(ES) m/e (EI*) 267.1 [M+H]。

【0369】

工程E: 2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-エチルアミンの合成

20 mLのエタノール中の2-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-エチル]イソインドール-1,3-ジオン(2.58 g, 9.69 mmol)の溶液を、5時間加熱還流した。この反応物を冷却し、一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、そして10%の塩酸水溶液で数回抽出した。これらの水層をあわせ、そして炭酸ナトリウムで中和し、そしてクロロホルムとイソプロパノールの混合物(3:1)で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を無色透明な油状物として得た。ME(ES) m/e (EI*) 137.1 [M+H]。

10

20

30

40

50

方法W' に記載の反応を以下に例示する：

【化111】



。

【0370】

(方法W')

(N1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジアミンの調製)

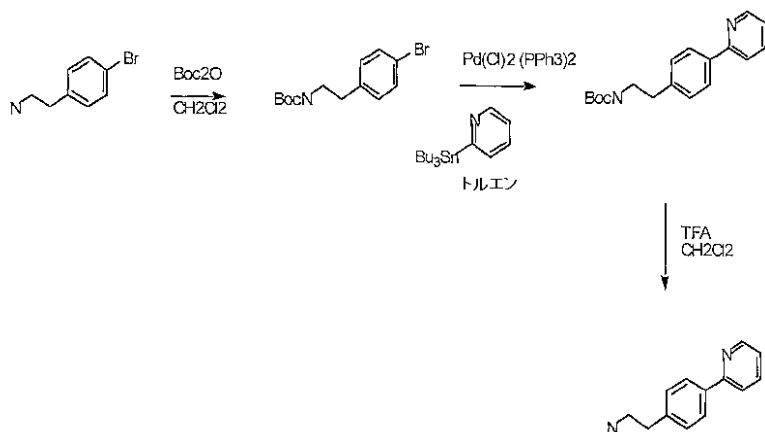
4 mL のエタン-1,2-ジアミン中の2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (1 g) の混合物を、100°C で数時間、HPLC により完了するまで加熱した。この反応物を冷却し、そしてクロロホルムとイソプロパノールとの混合物 (3:1) で希釈した。この有機相を水で洗浄し、次いで乾燥し、そして濃縮して、216 mg の生成物を固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ME (ES) m/e (EI*) 177.1 [M+H]。

【0371】

方法X' に記載のプロセスを以下に示す。

【0372】

【化112】



(方法X')

(2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-エチルアミンの調製)

工程A: [2-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

2-(4-プロモ-フェニル)-エチルアミンを、方法K'の工程Aに記載の様式で、Boc保護基で保護して、[2-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを定量的収率で得た。この化合物を、そのまま次の工程で利用した。

【0373】

工程B: [2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

[2-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.5 g, 4.99 mmol) を、100 mL の丸底フラスコ中のトルエンに溶解した (0.2 M)。これに、LiCl (10.6 mg, 0.25 mmol, 0.05 当量) を添加し、この得られた溶液を窒素下で2~3分間フラッシュした。PdCl₂(PPh₃)₂ (175.4 mg, 0.25 mmol, 0.05 当量) をこの反応混合物に添加し、

10

20

30

40

50

この溶液を再び窒素下で2～3分間フラッシュした。2-トリブチルスタナニル-ピリジン (Frontier製、1.84g、4.99mmol、1当量)を、最後に添加し、そしてこの反応混合物を110℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、EtOAc-ヘキサン(15:85)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)で精製して、[2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを好収率で得た。

【0374】

工程C: 2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-エチルアミンの合成

[2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、トリフルオロ酢酸:ジクロロメタンの1:1の混合物に溶解した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、溶媒を除去して、この生成物を回収した。そのTFA塩を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

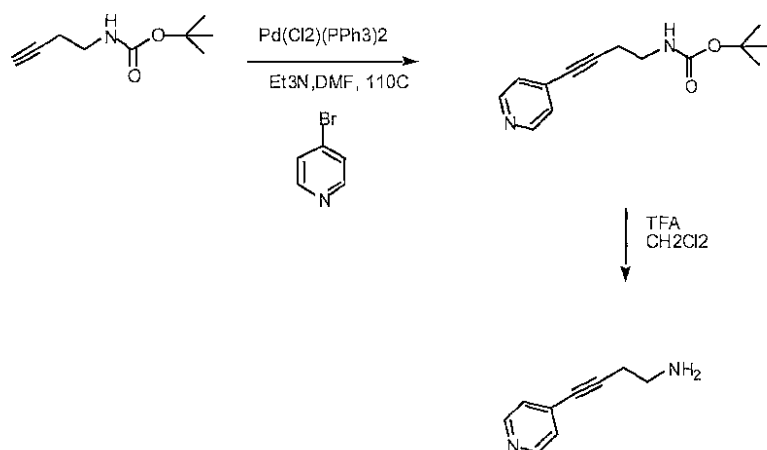
10

【0375】

方法Y'に記載のプロセスを以下に示す:

【0376】

【化113】



20

(方法Y')

(4-(ピリジン-4-イル)ブト-3-イニルアミンの調製)

工程A: ブト-3-イニル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

Taylor, Tetrahedron, 1987, 第43巻、5145頁に記載の手順に従った。この参考文献は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0377】

工程B: ブト-3-イニル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、Glase, S. Aら、J. Med. Chem. 1996, 第39巻、3179-3187頁により報告された手順に従って、触媒量のPdCl₂(PPh₃)₂およびCuIを使用して、4-ブロモピリジン(Aldrich)と反応させた。

【0378】

工程C: ニートなTFAを使用して、脱保護を行った。溶媒を減圧下でエバポレートして、油状物を単離した。HPLC(アセトニトリル-水-0.1% TFA) R_t = 0.79分。ME(ES): m/e 147 (M+H)。

40

【0379】

(実施例1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-{[4-(2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル]}の調製)

表題化合物を、[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスル

50

ホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 4 - (2 - N - t - ブトキシカルボニル - アミノ) エチル) ピペリジンから、方法 I を使用して調製した。

【0380】

【化114】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 0.77-1.59(m, 7H), 1.40(s, 9H), 1.95(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.20-2.52(m, 2H), 2.70-2.92 (m, 4H), 3.47(brd, 1H), 3.30(brd, 1H), 4.83(m, 1H), 6.73-7.49(m, 6H) 10.53(s, 1H);
MS (ES): m/e 643 (M+Na);
HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シオートカラム) : R_t = 6.35 分.

10

(実施例 2)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - メチレンカルボニル - [4 - (2 - アミノエチル)] ピペリジン - 1 - イル] の調製)

表題化合物を、2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] メチレンカルボニル - {4 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル - アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル} から、方法 P を使用して、酢酸エチル中で調製した。所望の物質を、HCl 塩として単離した。

20

【0381】

【化115】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 0.84-1.60 (m, 7H), 2.00(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.36-2.47(m, 2H), 2.75-2.83(m, 2H), 3.48-3.52(br d, 1H), 4.28-4.31(brd, 1H), 4.81(m, 1H), 6.84-7.47(m, 6H), 8.05(brs, 2H, NH₂) 10.56(s, 1H);
MS (ES): m/e 520.1 (M+H);
HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シオートカラム) : R_t = 3.48 分.

(実施例 3)

([2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - S - (p - トリル) チオ酢酸エステルの調製)

表題化合物を、[2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および p - チオクレゾールから、方法 I を使用して調製した。

【0382】

【化116】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.97 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.64-2.89 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 6.82-7.5 (m, 8H), 10.63 (s, 1H);
MS (ES): m/e 516.1 (M+H);
HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シオートカラム) : R_t = 8.034 分.

40

(実施例 4)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - メチル - N - [2 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を、2 - [2 - (R, S) - 1 - (2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および N - メチル - N - (2 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル) エト - 1 - イル) アミンから、

50

方法 I を使用して調製し、そして分取用 H P L C によって精製した。

【 0 3 8 3 】

【 化 1 1 7 - 1 】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.06-1.91 (m, 7H), 2.32-2.60 (m, 2H),
2.75-3.40 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.84 (dd, 1H, J=3.3Hz,) 4.96 (dd,
1H, J=3.3Hz), 6.85-7.94 (m, 8H), 10.71(s, 1H, NH), 10.76 (s, 1H, NH),

M E (E S) m / e 5 4 8 . 1 (M + H) ;

H P L C (C H ₃ C N - H ₂ O - 0 . 1 % T F A) (ショートカラム) : R_t = 2 . 5
3 分。

10

【 0 3 8 4 】

(実施例 5)

(2 - [2 - (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3
- オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N -
(ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、 2 - [2 - (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスル
ホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸お
よび 2 - [N - (ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミンから、方
法 I を使用して調製した。

【 0 3 8 5 】

20

【 化 1 1 8 】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.03-1.80 (m, 7H), 1.98 (s, 3H), 2.20 (s, 3H),
2.09-2.24 (m, 2H), 2.75-3.13 (m, 4H), 3.88 (brd, 2H), 4.85 (dd, 1H, J=5.1Hz),
6.76 (brd, 2H), 6.78-7.47 (m, 6H), 7.85 (brt, 1H, NH), 8.08 (brd, 2H);
MS (ES): m/e 596.2(M+H);
HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム) : R_t = 2.66 分。

(実施例 6)

(2 - [2 - (S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3
- オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N -
(ピリド - 4 - イル)] ピペリジン - 4 - イル } アセトアミドの調製)。

30

【 0 3 8 6 】

表題化合物を、 [2 - (S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニ
ル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および
2 - [N - (ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミンから、方法 I を
使用して調製した。

【 0 3 8 7 】

【 化 1 1 9 】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.03-1.80 (m, 7H), 1.97 (s, 3H), 2.19 (s, 3H),
2.10-2.30 (m, 2H), 2.75-3.12 (m, 4H), 3.87 (brd, 2H), 6.75 (brd, 2H, Py),
6.78-7.41 (m, 6H), 7.83 (brt, 1H, NH), 8.05 (brd, 2H, Py), 10.42 (s, 1H, NH);
MS (ES): m/e 597(M+H);
HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム) : R_t = 2.65 分。

40

(実施例 7)

2 - [2 - (R , S) - 1 - (3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル) - 3 - オ
キソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - ベンジルアセトア
ミドの調製)

表題化合物を、 2 - [2 - (R , S) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキ

50

ノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2-メチル-3-クロロベンゼンスルホニルクロリドから、方法Gを使用して得た。

【0388】

【化120】

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ = 8.42 (1H, t), 7.77 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.33 (8H, m), 7.11 (1H, m), 6.87 (1H, d, J =7.8 Hz), 4.89 (1H, q), 4.32 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 2.35 (2H, m), 2.18 (3H, s);

^{13}C NMR (300MHz, CD_3OD) ppm 167.12, 166.48, 139.29, 137.47, 136.60, 135.44, 135.01, 133.84, 133.71, 129.64, 128.91, 128.53, 128.35, 127.90, 127.47, 127.10, 123.25, 121.23, 116.21, 56.17, 55.23, 16.56;

MS (ES): m/e 484.1 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 5.20 分。

10

(実施例8)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリドから、方法Gを使用して得た。

20

【0389】

【化121】

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ = 10.42 (1H, s), 8.40 (1H, t), 7.34 (9H, m), 7.17 (1H, d, J =8.4Hz), 7.08 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =7.8Hz), 4.95 (1H, q), 4.32 (1H, dd), 4.13 (1H, dd), 2.33 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.05 (3H, s);

^{13}C NMR (300MHz, CD_3OD) ppm 167.32, 166.63, 139.36, 136.28, 135.06, 134.67, 134.52, 133.73, 133.01, 130.33, 128.52, 128.31, 127.47, 127.07, 122.99, 121.65, 116.09, 56.21, 42.47, 36.77, 20.54, 19.67;

MS (ES): m/e 464 (M+H);

30

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 5.25 分。

【0390】

(実施例9)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、方法Gを使用して得た。

【0391】

40

【化 1 2 2】

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ = 10.46 (1H, s), 8.40 (1H, t), 7.52 (2H, m), 7.29 (9H, m), 7.10 (1H, m), 6.79 (1H, q), 4.99 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.14 (1H, dd), 2.34 (3H, s), 2.28 (2H, m);

^{13}C NMR (300MHz, CD_3OD) ppm 167.37, 167.30, 166.70, 144.56, 139.36, 137.69, 135.52, 134.16, 133.66, 133.19, 130.21, 129.96, 128.52, 128.17, 127.48, 127.41, 127.07, 126.97, 126.88, 123.05, 121.66, 116.17, 60.08, 56.40, 56.11, 42.47, 36.76, 21.36, 21.09, 20.12, 14.41;

MS (ES): m/e 450.1 ($M+H$);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 4.85 分.

10

(実施例 1 0)

(2-[2-(R, S)-1-(ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよびベンゼンスルホニルクロリドから、方法 G を使用して得た。

【0 3 9 2】

【化 1 2 3-1】

^1H NMR (CD_3OD) δ = 10.31 (1H, s), 8.48 (2H, q), 8.01 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.45 (3H, m), 7.25 (5H, m), 7.10 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.98 (1H, q), 2.70 (2H, t), 2.21 (2H, m);

20

【0 3 9 3】

【化 1 2 3-2】

^{13}C NMR (^1H) δ = 167.32, 166.18, 149.73, 148.73, 136.82, 134.16, 133.29, 129.55, 128.60, 128.21, 126.89, 124.56, 123.09, 116.13, 56.30, 36.81, 34.35;

MS m/z ($M+H$) 451.1;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 1.41 分.

30

(実施例 1 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメチルキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、4, 5-ジメチル-1, 2-フェニレンジアミンから、方法 F を使用して、続いて、方法 H によって、2, 5-ジメチル-4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを使用して調製した。

【0 3 9 4】

【化 1 2 4】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.0-2.5 (dd, m, s 14H), 4.15 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.3 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.89 (dd, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.49 (m, ArH, 8H), 8.36 (t, 1H, NH), 10.35 (s, 1H, NH);

MS (ES): m/e 527.3 ($M+H$), 550.3 ($M+Na$).

40

(実施例 1 2)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-

50

1-イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル] アセトアミドを酢酸エチルを用いて再結晶することによって、単一のジアステレオマーとして得た。

【0395】

【化125-1】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 1.06-2.40 (brm, 10H), 1.99(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.75(br. d, 2H), 3.60(s, 3H), 4.30(m, 1H), 4.82(t, J =6Hz, 1H), 6.79-7.42(m, Ar-H, 6H), 8.32(d, J =7.5Hz, 1H);

10

【0396】

【化125-2】

MS (ES): m/e : 590.1 (M+H), 613(M+Na);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シークラム) : R_t = 4.01 分.

(実施例13)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの調製)

20

方法Uを使用して4-ビニルピリジンから得たイソプロピル-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミンを、次いで、方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸と反応させて、表題物質を得た。

【0397】

【化126】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 0.79-1.08 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.30-2.70 (brm, 4H), 2.90-3.28(m, 4H), 3.74.(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.93 (m, 1H), 6.71-7.46(m, 8H), 8.23(d, 2H), 8.43(d, 2H);

30

MS (ES): m/e : 556.1 (M+H), 579 (M+Na);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シークラム) R_t = 3.94 分.

(実施例14)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル{[1-(ピリジン-2-イル)]-4-ピペラジン-4-イル}の調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸を、方法Iを使用して、1-ピリジン-2-イル-ピペラジンと反応させて、表題物質を固体として得た。

40

【0398】

【化127】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 8H), 4.89 (m, 1H), 6.62-8.75 (m, 10H, Ar-H), 10.55 (s, 1H, NH);

MS (ES): m/e : 555 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (シークラム) : R_t = 3.77 分.

50

(実施例 15)

(2-[2-(R, S)-1-(4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドから、方法Gを使用して合成した。

【0399】

【化128】

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 10.30 (1H, s), 8.44 (2H, d, J =6.0Hz), 7.95 (1H, t), 7.22 (3H, m), 6.95 (3H, m), 6.84 (1H, s), 4.71 (1H, q), 3.86 (3H, s), 2.66 (2H, t), 2.38 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.05 (3H, s);

MS m/z (M+H) 523.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): R_t = 3.33 分.

(実施例 16)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

表題化合物を、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 3-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、方法Gを使用して合成した。

【0400】

【化129】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 10.25 (1H, s), 8.46 (2H, d, J =6.0Hz), 7.91 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.22 (3H, m), 7.06 (1H, y), 6.87 (1H, d, J =9.0Hz), 4.91 (1H, q), 2.69 (2H, t), 2.25 (2H, m);

MS m/z (M+H) 520.4;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): R_t = 2.95 分.

30

(実施例 17)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(2-ピリド-4-イル)-エト-1-イル]-N-メチルアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸を、方法Iを使用して市販の4-[2-(メチルアミノ)エチル]ピリジンとカップリングし、続いて、2, 3-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、方法Gを使用してスルホニル化した。

40

【0401】

【化130】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 10.76 (1H, d, J =7.2Hz), 8.46 (1H, d, J =5.7Hz), 8.37 (1H, d, J =6.0Hz), 7.94 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.05 (1H, t), 6.94 (2H, m), 4.98 (m, 1H), 4.88 (1H, dd), 2.69 (3H, s), 2.27 (1H, m);

MS m/z (M+H) 534.4;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): R_t = 3.16 分.

(実施例 18)

(2-[2-(R, S)-1-(4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスル

50

ホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [(2 - ピリド - 4 - イル) - エト - 1 - イル] - N - メチルアセトアミドの調製)

2 - [2 - (R, S) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸を、方法 I を使用して市販の 4 - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピリジンとカップリングし、続いて、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルベンゼンスルホニルクロリドを用いて、方法 G を使用してスルホニル化した。

【 0 4 0 2 】

【 化 1 3 1 】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.72 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=6.0Hz), 8.37 (1H, d, J=6.0Hz), 8.20 (1H, d, J=5.7Hz), 7.24 (1H, m), 6.99 (4H, m), 6.85 (1H, s), 4.73 (1H, m), 4.56 (1H, m), 3.85 (3H d, J=3.0Hz), 2.74 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.39 (2H, d, J=4.8Hz), 2.31 (2H, d, J=3.0Hz), 2.04 (2H, d, J=9.0Hz);

MS m/z (M+H) 537.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.46 分。

10

(実施例 1 9)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニル) グアナジノ - n - ブト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

Z - D - A r g - O H アミノ酸を、方法 A' を使用して保護し、次いで、方法 I を使用してピロリジンとカップリングした。方法 B' を使用する脱保護、その後の 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸と、方法 S を使用してカップリングして、所望の物質を得た。この粗生成物を、CH₂Cl₂ - MeOH - アンモニア (9 : 1 : 0.1) で溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製し、クエン酸緩衝液で洗浄して、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

20

【 0 4 0 3 】

【 化 1 3 2 】

¹H NMR (CDCl₃) δ = 8.04 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.23 (2H, d, J=9.3Hz), 2.07 (2H, d, J=8.4Hz), 2.00 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.51 (9H, s);

MS m/z (M+H) 719.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 4.40 分。

30

(実施例 2 0)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - ペント - 5 - イル] アセトアミドの調製)

Z - D - L y s (B o c) - O H アミノ酸を、方法 I を使用してピロリジンにカップリングし、次いで、方法 B' を使用して脱保護し、次いで、方法 S を使用して、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸にカップリングした。この粗物質を、EtOAc - CH₃CN (95 : 5) で溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製して、ジアステレオマーを分離して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

40

【 0 4 0 4 】

【化 1 3 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10.44$ (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.32 (3H, m), 7.10 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.74 (1H, t), 4.87 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.43 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.29 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.92 (4H, m), 1.57 (1H, m), 1.36 (9H, s);

MS m/z ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) 590.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): $R_t = 6.01$ 分.

(実施例 2 1)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル-5-(N'-t-ブトキシカルボニルアミノ)-ペント-5-イル]アセトアミドの調製)

Z-D-Lys (Boc)-OH アミノ酸を、方法 I を使用してピロリジンにカップリングし、次いで、方法 B' を使用して脱保護し、次いで、方法 S を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸にカップリングした。この粗物質を、EtOAc-CH₃CN (95:5) で溶出するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製して、ジアステレオマーを分離して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

10

20

【0 4 0 5】

【化 1 3 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10.45$ (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40 (3H, m), 7.26 (1H, t), 7.11 (1H, t), 6.77 (2H, m), 4.84 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.22 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.24 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.38 (9H, s);

MS m/z ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) 590.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): $R_t = 5.92$ 分.

(実施例 2 2)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル-4-グアニジノ-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシカルボニル)-グアニジノ-1-イル]アセトアミドを、方法 O を使用して脱保護した。この得られたジアステレオマーの対を、分取用 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) によって精製して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

30

40

【0 4 0 6】

【化 1 3 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10.45$ (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (5H, m), 7.12 (2H, t), 6.80 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.89 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.97 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.42 (3H, m);

MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) 619.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): $R_t = 3.45$ 分.

(実施例 2 3)

50

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(グアニジノ)ブト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシ-カルボニル)-グアニジノ-n-ブト-1-イル]アセトアミドを、方法Oを使用して脱保護した。この得られたジアステレオマーの対を、分取用HPLC(CH₃CN-H₂O-0.1%TFA)によって精製して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

10

【0407】

【化136-1】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.45 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.87 (1H, t), 4.51 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.30 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.42 (3H, m);

【0408】

【化136-2】

MS m/z (M+H) 619.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.68 分。

20

(実施例24)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル]アセトアミドの調製)

Z-D-Orn(Boc)-OHアミノ酸を、方法Iを使用してピロリジンにカップリングし、次いで、方法B'を使用して脱保護し、次いで、方法Sを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸にカップリングした。この粗物質を、EtOAc-CH₃CN(95:5)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)で精製して、ジアステレオマーを分離して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

30

【0409】

【化137】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.45 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.32 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.81 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.73 (1H, s), 4.87 (1H, t), 4.47 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.30 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.98 (4H, d, J=3.6 Hz), 1.94 (1H, s), 1.83 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.36 (9H, s);

MS m/z (M+H-Boc) 576.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 5.78 分。

40

(実施例25)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-ピロリジン-N-イルカルボニル)-4-(N'-t-ブトキシ-カルボニルアミノ)-n-ブト-1-イル]アセトアミドの調製)

Z-D-Orn(Boc)-OHアミノ酸を、方法Iを使用してピロリジンにカップリングし、次いで、方法B'を使用して脱保護し、次いで、方法Sを使用して、2-[2-

50

(R, S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸にカップリングした。この得られた粗物質を、EtOAc-CH₃CN (95:5) で溶出するカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して、ジアステレオマーを分離して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

【0410】

【化138】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.45 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (3H, m), 7.29 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.79 (2H, m), 4.84 (1H, t), 4.46 (1H, m), 3.47 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.73 (1H, s), 2.29 (5H, m), 1.99 (4H, d, J=7.5 Hz), 1.88 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.57 (1H, m) 1.38 (9H, s);

MS m/z (M+H-Boc) 576.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 5.76 分。

10

(実施例 26)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル] - 5-アミノ-n-ペント-5-イル] アセトアミドの調製)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル] - 5 - (t-ブトキシ-カルボニルアミノ) - ペント-5-イル] アセトアミドを、方法 O を使用して脱保護して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

20

【0411】

【化139】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 8.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (2H, s), 7.32 (4H, m), 7.12 (1H, t), 6.82 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.91 (1H, m), 4.51 (1H, m), 3.59 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.74 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.82 (3H, m), 1.50 (1H, m);

MS m/z (M+H) 591.3;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.56 分。

30

(実施例 27)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル] - 5-アミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミドの調製)

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) - 3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン-N-イルカルボニル] - 5 - [N' - t-ブトキシ-カルボニルアミノ-n-ペント-1-イル] アセトアミドを、方法 O を使用して脱保護して、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

40

【0412】

【化 1 4 0】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.20 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.83 (2H, s), 7.39 (3H, m), 7.30 (1H, t), 7.15 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =7.8 Hz), 4.87 (1H, m), 4.51 (1H, m), 3.27 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.91 (4H, m), 1.79 (2H, m), 1.60 (3H, m), 1.39 (2H, m);

MS m/z ($M+H$) 591.3;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 3.32 分

(実施例 2 8)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン - N - イルカルボニル] - 4 - アミノ - n - ブチル] アセトアミドの調製) 10

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン - N - イルカルボニル] - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ブチル] アセトアミドを、方法 O を使用して脱保護して、表題化合物を単一のジASTEレオマーとして得た。

【0 4 1 3】

【化 1 4 1】

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.47 (1H, s), 8.27 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.69 (2H, s), 7.33 (4H, m), 7.15 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =9.6 Hz), 4.91 (1H, m), 4.56 (1H, m), 3.47 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.88 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.18 (3H, m);

MS m/z ($M+H$) 577.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 3.25 分

(実施例 2 9)

(2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 4 - アミノ - n - ブチル] アセトアミドの調製) 30

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - ピロリジン - N - イルカルボニル] - 4 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) - n - ブチル] アセトアミドを、方法 O を使用して脱保護して、表題化合物を単一のジASTEレオマーとして得た。

【0 4 1 4】

【化 1 4 2】

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.46 (1H, s), 8.29 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.72 (2H, s), 7.42 (3H, m), 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, t), 6.80 (1H, d, J =7.8 Hz), 4.91 (1H, m), 4.50 (1H, m), 3.49 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.88 (4H, m), 1.53 (4H, m);

MS m/z ($M+H$) 577.2;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 3.36 分

(実施例 3 0)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (N - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリド - 4 - イル) エト - 1 - 50

イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドから、方法Jによって合成した。

【0415】

【化143】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl salt) δ = 8.02-7.99 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, J =8.1 Hz, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.70-3.47 (m, 3H), 3.22-2.97 (m, 3H), 2.77-2.74 (m, 6H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.98-1.97 (s, 3H);

MS (ES): m/e 546 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム) : R_t = 3.85 分。

10

(実施例 3 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-(N-モルホリノ)の調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびモルホリンから、方法Iによって合成した。

20

【0416】

【化144】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.60 (s), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.32 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.88 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.93 (t, J =6.0 Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.35 (d, J =6.6 Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

MS: m/z (EI+) 479 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム) : R_t = 4.98 分。

30

(実施例 3 2)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{[2-(N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)ピリジン-4-イル)エト-1-イル]}アセトアミドの調製)

表題化合物を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドおよび*t*-ブチルブROMアセテートから、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-*t*-ブトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの合成について記載される手順を使用して合成した。

40

【0417】

【化 1 4 5 - 1】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.47 (s, 1H), 8.90 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.13 (bs, 1H), 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.09 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.42 (bs, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.27-2.06 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.45 (s, 9H);

【 0 4 1 8】

【化 1 4 5 - 2】

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 167.92, 166.77, 166.09, 161.72, 145.94, 139.19, 137.31, 134.65, 134.24, 133.98, 133.33, 132.63, 129.23, 128.84, 128.47, 123.56, 121.60, 116.50, 84.28, 60.53, 56.40, 38.53, 36.72, 35.34, 28.12, 19.39, 19.35;

MS: m/z (EI+) 628 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (シヨートカラム) : R_t = 4.33 分.

10

(実施例 3 3)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (ピリド - 4 - イル) エト - 1 - イル] - N - メチルアセトアミドの調製)

20

この化合物を、方法 I を使用して、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 4 - メチルアミノエチルピリジンから合成した。

【 0 4 1 9】

【化 1 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 8.83 (d, $J=6.6$ Hz, 1.5H), 8.72 (d, $J=6.6$ Hz, 0.5H), 7.93 (d, $J=6.6$ Hz, 1.5H), 7.58 (d, $J=6.6$ Hz, 0.5H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.29-7.16 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.06 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.82-2.74 (m, 6H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 0.5H), 1.96 (s, 1.5H);

MS: m/z (EI+) 542 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (シヨートカラム) : R_t = 3.92 分.

30

(実施例 3 4)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - ベンジル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (ピリド - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 I を使用して、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニルスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - ベンジル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 4 - アミノエチルピリジンから合成した。

40

【 0 4 2 0】

【化 1 4 7 - 1】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 8.74 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 8.13 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.36-7.16 (m, 6H), 7.06 (d, $J=7.2$ Hz,

【 0 4 2 1】

【化 1 4 7 - 2】

^1H NMR (d_6 -DMSO, 親) δ = 6.94 (d, J =7.2 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.84 (d, J =16.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J =16.8 Hz, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 5H), 2.09 (s, 3H).

(実施例 3 5 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [(R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - 酢酸および [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イルアミンから合成した。

10

【 0 4 2 2 】

【化 1 4 8】

^1H NMR (d_6 -DMSO, 親) δ = 10.51 (s, 1H), 8.11 (d, J =6.6 Hz, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.33 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.85 (t, J =7.8 Hz, 2H), 6.60 (dd, J =5.7, 7.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J =4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.81 (t, J =12.0 Hz, 2H), 2.33-2.13 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 1.81-1.05 (m, 7H);

20

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO) δ = 166.70, 147.82, 138.75, 137.73, 137.01, 134.26, 134.02, 132.95, 132.37, 128.83, 128.48, 123.15, 121.38, 112.48, 107.29, 56.32, 45.15, 36.24, 36.10, 33.00, 31.54, 31.43, 19.31, 19.21;

MS: m/z (EI+) 597 (M+H);

HPLC (CH_3CN - H_2O -0.1%TFA) (短カラム): R_t = 3.92 分

(実施例 3 6 : [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - (4 - フルオロフェネチル) アセトアミドの調製)

30

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [(R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 4 - フルオロフェニルエチルアミンから合成した。

【 0 4 2 3 】

【化 1 4 9】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.96 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.47-7.06 (m, 9H), 6.81 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.63 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.25-2.10 (m, 5H), 2.01 (s, 3H);

40

MS: m/z (EI+) 531 (M+H);

HPLC (CH_3CN - H_2O -0.1%TFA) (短カラム): R_t = 6.17 分

(実施例 3 7 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (4 - アセチアミドフェネチル)] アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 Q ' を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (4 - アミノフェニル) エト - 1 - イル] アセトアミドおよび無水酢酸から合成した。

50

【 0 4 2 4 】

【 化 1 5 0 】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H),
7.54-7.41 (m, 5H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.86 (d, J=7.8 Hz,
1H), 4.91 (dd, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 3.33-3.11 (m, 2H), 2.63 (t, J=6.9 Hz, 2H),
2.19-2.14 (m, 5H), 2.05 (s, 6H);

MS: m/z (EI+) 570 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 3.35 分

10

(実施例 38 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼン
スルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [4 - (N ' , N ' - ジメチルアミノ) - フェネチル] } アセトアミドの調製
)

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [(R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメ
チル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン
- 2 - イル] 酢酸および 2 - [4 - (N ' , N ' - ジメチルアミノ) フェン - 1 - イル]
エト - 1 - イルアミンから合成した。

【 0 4 2 5 】

【 化 1 5 1 】

20

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 7.97 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.53-7.41
(m, 3H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 2H),
6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.92 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H),
3.23-3.09 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 5H), 2.07 (s,
3H);

MS: m/z (EI+) 556 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 2.58 分

30

(実施例 39 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル)
- 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (4 -
アミノフェン - 1 - イル) エチ - 1 - イル] アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベン
ゼン - スルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イ
ル] 酢酸および 4 - アミノフェニルエチルアミンから合成した。

【 0 4 2 6 】

【 化 1 5 2 】

40

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.67 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 3H), 7.51 (t, J=7.8
Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.48
(d, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.82 (bs, 2H), 3.28-2.98 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 2H);

MS: m/z (EI+) 534 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 2.20 分

(実施例 40 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼン
スルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロキノキサ
リン - 2 - イル] - N - [(2 - ピリド - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドの
調製)

表題化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 -
ジメチルベンゼン - スルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7

50

ージフルオロキノキサリンー２－イル] 酢酸および４－（２－アミノエチル）ピリジンから合成した。

【０４２７】

【化１５３】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.60 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.04 (t, J=3.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=7.8, 11.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.8, 11.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=5.1, 9.6 Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 8H);

MS: m/z (EI+) 550 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 2.69 分

(実施例４１：２－[２－(R, S)－１－(４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル)－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－６，７－ジフルオロキノキサリンー２－イル]－N－[２－(４－アミノフェニル)エト－１－イル]アセトアミドの調製)

この化合物を、方法Ⅰを用いて、２－[２－(R, S)－１－(４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル)－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－６，７－ジフルオロキノキサリンー２－イル] 酢酸および４－アミノフェネチルアミンから合成した。

【０４２８】

【化１５４】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.61 (s, 1H), 7.99 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.1, 11.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.1, 11.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=4.5, 8.7 Hz, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26-2.06 (m, 8H);

MS: m/z (EI+) 563 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 2.77 分

(実施例４２：２－[２－(R, S)－１－(４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル)－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル]－N－{２－[N－(N', N'－ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン－４－イル]エト－１－イル}アセトアミドの調製)

この化合物を、方法R'を用いて、２－[２－(R, S)－１－(４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル)－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル]－N－[２－(ピペリジン－４－イル)エト－１－イル]アセトアミドおよび塩化ジメチルカルバミルから合成した。

【０４２９】

【化１５５】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.50 (s, 1H), 7.90 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.33 (dt, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (dt, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=4.8, 9.9 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 8H), 2.32-2.12 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 1.75-1.03 (m, 7H);

MS: m/z (EI+) 591 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 3.75 分

(実施例４３：２－[２－(R, S)－４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホ

10

20

30

40

50

ニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 4 - [N - (N', N' - ジメチルアミノカルボニル) アミノフェン - 1 - イル] } アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 R' を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - t - ブトキシカルボニルメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (t - ブトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミドおよび塩化ジメチルカルバミルから合成した。

【0430】

【化156】

10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 5H), 7.32 (dt, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.87 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=4.8, 9.9 Hz, 1H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.61 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.28-2.09 (m, 5H), 2.07 (s, 3H);

MS: m/z (EI+) 599 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 3.78 分

(実施例 44: 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミドの調製)

20

表題化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 2 - [N - (ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミンから合成した。

【0431】

【化157】

30

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.86 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.28-2.07 (m, 5H), 1.99 (s, 3H), 1.77-0.95 (m, 7H);

MS: m/z (EI+) 598 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (短カラム): R_t = 3.21 分

(実施例 45: 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミドの調製)

40

表題化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 2 - [N - (チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミンから合成した。

【0432】

【化 1 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.10 (s, 1H), 7.64 (dd, J =1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.74 (dd, J =1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J =3.3 Hz, 1H), 6.15 (t, J =5.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J =3.6, 9.9 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.55 (dd, J =4.2, 15.9 Hz, 1H), 2.36 (dd, J =10.5, 15.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.88-1.36 (m, 7H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 167.87, 162.73, 162.16, 135.36, 134.92, 132.17, 130.28, 128.87, 128.51, 127.73, 127.32, 124.28, 123.94, 119.75, 117.00, 111.34, 102.26, 51.44, 44.37, 44.33, 32.44, 32.22, 31.17, 28.30, 26.55, 26.46, 15.04, 14.57;

MS: m/z (EI+) 603 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短カラム): R_t = 3.02 分

10

(実施例 4 6 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [4 - N ' , N ' - ジメチルアミノカルボニルオキシ) フェネト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

20

表題化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - 酢酸および 2 - [4 - (N , N - ジメチルカルバメート)] エチルアミンから合成した。

【 0 4 3 3 】

【化 1 5 9】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.05 (t, J =5.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J =8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J =8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.93 (dd, J =5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.69 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.30-2.16 (m, 5H), 2.07 (s, 3H);

30

MS: m/z (EI+) 600 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短カラム): R_t = 4.33 分

(実施例 4 7 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (メチルカルボニルメチレン) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

40

この化合物を、室温で、D I E A 含有 E t O H を用いて、クロロアセトンにより、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドのアルキル化により合成した。

【 0 4 3 4 】

【化 1 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.53 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.34 (t, J =8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J =8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, J =4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.29 (m, 7H);

MS: m/z (EI+) 576 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) (短カラム): R_t = 2.79 分

(実施例 48 : 2 - [2 - (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製) 10

表題化合物を、2 - [2 - (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸から出発して、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの合成について記載されたのと同じ方法を用いて合成した。

【 0 4 3 5 】

20

【化 1 6 1】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, HCl salt) δ = 10.51 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 4H), 7.34 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 4.91 (dd, J =5.1, 9.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.39-3.17 (m, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.34-2.12 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.73 (m, 3H), 1.39-1.09 (m, 4H);

MS: m/z (EI+) 597 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) (短カラム): R_t = 3.03 分

30

(実施例 49 : 2 - [2 - (R , S - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、出発物質として 2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および N - [2 - N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミンを用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミド 40
に記載された手順を用いて合成した。

【 0 4 3 6 】

【化 1 6 2】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 10.71 (s, 1H), 8.12 (d, J =5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.26 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J =7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J =8.1 Hz, 1H), 6.60 (t, J =7.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J =5.1, 9.3 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.79 (t, J =12.6 Hz, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.81-1.05 (m, 7H);

MS: m/z (EI+) 603 (M^+ , +H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) (短カラム): R_t = 2.71 分

10

(実施例 50 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - メチル - N - { 2 - [N - (ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を用いて、N - メチル - N - [(ピリド - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル アミンおよび 2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸から合成した。

【 0 4 3 7 】

20

【化 1 6 3】

MS: m/z (EI+) 617 (M^+ , +H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) (短カラム): R_t = 2.86 分

(実施例 51 : 2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 2 - [1 - (N - (メチルイミダゾール - 4 - イル) エト - 1 - イル] } アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 1 - メチル - ヒスタミンから合成した。

30

【 0 4 3 8 】

【化 1 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (^1H) δ = 7.92 (dd, J =1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J =1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J =1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, J =1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, J =1.8, 7.5 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.23 (dd, J =4.8, 9.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.70 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.46 (dd, J =4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.34 (dd, J =9.9, 14.1 Hz, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ = 163.95, 163.12, 134.21, 132.57, 130.73, 130.59, 121.52, 126.76, 125.38, 123.00, 122.81, 121.69, 118.54, 116.99, 112.81, 111.28, 52.06, 34.28, 32.03, 27.43, 22.55;

40

MS: m/z (EI+) 523 (M^+ , +H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) (短カラム): R_t = 2.36 分

(実施例 52 : 2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (N ' , N ' - ジメチルアミノ) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベン

50

ンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および N', N' - ジメチルエチレンジアミンから合成した。

【0439】

【化165】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, parent) δ = 10.78 (s, 1H), 8.30 (t, J =5.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.27 (dt, J =1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J =7.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J =4.2, 8.7 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.26 (m, 2H);

10

MS: m/z (EI+) 486 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短カラム): R_t = 2.38 分

(実施例 53 : 2 - [2 - (R, S) - 1 - (2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (イミダゾール - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

この化合物を、方法 I を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸およびヒスタミンから合成した。

20

【0440】

【化166】

MS: m/z (EI+) 509 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短カラム , 低勾配): R_t = 13.50

分

(実施例 54 : 2 - [2 - (R, S) - 1 - (5 - クロロ - 1, 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (ピリド - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 G を用いて、2 - [2 - (R, S) - (3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル) - N - (ピリド - 4 - イル) エチルアセトアミドおよび 2 - クロロ - 3 - N - メチル - 5 - メチルピラゾールスルホニルクロリドから合成した。

30

【0441】

【化167】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 8.47 (2H, d, J =6.0 Hz), 8.00 (1H, t), 7.26 (4H, m), 7.09 (1H, t), 6.84 (1H, d, J =9.0 Hz), 4.92 (1H, m), 4.10 (1H, q), 3.70 (3H, s), 3.23 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.18 (m, 2H), 1.81 (3H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 167.26, 166.91, 149.75, 148.69, 148.04, 133.69, 130.01, 129.16, 128.95, 124.56, 123.12, 121.28, 116.03, 112.87, 55.97, 36.94, 36.49, 34.32, 13.01;

40

MS m/z (M+H) 504;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 6.69.

(実施例 55 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

50

Boc-D-p-ヨードフェニルアラニンを、方法Sを用いてピロリジンとカップリングさせ、N-Boc-〔1-(R)-〔ピロリジン-N-イルカルボニル〕-2-(4-ヨードフェニル)〕エト-1-イルアミン(化合物1061)を得、この化合物を、方法Oを用いて脱保護し、方法Sを用いて、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸にカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)を通じて精製した(EtOAc-ヘキサン 1:4で溶出してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た)。

【0442】

【化168】

10

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 7.59 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.23 (3H, m), 7.01 (2H, d, J =8.1 Hz), 6.82 (1H, d, J =9.3 Hz), 5.07 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.75 (2H, m);

MS m/z ($M+H$) 736.

(実施例56: 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-〔1-(R)-〔ピロリジン-N-イルカルボニル〕-2-(4-ヨードフェニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

Boc-D-p-ヨードフェニルアラニンを、方法Sを用いてピロリジンとカップリングさせN-Boc-〔1-(R)-〔ピロリジン-N-イルカルボニル〕-2-(4-ヨードフェニル)〕エト-1-イルアミン(化合物1061)を得、この化合物を、方法Oを用いて脱保護し、方法Sを用いて2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸にカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)を通じて精製した(EtOAc-ヘキサン 1:4で溶出してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た)。

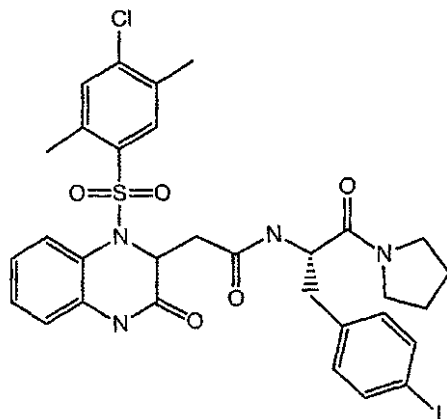
【0443】

30

【化169】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 7.56 (2H, d, J =13.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.32 (3H, m), 7.13 (3H, m), 6.81 (1H, d, J =9.0 Hz), 5.08 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.91 (2H, m);

MS m/z ($M+H$) 735.



40

(実施例57: 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベン

50

ゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - t - ブトキシカルボニルピロール - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 C' を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 2 - Boc - ピロールボロン酸から合成し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

【0444】

【化170】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.35 (3H, m), 7.20 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.74 (1H, d, J =7.8 Hz), 6.22 (1H, m), 6.15 (1H, m), 5.19 (1H, m), 5.00 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.42 (9H, s);

MS m/z (M+H) 775;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 4.67 分

(実施例 58 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ビフェニル) エト - 1 - イル] アセトアミドの調製)

20

D - ビフェニルアラニンを、方法 A' の保護局面を用いてジ - tert - ブチルジカルボネートにより保護し、その後、方法 I を用いてピロリジンとカップリングさせ、その後、方法 O を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて、2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (EtOAc - ヘキサン 1 : 4 で溶出) およびプレッププレート (シリカゲル) (EtOAc - ヘキサン 1 : 9 で溶出) を通じて精製してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

30

【0445】

【化171】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.47 (1H, s), 8.41 (1H, d, J =9.0 Hz), 7.62 (2H, d, J =9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J =9.0 Hz), 7.34 (10H, m), 7.12 (1H, t), 6.82 (1H, d, J =9.0 Hz), 4.83 (1H, m), 4.69 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.79 (3H, m);

MS m/z (M+H) 686;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 7.03 分

40

(実施例 59 : 2 - [2 - (R または S) - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - (4 - ビフェニル) エチ - 1 - イル] アセトアミドの調製)

D - ビフェニルアラニンを、方法 A' の保護局面を用いて保護し、その後、方法 I を用いてピロリジンとカップリングさせ、その後、方法 O を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (EtOAc - ヘキサン 1 : 4 で溶出) およびプレッププレート (シリカゲル) (EtOAc - ヘキサン

50

1 : 9 で溶出) を通じて精製してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

【0446】

【化172】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 10.47 (1H, s), 8.39 (1H, d, J =6.0 Hz), 7.61 (4H, m), 7.36 (10H, m), 7.04 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =9.0 Hz), 4.8 (1H, t), 4.66 (1H, dd), 3.49 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.76 (3H, m);

MS m/z ($M+H$) 686;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): R_t = 6.99 分

10

(実施例 60 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イルフェニル) エト - 1 - イルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D' を用いて化合物 1061 および 2 - ピリジルから合成し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (EtOAc - CH_3CN 95 : 5) を通じて精製した。MeOH での粉碎により、ジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

20

【0447】

【化173】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 10.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J =6.0 Hz), 8.41 (1H, d, J =9.0 Hz), 7.89 (4H, m), 7.33 (6H, m), 7.12 (1H, t), 6.82 (1H, d, J =9.0 Hz), 4.83 (1H, m), 4.72 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.81 (3H, m);

MS m/z ($M+H$) 687;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): R_t = 4.13 分

30

(実施例 61 : 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D' を用いて、化合物 1061 および 2 - ピリジルスタナンから合成し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (EtOAc - CH_3CN 95 : 5 で溶出) を通じて精製した。MeOH での粉碎により、ジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

40

【0448】

【化 1 7 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) $\delta = 10.48$ (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.91 (4H, m), 7.31 (6H, m), 7.03 (1H, t), 6.82 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 4.83 (1H, m), 4.64 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.75 (3H, m);

MS m/z ($M+H$) 687;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): $R_t = 3.99$ 分

(実施例 6 2 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - (ピロリジン - N - イルカルボニル) - 2 - [4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製) 10

1 - [(R) - 1 - ピロリジン - 1 - イルカルボニル - 1 - (α -ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] エタンを、方法 E ' を用いて、化合物 1 0 6 1 およびプロモピリミジンから合成し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) ($\text{EtOAc-CH}_3\text{CN}$ 95 : 5) およびプレッププレート (シリカゲル) ($\text{EtOAc-CH}_3\text{CN}$ 9 : 1) を通じて精製してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。 20

【 0 4 4 9 】

【化 1 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10.47$ (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.34 (6H, m), 7.12 (1H, t), 6.82 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.82 (1H, m), 4.73 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.99 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.99 (3H, s);

MS m/z ($M+H$) 688;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): $R_t = 3.84$ 分

(実施例 6 3 : 2 - [2 - (R または S) - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

1 - [(R) - 1 - ピロリジン - 1 - イルカルボニル - 1 - (α -ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] エタンを、方法 E ' を用いて、化合物 1 0 6 1 およびプロモピリミジンから合成し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) ($\text{EtOAc-CH}_3\text{CN}$ 95 : 5 で溶出) およびプレッププレート (シリカゲル) ($\text{EtOAc-CH}_3\text{CN}$ 9 : 1 で溶出) を通じて精製してジアステレオマーを分離し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。 40

【 0 4 5 0 】

【化 1 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) $\delta = 10.48$ (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.35 (6H, m), 7.06 (1H, t), 6.82 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.83 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.98 (3H, s);

MS m/z ($M+H$) 688;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): $R_t = 3.80$ 分

(実施例 6 4 : 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピペリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製) 10

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミド (15 mg , 0 . 02 mmol) を、MeOH (5 mL) 中に溶解し、Parr 水素化ボトルに移した。PtO₂ (50 mg) および AcOH (2 mL) を添加し、そしてこの混合物を、40 psi で一晩水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた物質を、分取 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) により精製し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。 20

【 0 4 5 1 】

【化 1 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) $\delta = 8.11$ (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.34 (1H, t), 7.27 (1H, s), 7.21 (1H, t), 6.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.12 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.09 (3H, m), 2.42 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.04 (3H, s) 1.90 (6H, m), 1.56 (11H, m);

MS m/z ($M+H$) 699;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$): $R_t = 2.73$ 分

30

(実施例 6 5 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピペリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミド (15 mg , 0 . 02 mmol) を MeOH (5 mL) 中に溶解し、Parr 水素化ボトルに移した。PtO₂ (50 mg) および AcOH (2 mL) を添加し、そしてこの混合物を、40 psi で一晩水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた物質を、調製 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA}$) により精製し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。 40

【 0 4 5 2 】

【化 1 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 8.23 (1H, m), 7.57 (1H, d, J =7.8 Hz), 7.49 (1H, s),
7.30 (1H, t), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =6.6 Hz), 5.11 (1H, m), 3.88
(1H, m), 3.56 (3H, m), 3.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.56 (11H, m);

MS m/z ($M+H$) 699;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 2.89 分

(実施例 66 : 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベン
ゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル
] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - メチル
- 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセ
トアミドの調製)

表題化合物を、方法 F'、その後方法 G' を用いて、2 - [2 - (R または S) - 1 -
(4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イル
カルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミ
ドから合成した。

【 0 4 5 3 】

【化 1 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 7.59 (1H, d, J =9.0 Hz), 7.51 (1H, s), 7.23 (7H, m),
6.82 (1H, d, J =7.8 Hz), 5.80 (2H, dd), 5.07 (1H, m), 3.67 (1H, m), 2.90 (4H, m),
2.39 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.67 (3H, m), 0.91 (5H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ = 168.04, 136.66, 136.10, 134.31, 133.83, 132.86,
132.42, 131.94, 129.23, 128.63, 128.26, 127.63, 124.85, 123.18, 115.53, 59.98,
56.52, 52.54, 37.23, 36.03, 34.33, 25.17, 23.54, 19.29, 18.50, 17.79, 12.90;

MS m/z ($M+H$) 705;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 2.85 分

(実施例 67 : 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベン
ゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル
] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (N - メチル
- 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセ
トアミドの調製)

表題化合物を、方法 F'、その後方法 G' を用いて、2 - [2 - (R または S) - 1 -
(4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカ
ルボニル] - 2 - [4 - (ピリド - 2 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミド
から合成した。

【 0 4 5 4 】

【化 1 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 7.53 (1H, s), 7.31 (7H, m), 7.15 (1H, t), 6.82 (1H, d, J =7.8 Hz), 5.81 (2H, dd), 5.08 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.00 (4H, m), 2.40 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.69 (2H, m), 0.91 (4H, m);

MS m/z ($M+H$) 705;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 2.74 分

(実施例 68 : 2 - [2 - (R または S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D' を用いて、化合物 1061 および 4 - ピリジルスタナンから調製し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて、2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、分取 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) により精製し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

【 0 4 5 5 】

【化 1 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 8.78 (2H, d, J =6.6 Hz), 8.41 (1H, d, J =8.1 Hz), 8.27 (2H, d, J =6.6 Hz), 7.97 (2H, d, J =8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J =8.1 Hz), 7.45 (1H, d, J =6.6 Hz), 7.31 (3H, m), 7.07 (1H, t), 6.80 (1H, d, J =7.8 Hz), 5.03 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.31 (2H, m);

MS m/z ($M+H$) 687;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 2.95 分

(実施例 69 : 2 - [2 - (S または R) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [ピロリジン - N - イルカルボニル] - 2 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル] エト - 1 - イル } アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D' を用いて、化合物 1061 および 4 - ピリジルスタナンから調製し、その後、方法 P を用いて脱保護し、その後、方法 I を用いて 2 - [2 - (R , S) - 1 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸とカップリングさせた。得られた物質を、調製 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) により精製し、単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

【 0 4 5 6 】

【化 1 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 8.76 (2H, d, J =5.7 Hz), 8.41 (1H, d, J =8.7 Hz), 8.19 (2H, d, J =5.4 Hz), 7.87 (2H, d, J =8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J =9.3 Hz), 7.49 (3H, m), 7.33 (1H, t), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.81 (1H, d, J =8.1 Hz), 5.05 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.99 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.31 (2H, m);

MS m/z ($M+H$) 687;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$): R_t = 3.13 分

10

20

30

40

50

(実施例 70 : 2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[(N-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 J を用いて、2-[2-(S または R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドから合成した。得られた固形物を、分取 HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) により精製し、
単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

10

【0457】

【化183】

¹H NMR (CD₃OD) δ = 8.35 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.3 Hz),
7.45 (3H, m), 7.29 (5H, m), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.15 (1H, m), 5.05 (2H, m),
4.04 (1H, m), 3.73 (3H, m), 3.53 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.89 (3H, m), 2.28 (3H, s),
2.03 (3H, s), 1.94 (1H, m), 1.76 (2H, m);

MS m/z (M+H) 705;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 2.85 分

20

(実施例 71 : 2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[(N-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-フェン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 J を用いて、2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドから合成した。
得られた物質を、調製 HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) により精製し、
単一のジアステレオマーとして表題化合物を得た。

30

【0458】

【化184】

¹H NMR (CD₃OD) δ = 8.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.50 (3H, m), 7.31 (5H, m),
7.11 (1H, t), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.17 (1H, m), 5.06 (2H, m), 4.04 (1H, m),
3.56 (3H, m), 3.09 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.80 (4H, m);

MS m/z (M+H) 705;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 2.69 分

40

(実施例 72 : 2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-[(R) -(ピロリジン-N-イルカルボニル)]-2-[N-(メチルピリド-2-イル)フェン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドヨージド塩の調製)

表題化合物を、方法 F' を用いて、2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ

50

キサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドから合成した。

【0459】

【化185】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 9.1 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.62 (1H, t), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, t), 8.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (9H, m), 7.14 (1H, t), 6.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.80 (2H, m), 4.10 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.03 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.79 (3H, m);

MS m/z (M+H) 701;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.41 分

10

(実施例73: 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-[(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] - 2-[N-(メチルピリド-4-イル)フェン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドヨージド塩の調製)

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド (300 mg, 0.4 mmol) を、MeOH (5 mL) 中に溶解し、そしてそれに MeI (5 mL) を添加した。その混合物を室温で一晩攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた固体を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (CH₂Cl₂-MeOH 9:1 で溶出) を通じて精製し、表題化合物を得た。

20

【0460】

【化186】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 10.50 (1H, s), 8.99 (2H, d), 8.49 (3H, d), 8.00 (2H, d), 7.36 (5H, m), 7.16 (1H, t), 6.85 (1H, d), 4.82 (2H, m), 4.34 (3H, s), 3.59 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.81 (3H, m);

MS m/z (M+1) 701;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.09 分

30

(実施例74: 2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-[(R) - (ピロリジン-N-イルカルボニル)] - 2-[1-(ピペリジン-2-イル)フェン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリド-2-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミド (52 mg, 0.076 mmol) を AcOH (3 mL) 中に溶解し、Parr 水素化ボトルに移した。PtO₂ (50 mg) を添加し、そしてこの混合物を、40 psi で1時間水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮し表題化合物を得た。

40

【0461】

【化 1 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 8.37 (1H, d), 7.25 (9H, m), 6.83 (1H, t), 4.84 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.00 (5H, m), 2.62 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.86 (4H, s), 1.64 (3H, m), 1.30 (2H, m), 1.24 (2H, m);

MS m/z (M+H) 693.2;HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.18 分

(実施例 75: 2-[2-(R, S)-1-(2-クロロ-4-メチルピリド-5-イルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (1 g, 5.8 mmol) を、EtOH (60 mL) 中に溶解した。AcOH (4 mL) および Fe (5 当量) を添加し、そしてその混合物を 80 °C で一晚還流した。その混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗 5-アミノ-2-クロロ-4-メチルピリジンを得、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。このアミンを、濃 HCl (6 mL) に溶解し、3 首丸底フラスコに移し、そして -5 °C まで冷却した。NaNO₂/H₂O の溶液 (440 mg/5 mL) をゆっくり添加し、そしてその混合物を 10 分間攪拌した。第 2 の 3 首丸底フラスコに H₂O (12 mL) を添加し、そして -5 °C で冷却した。次いで、塩化チオニル (4.5 当量) を滴下した。添加を完了した後、その混合物を室温まで温めた。ここで、CuCl (0.5 当量) を添加し、次いでその混合物を -5 °C まで冷却した。アミン前駆体を含む第 1 の反応混合物を第 2 の反応混合物にゆっくりと添加した。泡が生じ、そしてそれを濾過して 6-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-スルホニル クロリドを得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。表題化合物を、方法 G を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび 6-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。 20

【0462】

MS m/z (M+H) 501.4;HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 2.05 分 30

(実施例 76: 2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-4-メチル-N-{1-[(R) -ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(N-メチル-ピリド-4-イル)フェン-1-イル]エト-1]}アセトアミドヨージド塩の調製)

2-[2-(S または R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドの TFA 塩を、EtOH/1N HCl 中に溶解して、透明な溶液を形成した。その溶液を、飽和 K₂CO₃ でアルカリ性にし、CHCl₃ で抽出した。溶媒を真空下で除去し、2-[2-(S または R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(ピリジン-4-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドの遊離塩基 (130 mg, 0.19 mmol) を得、これを MeOH (3 mL) 中に溶解し、そしてそれに MeI (3 mL) を添加し、そしてその混合物を 1 週間攪拌した。得られた固体を、分取 HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) により精製し、表題化合物を得た。 40

【0463】

【化 1 8 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 8.96 (1H, d, J =6.9 Hz), 8.46 (2H, d, J =6.9 Hz), 7.97 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.39 (9H, m), 7.13 (1H, d, J =8.1 Hz), 4.94 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.31 (3H, s), 3.58 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.79 (3H, m);

MS m/z (M+H) 715.2;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA): R_t = 3.32 分

(実施例 77: 2-[2-(R)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 10

表題物質を、方法 G を用い、その後、キラル HPLC 分離を行うことにより、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび 2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルクロリドを得た。

MS (ES): m/e 478.1 (M)

(実施例 78: 2-[2-(R, S)-1-(p-トルエンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 20

表題物質を、方法 G を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび 4-メチルフェニルスルホニルクロリドから得た。

MS (ES): m/e 436 (M)

(実施例 79: 2-[2-(R, S)-1-(p-トルエンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-メトキシフェニル)アセトアミドの準備)

表題物質を、Maybridge から購入した。

【0464】

(実施例 80: 2-[2-(R, S)-1-(p-トルエンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミドの準備) 30

表題物質を、Specs から購入した。

【0465】

(実施例 81: 2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-フェニルアセトアミドの調製)

表題物質を、方法 C を用いて、2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびアニリンから調製した。 40

MS (ES): m/e 464 (M)

(実施例 82: 2-[2-(R, S)-1-(2, 5-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を、方法 G を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび 2, 5-ジクロロフェニルスルホニルクロリドから得た。

MS (ES): m/e 504 (M)

(実施例 83: 2-[2-(R, S)-1-(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジル 50

アセトアミドの調製)

表題物質を、方法Gを用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび3, 5-ジクロロフェニルスルホニルクロリドから得た。

MS (ES) : m/e 504 (M)

(実施例84: 2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を、方法Gを用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 3-ジクロロフェニルスルホニルクロリドから得た。 10

MS (ES) : m/e 504 (M)

HPLC (H₂O-アセトニトリル-0.1% TFA) : R_t = 27.16分

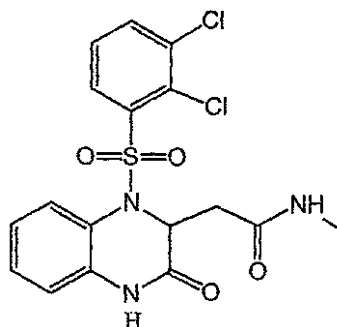
(実施例85: 2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチルアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸を、方法Cを用いて、メチルアミンHClとカップリングさせた。

HPLC (H₂O-アセトニトリル-0.1% TFA) : R_t = 20.98分 20

【0466】

【化189】



30

(実施例86: 2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シクロヘキシルメチルアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸を、方法Cを用いて、シクロヘキサメチルアミンにカップリングさせた。

HPLC (H₂O-アセトニトリル-0.1% TFA) : R_t = 30.02分

(実施例87: 2-[2-(R, S)-1-(2, 4-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 40

表題物質を、方法Gを用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 4-ジクロロフェニルスルホニルクロリドから得た。

MS (ES) : m/e 504 (M)

(実施例88: 2-[2-(R, S)-1-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を、方法Gを用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4- 50

テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2-フルオロフェニルスルホニルクロリドから得た。

HPLC (H₂O-アセトニトリル=0.1% TFA) : R_t = 24.12分

(実施例89)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を方法Gを使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 5-ジメチル4-クロロフェニルスルホニルクロリドから得た。

10

【0467】

HPLC (H₂O-アセトニトリル=0.1% TFA) : R_t = 29.46分

(実施例90)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3, 4-トリクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を方法Gを使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 3, 4-トリクロロフェニルスルホニルクロリドから得た。

20

【0468】

HPLC (H₂O-アセトニトリル=0.1% TFA) : R_t = 29.56分

(実施例91)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-フェニルアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸を、方法Cを使用してアニリンにカップリングさせた。

【0469】

HPLC (H₂O-アセトニトリル=0.1% TFA) : R_t = 27.7分

(実施例92)

(2-[2-(S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題物質を方法Gを使用し、その後のキラルHPLC分離により、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドおよび2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルクロリドから得た。

30

【0470】

MS (ES) : m/e 478.1 (M)

(実施例93)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]アセトアミドの調製)

表題物質を、方法F、その後の4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニルクロリドを使用する方法Gを用いて、1, 2-フェニレンジアミンおよびマレイミドから調製した。

40

【0471】

MS (ES) : m/e 408 (M+H)

(実施例94)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)

50

－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔2－（インドール－3－イル）－1－（S）－（メトキシカルボニル）エト－1－イル〕アセトアミドの調製）

表題化合物を、2－（インドール－3－イル）－1－（S）－（メトキシカルボニル）－1－アミノエタンおよび2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸で出発する方法Yを使用して調製した。

【0472】

MS（ES）：m/e 610（M+H）

（実施例95）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔1－（R）－（t－ブトキシカルボニル）－3－メチルプロポ－1－イル〕アセトアミドの調製）

表題化合物を方法Yを使用して、2－〔2－（R，S）－1－4－（クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸およびD－イソロイシンt－ブチルエステルから調製した。

【0473】

HPLC（水－アセトニトリル－0.1％TFA）：R_t＝35.38分

（実施例96）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－メチレンカルボニル－〔3－（R）－t－ブトキシカルボキサミドピロリジン－N－イル〕の調製）

表題化合物を方法Wを使用して、2－〔2－（R，S）－1，4－（クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸および3－（R）－t－ブトキシカルボキサミドピロリジンから調製した。

【0474】

MS（ES）：m/e 599.2（M+Na）

（実施例97）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－メチレンカルボニル－〔2－（S）－カルボキサミドピロリジン－N－イル〕の調製）

表題化合物を方法Wを使用して、2－〔2－（R，S）－1－4－（クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸および2－（S）－カルボキサミドピロリジンから調製した。

【0475】

MS（ES）：m/e 527.1（M+Na）

（実施例98）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－メチレンカルボニル－〔3－（R，S）－ヒドロキシ－ピロリジン－N－イル〕

【0476】

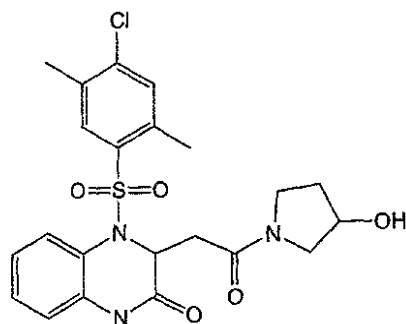
10

20

30

40

【化 190】



10

表題化合物を方法Wを使用して、2-[2-(R, S)-1-4-(クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および3-(R, S)-ヒドロキシピロリジンから調製した。

【0477】

MS (ES) : m/e 500.1 (M+Na)

(実施例99)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N, N-(ジピリド-3-イルメチル)アセトアミドの調製)

20

表題化合物を方法Wを使用して、2-[2-(R, S)-1-4-(クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびN, N-ジピリド-3-イルメチルアミンから調製した。

【0478】

MS (ES) : m/e 590.2 (M)

(実施例100)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノフェニル-エト-1-イル)]アセトアミドの調製)

30

表題物質を方法Tを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび酢酸アンモニウムから得た。所望のジアステレオマーを分取HPLC精製により得た。

【0479】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : R_t = 3.90分

MS (ES) : m/e 652 (M+H)

(実施例101)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)-2-(4-アミジノ)フェニル-エト-1-イル]アセトアミドの調製)

40

表題物質を方法Tを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび酢酸アンモニウムから得た。所望のジアステレオマーを分取HPLC精製により得た。

【0480】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : R_t = 3.60分

50

MS (ES) : m/e 652 (M+H)

(実施例102)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(フェニル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミドの調製)

方法Mを使用するN-Boc-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピペリジン-4-イル)エチルアミンのN-フェニル化、方法Pを使用する脱保護、そしてそれに続いて方法Sを使用する2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸へのカップリングにより、所望の物質を得、これを分取HPLCにより精製した。

10

【0481】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 4.15分

MS (ES) : m/e 693 (M+H)

(実施例103)

2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(フェニル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミドの調製)

20

方法Mを使用するN-Boc-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピペリジン-4-イル)エチルアミンのN-フェニル化、続く方法Pを使用する脱保護、そして、その後の方法Sを使用する2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸へのカップリングにより所望の物質が得られ、これを分取HPLCにより精製した。

【0482】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 4.27分

MS (ES) : m/e 693 (M+H)

(実施例104)

(2-[2-(RまたはS)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミドの調製)

30

方法Nを使用する、N-Boc-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピペリジン-4-イル)エチルアミンのN-フェニル化と4-クロロピリジンとのカップリング、続く方法Pを使用する脱保護、そしてその後の方法Sを使用する2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸へのカップリングにより、所望の物質が得られ、これを分取HPLCにより精製した。

40

【0483】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 2.16分

MS (ES) : m/e 695 (M+H)

(実施例105)

(2-[2-(SまたはR)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]}エト-1-イル}アセトアミドの調製)

方法Nを使用する、N-Boc-1-(R)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[N-(ピペリジン-4-イル)エチルアミンのN-フェニル化と4-クロロピリジ

50

ンとのカップリング、続く方法 P を使用する脱保護、そしてその後の方法 S を使用する 2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸へのカップリングにより、所望の物質を得、これを分取 HPLC により精製した。

【0484】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 2.77$ 分

MS (ES) : $m/e = 695$ (M+H)

(実施例 106)

(2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- [3- (2-メチルチアゾール-4-イル) -ピラゾール-5-イル] アセトアミドの調製) 10

2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸をピリジン中 POC13 の存在下で、2-tert-ブチル-5- (2-メチルチアゾール-4-イル) -2H-ピラゾール-3-イルアミンと-20℃で5分間、次いで室温で18時間カップリングさせた。反応混合物を氷上に注ぎ、粗生成物を濾過した。MeOHからの再結晶後に得られる純粋な生成物を、還流温度で4時間ギ酸で処理した。過剰のギ酸を除去し、酢酸エチルによる再結晶によって粗生成物を精製し、表題化合物を白色固体として得た。

【0485】

20

【化191】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.99$ (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.42-2.46, (br. s, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.94 (dd, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84-7.39 (m, Ar-H, 6H), 7.79 (s, 1H, NH), 10.43, 10.51 (s, 1H);

MS (ES): $m/e = 571.1$ (M);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短いカラム): $R_t = 5.12$ 分

(実施例 107)

(2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N-2- [N- (N-モルホリノカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミドの調製) 30

表題化合物を方法 J' を使用して、2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドおよびモルホリンカルボニルクロリドから調製した。

【0486】

MS (ES) : m/e (M) 632.2

(実施例 108)

40

(2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- [(チオフェン-2-イル) メチレンカルボニル] ピペリジン-4-イル] イル} エト-1-イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、チオフェン-2-イルアセチルクロリドおよび2- [2- (R, S) -1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0487】

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) : $R_t = 11.07$ 分

50

MS (ES) : m/e (M+H+) 644

(実施例109)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(3, 5-ジメチルオキサゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法J'により、3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イルカルボニルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

10

【0488】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.596分

MS (ES) : m/e (M+H+) 643

(実施例110)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-フラン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法J'により、フラン-2-イルカルボニルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

20

【0489】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.852分

MS (ES) : m/e (M+H+) 614

(実施例111)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

30

表題化合物を方法J'により、イソオキサゾール-5-イルカルボニルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0490】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.598分

MS (ES) : m/e (M+H+) 615

(実施例112)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(5-メチルピラゾール-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

40

表題化合物を方法J'により、5-メチルピラゾール-3-イルカルボニルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0491】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 9.695分

MS (ES) : m/e (M+H+) 628

50

(実施例 1 1 3)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(1-メチル-3-t-ブチルピラゾール-5-イル-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、1-メチル-3-t-ブチルピラゾール-5-イルカルボニルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

10

【0 4 9 2】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 11.759 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 684

(実施例 1 1 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(4-メチルチアジアゾール-5-イル-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、4-メチル-2, 3-チアジアゾール-5-カルボニルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

20

【0 4 9 3】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 10.831 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 646

(実施例 1 1 5)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(クロロメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、クロロアセチルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

30

【0 4 9 4】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 10.663 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 596

(実施例 1 1 6)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチル)ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(フェニルカルボニル)-ピペリジン-4-イルエト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、フェニルクロロフォーマートおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

40

【0 4 9 5】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 11.231 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 624

(実施例 1 1 7)

50

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(イソプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法J'により、イソプロピルカルボニルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0496】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.922分

10

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 590.2

(実施例118)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(t-ブチルメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法J'により、t-ブチルアセチルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

20

【0497】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.745分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 618

(実施例119)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(2-フェニルエチル-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法J'により、シンナミルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

30

【0498】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.894分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 650

(実施例120)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(メトキシメチレン-カルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

40

表題化合物を方法J'により、メトキシアセチルクロリドおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0499】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.853分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 592

(実施例121)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[

50

N-（ピラジン-2-イルカルボニル）ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、ピラジン-2-イルカルボニルクロリドおよび 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0500】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.036 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 626

(実施例 122)

(2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (イソキノリン-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イルアセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、イソキノリン-3-イルカルボニルクロリドおよび 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0501】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.408 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 675

(実施例 123)

(2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N (ピロリジン-5-オン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドおよび N-ピロリジン-5-オン-2-イルカルバミルクロリドを使用して調製した。

【0502】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 9.403 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 631 (M+Na⁺) 653

(実施例 124)

(2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (N'-アセチルピロリジン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イルアセトアミドの調製)

表題化合物を方法 J' により、N-アセチルピロリジン-2-イルカルボニルクロリドおよび 2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- (2-ピペリジン-4-イル) -エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0503】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 9.797 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 659 (M+Na⁺) 681

(実施例 125)

(2- [2- (R, S)-1- (4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] -N- {2- [N- (ジクロロメチレンカルボニル) ピペリジン-4-イル] エト-1-イル} アセトアミドの調製)

10

20

30

40

50

表題化合物を方法 J' により、ジクロロアセチルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0504】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t = 11.177 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 631 (M+Na⁺) 652

(実施例 126)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(エチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製) 10

表題化合物を方法 J' により、プロピオニルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0505】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t = 10.467 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 576 (M+Na⁺) 598

(実施例 127)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(n-プロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製) 20

表題化合物を方法 J' により、ブチリルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-4-イル)-エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。

【0506】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t = 10.733 分 30

MS (ES): m/e (M+H⁺) 590

(実施例 128)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イルアセトアミドの調製) 30

表題化合物を方法 I' により、ピラジン-2-イルカルボニルクロリドおよび 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-2-(4-アミノフェニル)エト-1-イルアセトアミドを使用して調製した。 40

【0507】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t = 10.873 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 634 (M+Na⁺) 656

(実施例 129)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(イソキノリン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン 50

ン-2-イル]-N-2-(4-アミノフェニル)エト-1-イルアセトアミドおよびイソキノリン-2-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0508】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 12.312分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 683 (M+Na⁺) 705

(実施例130)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(N'-アセチルピロリジン-2-イル-カルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

10

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびN-アセチルピロリジン-2-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0509】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 10.071分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 667 (M+Na⁺) 689

(実施例131)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(1,2-ベンゾチアジアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

20

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび1,2-ベンゾチアジアゾール-5-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0510】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 11.549分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 690 (M+Na⁺) 712

(実施例132)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-4[N-(ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

30

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびベンゾフラン-5-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0511】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 11.325分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 674 (M+Na⁺) 696

(実施例133)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

40

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび3-メチルイソオキサゾール-5-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

50

【0512】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.346分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 637 (M+Na⁺) 659

(実施例134)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(N'-モルホリノカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびモルホリノカルボニルクロリドから出発して調製した。 10

【0513】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.203分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 641 (M+Na⁺) 663

(実施例135)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(メトキシフェン-3-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび3-メトキシベンゾイルクロリドから出発して調製した。 20

【0514】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.506分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 662 (M+Na⁺) 684

(実施例136)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(チオフェン-2-イルメチレンカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびチオフェン-2-イルアセチルクロリドから出発して調製した。 30

【0515】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.273分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 652 (M+Na⁺) 674

(実施例137)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルカルボニルクロリドの調製)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.943分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 651 (M+Na⁺) 673

(実施例138)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(2-(ピリド-3-イル)-エチルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびピリジン-3-イルプロピオニルクロリドから出発して調製した。

【0516】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t=8.807分

10

MS (ES): m/e (M+H⁺) 661 (M+Na⁺) 683

(実施例 139)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(フラン-2-イルカルボニル)-アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびフラン-2-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

20

【0517】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t=10.39分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 622 (M+Na⁺) 644

(実施例 140)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびイソオキサゾール-5-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

30

【0518】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t=10.738分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 623 (M+Na⁺) 645

(実施例 141)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(3-メチルピラゾール-5-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

40

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび3-メチルピラゾール-5-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0519】

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA): R_t=10.466分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 636 (M+Na⁺) 658

(実施例 142)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-4-[N

50

－1－メチル－3－*t*－ブチルピラゾール－5－イルカルボニル) アミノ] フェネト－1－イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(4－アミノフェニル) エト－1－イル] アセトアミドおよび1－メチル－3－*t*－ブチルピラゾール－5－イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0520】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 12.15 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 692 (M+Na⁺) 714

10

(実施例 143)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－{4－[N－(4－メチル－1, 2, 3－チアジアゾール－5－イルカルボニル) アミノ] フェネト－1－イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(4－アミノフェニル) エト－1－イル] アセトアミドおよび4－メチル－1, 2, 3－チアジアゾール－5－カルボニルクロリドから出発して調製した。

20

【0521】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.454 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 654 (M+Na⁺) 676

(実施例 144)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－{4－[N－(クロロメチレンカルボニル) アミノ] フェネト－1－イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(4－アミノフェニル) エト－1－イル] アセトアミドおよびクロロアセチルクロリドから出発して調製した。

30

【0522】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.755 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 604 (M+Na⁺) 626

(実施例 145)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－{4－[N－(クロロフェン－2－イルカルボニル) アミノ] フェネト－1－イル} アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(4－アミノフェニル) エト－1－イル] アセトアミドおよび2－クロロベンゾイルクロリドから出発して調製した。

40

【0523】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.549 分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 666 (M+Na⁺) 688

(実施例 146)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－{4－[N－(フェニルカルボニル) アミノ] フェネト－1－イルアセトアミドの調製)

50

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびベンゾイルクロリドから出発して調製した。

【0524】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 11.405 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 632 (M+Na⁺) 654

(実施例 147)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(イソプロピルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製) 10

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびイソブチルクロリドから出発して調製した。

【0525】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 10.927 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 598 (M+Na⁺) 620

(実施例 148)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(ピリド-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製) 20

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびピリド-2-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0526】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 11.392 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 633 (M+Na⁺) 655

(実施例 149)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(ピリド-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製) 30

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびピリド-4-イルカルボニルクロリドから出発して調製した。

【0527】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA): R_t = 9.53 分

MS (ES): m/e (M+H⁺) 633 (M+Na⁺) 655

(実施例 150)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(n-ブチルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製) 40

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびペンタノイルクロリドから出発して調製した。 50

【0528】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.4分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 612 (M+Na⁺) 634

(実施例151)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(*tert*-ブチルメチレンカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび*tert*-ブチルアセチルクロリドから出発して調製した。

10

【0529】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.655分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 626 (M+Na⁺) 648

(実施例152)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(2-フェニルエチニルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

20

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびシンナミルクロリドから出発して調製した。

【0530】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.918分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 658 (M+Na⁺) 680

(実施例153)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(フルオロフェン-2-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

30

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび2-フルオロベンゾイルクロリドから出発して調製した。

【0531】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.537分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 650 (M+Na⁺) 672

(実施例154)

40

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(メトキシメチレンカルボニル)アミノ]フェネト-1-アセトアミドの調製)

表題化合物を方法I'を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびメトキシアセチルクロリドから出発して調製した。

【0532】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.432分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 600 (M+Na⁺) 622

50

(実施例 155)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(エチルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびプロピオニルクロリドから出発して調製した。

【0533】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.58分

10

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 584 (M+Na⁺) 606

(実施例 156)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(プロピルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびブチルクロリドから出発して調製した。

【0534】

20

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 10.931分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 598 (M+Na⁺) 620

(実施例 157)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(ジクロロメチレンカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびジクロロアセチルクロリドから出発して調製した。

30

【0535】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.307分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 638 (M+Na⁺) 660

(実施例 158)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{4-[N-(メチレンジオキシフェン-4-イルカルボニル)アミノ]フェネト-1-イル}アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I' を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-アミノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよび3, 4-メチレンジオキシベンゾイルクロリドから出発して調製した。

40

【0536】

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 11.48分

MS (ES) : m/e (M+H⁺) 676 (M+Na⁺) 698

(実施例 159)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエト-1-イル)アセトアミドの調製)

50

表題化合物を方法 I を使用し、2-[(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-アミノエタノールから合成した。

【0537】

【化192】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.47 (s, 1H), 7.91 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J =5.5, 8.8 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 5H), 2.01 (s, 3H).

10

(実施例 160)

(2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-プロモエト-1-イル) アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I を使用し、2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-プロモエチルアミンから合成した。

【0538】

【化193】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31-7.14 (m, 4H), 6.75 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.09 (dd, J =4.4, 9.9 Hz, 1H), 3.63-3.34 (m, 4H), 2.56 (dd, J =4.4, 14.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J =4.4, 14.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

20

(実施例 161)

(2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(イミダゾール-4-イル) エト-1-イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I を使用し、2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびヒスタミンから合成した。

【0539】

【化194】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.51 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J =5.1, 9.9 Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.73 (t, J =6.6 Hz, 2H), 2.29-2.08 (m, 5H), 1.98 (s, 3H).

40

(実施例 162)

(2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(インドール-3-イル) エト-1-イル] アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I およびトリプタミンを使用して、2-[(2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびトリプタミンから合成した。

【0540】

【化 1 9 5】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.82 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.02 (t, J =5.6 Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 6H), 7.14-6.95 (m, 4H), 6.83 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, J =5.1, 9.3 Hz), 3.33-3.21 (m, 3H), 2.75 (t, J =7.8 Hz, 2H), 2.29-2.13 (m, 5H), 2.02 (s, 3H).

(実施例 1 6 3)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(2-ジメチルアミノ)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

表題化合物を方法 I を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および N, N-ジメチルエチレンジアミンから合成した。

【0 5 4 1】

【化 1 9 6】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.41 (s, 1H), 7.81 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.27 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J =5.1, 8.7 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 7H), 2.11 (s, 6H), 2.02 (s, 3H). 20

(実施例 1 6 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]アセトアミドの調製)

表題化合物を方法 I を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびメチル(4-アミノメチル)ベンゾエートから合成した。

【0 5 4 2】

(実施例 1 6 5)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(4-ニトロベンジル)アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 4-ニトロベンジルアミンから合成した。

【0 5 4 3】

【化 1 9 7】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.61 (t, J =7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.29 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J =3.9, 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). 40

(実施例 1 6 6)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-モルホリノ)エチ-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5 50

ージメチルベンゼンスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル] 酢酸および4ー(2ーアミノエチル) モルホリンから合成した。

【0544】

【化198】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.45 (s, 1H), 7.83 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J =4.8, 8.7 Hz, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 11H), 2.01 (s, 3H).

10

(実施例167)

(2ー[2ー(R, S)ー1ー(4ークロロー2, 5ージメチルベンゼンスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル]ーNー(ピリドー2ーイル)エトー1ーイル] アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Iを使用して、2ー[2ー(R, S)ー1ー(4ークロロー2, 5ージメチルベンゼンスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル] 酢酸および2ーアミノエチルピリジンから合成した。

【0545】

【化199】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.48 (s, 1H), 8.78 (d, J =5.4 Hz, 1H), 8.45 (t, J =8.1 Hz, 1H), 8.13 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J =8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J =5.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J =4.2, 8.7 Hz, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 5H), 1.97 (s, 3H).

20

(実施例168)

(2ー[2ー(R, S)ー1ー(4ークロロー2, 5ージメチルベンゼンスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル]ーNー(ピリドー2ーイルメチル) アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Iを使用して、2ー[2ー(R, S)ー1ー(4ークロロー2, 5ージメチルベンゼンスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル] 酢酸および2ーアミノメチルピリジンから合成した。

【0546】

【化200】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.56 (s, 1H), 8.97 (t, J =5.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J =5.4 Hz, 1H), 8.40 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J =7.8 Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J =4.8, 9.9 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

40

(実施例169)

(2ー[2ー(R, S)ー1ー(ナフトー1ーイルスルホニル)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル]ーNーベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Gを使用して、1ーナフタレンスルホニルクロリドで縮合された2ー[2ー(R, S)ー3ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー2ーイル]ーNーベンジルアセトアミドから合成した。

50

【 0 5 4 7 】

【 化 2 0 1 】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.88 (s, 1H), 8.37 (t, J =6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J =8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J =8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.34-7.07 (m, 8H), 6.53 (d, J =7.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, J =4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 2H).

(実施例 1 7 0)

10

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(4-アミノベンジル)アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 K を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(4-ニトロベンジル)アセトアミドから合成した。

【 0 5 4 8 】

【 化 2 0 2 】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.51 (s, 1H), 8.50 (t, J =5.7 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 7H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J =5.4, 15.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J =5.4, 15.3 Hz, 1H), 3.56 (bs, 2H), 2.36 (dd, 1H, J =5.3, 15.3 Hz), 2.28-2.20 (m, 4H), 1.97 (s, 3H).

20

(実施例 1 7 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(1-メトキシ)-N-メチルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および N, O-ジメチルヒドロキシルアミンから合成した。

30

【 0 5 4 9 】

【 化 2 0 3 】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.56 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.8, 1H), 4.90 (dd, J =5.4, 8.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

(実施例 1 7 2)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(4-カルボキシベンジル)アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 I を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 4-(アミノメチル)安息香酸メチルから合成した。次いで、生じた生成物を、方法 C を使用して加水分解した。

40

【 0 5 5 0 】

【化 2 0 4】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.51 (s, 1H), 8.55 (t, J =5.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 5H), 7.34 (t, J =8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J =8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J =8.4, 1H), 4.94 (dd, J =4.2, 9.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J =6.0, 16.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J =6.0, 16.5 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 4H), 1.99 (s, 3H).

(実施例 1 7 3)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 10

表題化合物を、方法 G を使用して、2-クロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。

【0 5 5 1】

【化 2 0 5】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.54 (s, 1H), 8.34 (t, J =6.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J =2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 6H), 7.01 (dt, J =1.5, 7.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J =1.5, 7.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J =5.8, 9.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, J =5.8, 15.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, J =9.0, 15.0 Hz, 1H). 20

(実施例 1 7 4)

(2-[2-(R, S)-1-(3-クロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 G を使用して、3-クロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。 30

【0 5 5 2】

【化 2 0 6】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.36 (s, 1H), 8.35 (t, J =5.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J =2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J =8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J =1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 8H), 7.12 (dt, J =1.4, 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J =2.2, 7.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, J =5.8, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.38 (dd, J =5.8, 15.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J =9.0, 15.0 Hz, 1H). 40

(実施例 1 7 5)

(2-[2-(R, S)-1-(3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 G を使用して、3, 4-ジクロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。

【0 5 5 3】

【化 2 0 7】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 10.42 (s, 1H), 8.36 (t, J =5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 8H), 7.13 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J =5.8, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, J =5.8, 14.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, J =9.0, 14.9 Hz, 1H).

(実施例 1 7 6)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 10

表題化合物を、方法 G を使用して、2, 4, 6-トリクロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。

【0 5 5 4】

【化 2 0 8】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 10.72 (s, 1H), 8.38 (t, J =5.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.51 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.04 (t, J =7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J =7.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J =5.8, 9.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.30-2.49 (m, 2H). 20

(実施例 1 7 7)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-フェネチルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D を使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびフェネチルアミンから合成し、続いて方法 G を使用して 2, 3-ジクロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した。 30

【0 5 5 5】

MS (ES) : m/e 541 ($\text{M}^+ + \text{Na}$) ;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (長いカラム) : R_t = 28.11 分。

【0 5 5 6】

(実施例 1 7 8)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 G を使用して、2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルクロリドで縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。 40

【0 5 5 7】

【化 2 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.74 (s, 1H), 8.46 (t, J =5.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.89 (s, 3H), 7.53 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 7.13 (dt, J =1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J =1.2, 7.8, 1H), 5.05 (dd, J =4.2, 9.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, J =4.2, 14.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, J =9.3, 14.7 Hz, 1H).

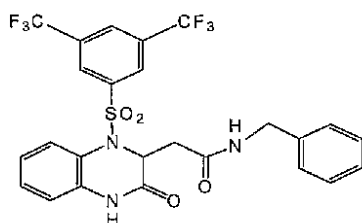
(実施例 1 7 9)

10

(2-[2-(R, S)-1-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

【0 5 5 8】

【化 2 1 0】



20

表題化合物を、方法 G を使用して、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニルスルホニルクロリドに縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。

【0 5 5 9】

【化 2 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (t, J =5.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.49 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 8H), 5.02 (dd, J =5.4, 11.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J =6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.25-2.44 (m, 2H).

30

(実施例 1 8 0)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(4-フェニルブト-1-イル)アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D を使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびフェニルブチルアミンから合成し、続いて方法 G を使用して 2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

40

【0 5 6 0】

【化 2 1 2】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.41 (s, 1H), 7.81 (t, J =5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.04 (t, J =7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J =7.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =5.4, 10.0 Hz, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.56 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.10-2.77 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.50-1.158 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 2H).

10

(実施例 1 8 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-N-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D を使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 1-アミノエチルピペリジンから合成し、続いて方法 G を使用して 2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

【0 5 6 1】

【化 2 1 3】

20

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.48 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H), 8.34 (t, J =5.7 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.29 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, J =5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.41-3.44 (m, 4H), 2.87-3.04 (m, 3H), 2.18-2.36 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.68-1.178 (m, 4H), 1.03-1.07 (m, 3H).

(実施例 1 8 2)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 D を使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびイソプロピルアミンから合成した；次いで、これを方法 G を使用して 2, 3-ジクロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

30

【0 5 6 2】

【化 2 1 4】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.60 (s, 1H), 7.93 (dd, J =1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J =1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.20 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J =7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J =5.8, 9.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.04 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J =6.5 Hz, 3H).

40

(実施例 1 8 3)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 G を使用して、2-メチル-5-ニトロフェニルスルホニルクロリドに縮合した 2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドから合成した。

50

【0563】

MS (ES): m/e 495 (M+H);

HPLC (H₂O-CH₃CN=0.1% TFA) (長いカラム): R_t = 28.08 分。

【0564】

(実施例184)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N, N-ジイソプロピルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Dを使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびジイソプロピルアミンから合成し、続いて方法Gを使用して2, 3-ジクロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

10

【0565】

【化215】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.65 (s, 1H), 7.93 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.86

(d, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (dt, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (dt,

J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=4.7, 7.9 Hz, 1H),

3.67-3.73 (m, 1H), 3.46-3.5 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 0.95-1.28 (m, 12H). (25)

20

(実施例185)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-2-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Dを使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および2-アミノエチルピリジンから合成し、続いて方法Gを使用して2, 3-ジクロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

【0566】

【化216】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.64 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (t,

J=7.2 Hz, 1H), 8.08 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m,

3H), 7.50 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H),

7.03 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H);

MS (ES): m/e 520 (M+H).

30

(実施例186)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジル-N-メチルアセトアミドの調製)

表題化合物を、方法Dを使用して、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびN-メチルベンジルアミンから合成し、続いて方法Gを使用して2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた。

40

【0567】

【化 2 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.49 (s, 0.67 H), 10.43 (s, 0.33 H), 7.48-7.19 (m, 8H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, J =7.6 Hz, 0.67H), 6.77 (d, J =7.6 Hz, 0.33H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.64 (d, J =14.4 Hz, 0.67H), 4.46 (d, J =17.0 Hz, 0.33H), 4.33 (d, J =14.4 Hz, 0.67H), 4.22 (d, J =17.0 Hz, 0.33H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.62-2.48(m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05-2.04 (m, 3H);

MS (ES) : m/e 513 ($M+H$) ;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (長いカラム) : R_t = 31.08 10分

(実施例 187 (中間体化合物))

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸の調製)

表題化合物を、以下の多工程手順により合成した：第1に、方法F次いでEを使用して、1, 2-フェニレンジアミンおよびマレイミドから開始し、次いで、方法Gを使用して、2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドと反応させて、表題化合物を得た。

【0568】

【化 2 1 8】

20

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.46 (s, 0.67 H), 7.52 (s, 1 H), 7.30 (dt, J =1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dt, J =1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J =1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (dd, J =4.8, 15.6 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 172.31, 167.69, 138.93, 137.32, 134.53, 134.58, 134.25, 133.20, 132.71, 129.04, 128.72, 123.30, 122.08, 116.42, 45.76, 37.99, 19.50, 19.32;

30

MS (ES) : m/e 409 ($M+H$) ;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 4.94分
(実施例 188 (中間体化合物))

(2-[2-(R, S)-1-(4-ジクロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]メトキシ酢酸の調製)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸 (483 mg, 1.18 mmol) を、メタノール (30 ml) 中に溶解した。この溶液を、触媒量の濃 H_2SO_4 と共に一晩還流下加熱した。溶媒を、ほとんど乾燥するまで濃縮し、固体 40
を水で洗った。デシケーター中で乾燥させた後、白色固体が表題化合物として得られた。

【0569】

【化 2 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.61 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.29 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J =4.5, 9.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.63 (dd, J =4.5, 14.7 Hz, 1H), 2.33-2.49 (m, 4H), 1.99 (s, 3H);

MS (ES) : m/e 446 ($M^+ + \text{Na}$) ;

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (長いカラム) : R_t = 28.65 50

分。

【0570】

(実施例189)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シクロヘキシルメチルアセトアミドの調製)

エタノール(25 ml)および氷酢酸(1.5 ml)中の2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6, トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] N-ベンジルアセトアミド(100 mg, 0.21 mmol)、PtO₂の混合物を、一晚水素バルーン中で水素添加した。反応混合物を、セライトを介して濾過し、エタノールでリンスした。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、固体を水で数回洗った。デシケーター中での乾燥後、表題化合物を白色固体として得た。

10

【0571】

【化220】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.61 (s, 1H), 7.72 (t, J=4.7 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 5H), 4.77 (dd, J=4.3, 9.0 Hz, 1H), 2.86 (q, J=6.5, 12.6 Hz, 1H), 2.70 (q, J=6.5, 12.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.27 (m, 4H), 2.13 (dd, J=9.0, 14.1 Hz, 1H), 1.62-0.75 (m, 11H);

20

MS (ES): m/e 506 (M⁺ + Na);

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) (長いカラム): R_t = 31.22 分

(実施例190 (中間体化合物))

(2-[2-(R, S)-3-オキソ-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸の調製)

2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドを用いて、方法Gに記載される一般的手順に従って、表題化合物を調製した。

【0572】

【化221】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 12.55 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.28 (dt, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 3H), 7.01 (dt, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=4.4, 10.4 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (dd, J=10.4, 15.2 Hz, 1H);

30

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) (長いカラム): R_t = 23.22 分

(実施例191)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-2-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法L (工程A)を使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-2-イル)エト-1-イル]アセトアミドから表題化合物を合成した。

40

【0573】

【化 2 2 2】

^1H NMR (d_6 -DMSO HCl 塩) δ = 10.49 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.30 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 3H), 2.38-2.10 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.90-1.35 (m, 8H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.62、3.74 分 (1 対のジアステレオマーを提供する)

(実施例 192)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピペリジン-2-イルメチル)アセトアミドの調製)

方法 L (工程 A) を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-2-イルメチル)アセトアミドから表題化合物を合成した。

【0574】

【化 2 2 3】

^1H NMR (d_6 -DMSO HCl 塩) δ = 10.55 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.30 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J =5.4, 9.3 Hz, 1H), 3.29-3.11 (m, 3H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.36 (dd, J =5.4, 14.4 Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.83-1.31 (m, 6H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.88 分 (ブロード)。

【0575】

(実施例 193)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピリド-イルエト-1-イル)アセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 3-アミノエチルピリジンから表題化合物を合成した。

【0576】

【化 2 2 4】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.47 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 2H), 8.00 (t, J =4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 5H), 7.08 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 3.32-3.12 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 5H), 1.99 (s, 3H);

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ 167.62, 166.95, 150.54, 148.08, 139.14, 137.42, 136.88, 135.57, 134.61, 134.33, 134.09, 133.30, 132.75, 129.12, 128.87, 124.05, 123.45, 121.71, 116.45, 56.34, 36.67, 32.37, 19.40, 19.34.

(実施例 194)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[

10

20

30

40

50

(N-メチル)ピロリジン-2-イル]エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチルアミンから表題化合物を合成した。

【0577】

【化225】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.22-2.212 (m, 8H), 2.09-1.98 (m, 5H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.38-1.15 (m, 2H);

10

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.43分 (ブロード)。

【0578】

(実施例195)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-3-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

方法L (工程A) を使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピリド-3-イルエト-1-イル)アセトアミドから表題化合物を合成した。

【0579】

【化226】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl 塩) δ = 10.50 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =5.7, 9.3 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.08 (m, 8H);

30

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.43分。

【0580】

(実施例196)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロプ-1-イル]アセトアミドの調製)

方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびN, N-ジメチルエチレンジアミンから表題化合物を合成した。

40

【0581】

【化227】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.87 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =5.1, 9.3 Hz, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.30-2.09 (m, 11H), 2.01 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 2H);

50

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (短いカラム): R_t = 3.29分
(実施例197)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(N-メチルピペリジン-2-イル)] アセトアミドの調製)

方法Jおよび方法Kにより2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-2-イル)エト-1-イル] アセトアミドから表題化合物を合成した。

【0582】

10

【化228】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.65-1.15 (m, 8H);

MS (ES): m/e 534 (M+H).

(実施例198)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(N-メチルピペリジン-3-イル)エト-1-イル] アセトアミドの調製)

方法Jおよび方法Kにより2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-ピリド-3-イルエト-1-イル) アセトアミドから表題化合物を合成した。

【0583】

【化229】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.84 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.79-0.75 (m, 8H);

MS (ES): m/e: 534 (M+H).

(実施例199)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(N-メチルピペリジン-2-イル)メチル] アセトアミドの調製)

方法Jおよび方法Kにより2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-2-イルメチル) アセトアミドから表題化合物を合成した。

【0584】

【化230】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.46 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.04-2.79 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.42-1.91 (m, 13H), 1.81-1.15 (m, 8H).

50

(実施例 200)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シアノメチルアセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびアミノアセトニトリルから表題化合物を合成した。

【0585】

【化 231】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.66 (t, J =5.4 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.29 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 2.28 (dd, J =4.8, 14.7 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 4H), 2.00 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 168.42, 166.57, 139.23, 137.43, 134.67, 134.19, 134.02, 133.34, 132.75, 129.26, 128.80, 123.58, 121.54, 117.99, 116.54, 56.07, 36.19, 27.45, 19.40, 19.34;)

10

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : $R_t = 4.11$ 分。

20

【0586】

(実施例 201)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-アミノアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸 (460 mg, 1.1 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.16 ml, 3.3 mmol) を加えた。生じる溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒のほとんどを、減圧下で除去し、最後の少量の溶液を、冷蔵庫中に一晩配置した。固体を、濾過によって単離し、少量の水で洗い、表題化合物を得た。

30

【0587】

【化 232】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 8.96 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, J =5.7, 9.0 Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 5H), 1.99 (s, 3H);

MS (ES): m/e 423 (M+H).

40

(実施例 202)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチルカルボキサミドアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シアノメチルアセトアミド (500 mg, 1.12 mmol) を、濃 HCl (10 ml) に懸濁し、室温で 24 時間攪拌した。次いで、この固体を、濾過によって単離し、水で 2~3 回洗って表題化合物として白色固体を得た。

【0588】

50

【化 2 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.50 (s, 1H), 8.18 (t, J =5.4 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.28 (dt, J =1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.83 (dd, J =1.3, 7.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J =5.9, 8.4 Hz, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);

MS (ES): m/e 487 (M^+ +Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 3.37 分 (実施例 203)

10

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-フェニルエト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および (R)-1-フェニルエチルアミンから、表題化合物を合成した。

【0589】

【化 2 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.51-6.98 (m, 10H), 6.88 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.96-4.93 (m, 2H), 2.48-2.20 (m, 5H), 2.07 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 1.35 (d, J =7.4 Hz, 1.5 H), 1.31 (d, J =7.4 Hz, 1.5H);

20

MS: m/z (EI^+) 533 (M^+ +Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 5.31 分、5.36 分 (1 対のジアステレオマーを提供した)。

【0590】

(実施例 204)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-フェニルエト-1-イル]アセトアミドの調製)

30

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および (S)-1-フェニルエチルアミンから、表題化合物を合成した。

【0591】

【化 2 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.52 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.51-6.98 (m, 10H), 6.88 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.96-4.93 (m, 2H), 2.48-2.20 (m, 5H), 2.07 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 1.35 (d, J =7.4 Hz, 1.5 H), 1.31 (d, J =7.4 Hz, 1.5H);

40

MS: m/z (EI^+) 535 (M^+ +Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 5.31 分、5.36 分。

【0592】

(実施例 205)

(2-[2-(S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 A、B および C を使用して 1, 2-フルオロニトロベンゼンおよび L-アスパラギ

50

ン酸から表題化合物を合成した；生じた生成物を方法Hを使用して2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドと反応させた；方法Iを使用して2-アミノエチルピリジンと反応させて、表題化合物を得た。

【0593】

【化236】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, TFA 塩) δ = 10.52 (s, 1H), 8.82 (d, J =6.6 Hz, 2H), 8.09 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J =6.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.14 (dt, J =1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J =1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.88 (dd, J =4.8, 9.3 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 4H), 2.15 (dd, J =9.6, 14.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H);

MS (ES): m/e : 514 (M+H);

10

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.45 分。

【0594】

(実施例206)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

方法A、BおよびCを使用して1, 2-フルオロニトロベンゼンおよびD-アスパラギン酸から表題化合物を合成した；方法Hを使用する2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニルクロリドとの反応に続いて、方法Iを使用する2-アミノエチルピリジンとの反応を行ない、表題化合物を得た。

【0595】

【化237】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl 塩) δ = 10.48 (s, 1H), 8.82 (d, J =6.6 Hz, 2H), 8.06 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J =6.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.09 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, J =5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 4H), 2.10 (dd, J =9.0, 14.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H);

MS (ES): m/e : 514 (M+H);

30

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 3.34 分。

【0596】

(実施例207)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

40

方法Jおよび方法Kを使用して2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドから、表題化合物を合成した。

【0597】

MS (ES) : m/e 534 (M+H), 556 (M+Na)。

【0598】

(実施例208)

50

(2-[2-(S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法JおよびKを使用して2-[2-(S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドから、表題化合物を合成した。

【0599】

MS (ES): m/e 534 (M+H), 556 (M+Na);

HPLC (アセトニトリル-水-0.1% TFA) $R_t = 4.39$ 分。

10

【0600】

(実施例209)

(N-[2-(4-アミノフェニル)-エチル]-2-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]アセトアミドの調製)

方法Iを使用して2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および4-アミノエチルアニリンから、表題化合物を合成した。

【0601】

【化238】

20

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 10.46$ (s, 1H), 7.90 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.27 (dt, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.09 (dt, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.48 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 4.89-4.84 (m, 2H), 3.16-2.90 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 5H), 2.02 (s, 3H);

MS (ES): m/e: 527 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA) (短いカラム): $R_t = 3.56$ 分。

【0602】

30

(実施例210)

(2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イルメチル)アセトアミドの調製)

方法Iを使用して2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および4-アミノメチルピリジンから、表題化合物を合成した。

【0603】

【化239】

40

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 10.56$ (s, 1H), 8.59-8.53 (m, 3H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=5.0, 9.9$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=6.0, 16.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=5.4, 16.5$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=5.0, 14.1$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 4H), 2.04 (s, 3H).

(実施例211)

(2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法Iを使用して2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼ

50

ンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 4 - アミノエチルベンゾニトリルから、表題化合物を合成した。

【0604】

【化240】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ = 8.11 (bs, 1H), 7.68 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.11 (dt, J =1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J =1.2, 8.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J =5.1, 9.9 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.37 (dd, J =4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 4H), 2.04 (s, 3H);

MS (ES): m/e 537 (M+H);

10

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : R_t = 5.73 分。

【0605】

(実施例 212)

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [(ピリド - 3 - イル) メチル] アセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] 酢酸および 3 - アミノメチルピリジンから、表題化合物を合成した。

20

【0606】

【化241】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.49 (s, 1H), 8.49-8.44 (m, 3H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.66-7.25 (m, 5H), 7.10 (t, J =8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, J =5.1, 9.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J =5.7, 15.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J =5.1, 14.1 Hz, 1H), 2.38 (dd, J =5.1, 14.1 Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.99 (s, 3H).

(実施例 213)

30

(2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 4 - t - ブトキシカルボニルメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - {2 - [N - (t - ブトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エト - 1 - イル} アセトアミドの調製)

2 - [2 - (R, S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 2 - イル] - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エト - 1 - イル] アセトアミド (383 mg, 0.69 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (281.6 mg, 2.1 mmol) および t - ブチルプロモアセテート (161.5 mg, 0.83 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、表題化合物として白色固体を得た。

40

【0607】

【化 2 4 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.64 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (dt, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dt, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.55 (d, J =8.1 Hz, 1H), 6.04 (t, J =5.4 Hz, 1H), 5.08 (t, J =5.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J =17.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J =17.0 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.68-1.28 (m, 25H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.83, 161.98, 161.76, 160.59, 134.53, 131.70, 129.60, 129.06, 128.32, 127.62, 127.27, 124.32, 123.80, 119.14, 117.96, 109.51, 78.10, 75.67, 55.21, 50.87, 48.26, 38.50, 32.20, 32.04, 30.61, 27.64, 26.72, 22.86, 22.67, 14.57, 13.99;

MS (ES): m/e : 747 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 1% TFA) (短いカラム) : R_t = 5.40 分。

【0608】

(実施例 2 1 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[1-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製) 20

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミド (383 mg, 0.69 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (286.1 mg, 2.1 mmol) および *t*-ブチルプロモアセテート (161.5 mg, 0.83 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、表題化合物として白色固体を得た。 30

【0609】

【化 2 4 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.64 (s, 1H), 7.63 (dd, J =1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.78 (dd, J =1.3, 8.1 Hz, 1H), 6.10 (t, J =5.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J =4.4, 10.4 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.51 (dd, J =4.6, 15.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J =10.0, 15.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 16H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.75, 167.05, 166.89, 139.65, 136.60, 134.54, 133.34, 132.87, 132.21, 131.87, 128.59, 128.25, 124.03, 121.46, 115.94, 80.77, 60.26, 55.88, 53.31, 37.31, 36.86, 35.76, 32.66, 31.86, 31.80, 28.01, 19.64, 19.18;

MS (ES): m/e : 633 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 1% TFA) (短いカラム) : R_t = 4.23 分。

【0610】

(実施例 2 1 5)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3- 50

ーオキソー１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル］－Ｎ－（２－ピペリジンー４－イルエトー１－イル）アセトアミドの調製）

方法Ｋを使用して２－〔２－（Ｒ）－１－（４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル］－Ｎ－〔２－（ピリド－４－イル）エトー１－イル〕アセトアミドから、表題化合物を合成した。

【０６１１】

【化２４４】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl 塩) δ = 10.53 (s, 1H), 7.96 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.34 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J =4.5, 9.9 Hz, 1H), 3.31-3.18 (m, 3H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.33-2.11 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.67-1.27 (m, 7H);

MS (ES): m/e 519 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 3.31 分。

10

【０６１２】

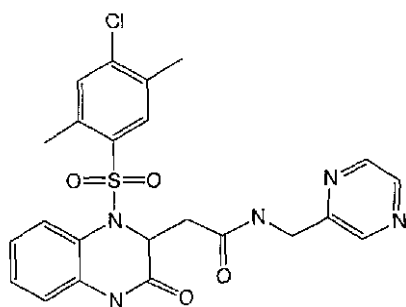
(実施例 216)

(２－〔２－（Ｒ，Ｓ）－１－（４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル］－Ｎ－（ピラジンー２－イルメチル）アセトアミドの調製）

20

【０６１３】

【化２４５】



30

方法Ｉを使用して２－〔２－（Ｒ，Ｓ）－１－（４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンー２－イル〕酢酸および３－アミノメチルピラジンから、表題化合物を合成した。

【０６１４】

【化２４６】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.50 (s, 1H), 8.62 (t, J =5.4 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 3H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.26 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, J =5.3, 8.9 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 2.38 (dd, J =5.3, 13.9 Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 4H), 1.99 (s, 3H);

40

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 167.74, 166.45, 166.36, 154.15, 144.09, 143.52, 138.82, 137.06, 134.30, 133.94, 133.74, 133.60, 132.97, 132.40, 128.87, 128.45, 123.20, 121.36, 116.21, 116.15, 56.16, 42.81, 36.52, 19.26, 19.22;

MS: m/z (EI^+) 500 (M+H);

50

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 4.40 分。

【0615】

(実施例 217)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(2-アミノピリド-4-イル)メチル]アセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 2-アミノ-5-アミノメチルピリジン (D. Feng, J. Med. Chem., 40(23):3726-3733(1997)) から、表題化合物を合成した。 10

【0616】

【化 247】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.54 (s, 1H), 8.47 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.32 (dt, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, J=1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.94 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=6.0, 15.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H);

MS (ES): m/e 514 (M+H); 20

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 3.28 分。

【0617】

(実施例 218)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-(4-(アミノエチレンアミジノ)フェニル)エト-1-イル}アセトアミドの調製)

方法 T を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびエチレンジアミンから、表題化合物を合成した。 30

【0618】

【化 248】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 10.54 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H), 8.15 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 5H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=5.1, 9.9 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.37 (dd, J=4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 4H), 2.04 (s, 3H);

¹³C NMR (d₆-DMSO) δ 167.18, 166.49, 163.93, 158.45, 158.03, 146.08, 138.81, 137.00, 134.30, 133.95, 133.72, 132.99, 132.33, 129.40, 128.89, 128.68, 128.47, 123.21, 121.38, 116.21, 56.17, 37.14, 36.60, 35.20, 19.28, 19.24;

MS (ES): m/e: 597 (M+H); 40

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 2.99 分。

【0619】

(実施例219)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[4-(イミダゾリン-2-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

方法Tを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]N-[2-(4-シアノフェニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびエチレンジアミンから、表題化合物を合成した。

【0620】

10

【化249】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 10.47 (s, 1H), 10.43 (d, J =3.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, J =1.4, 9.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, J =1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J =1.5, 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =1.5, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J =5.1, 9.9 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.37 (dd, J =4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 4H), 2.04 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 167.63, 166.91, 165.57, 147.74, 139.16, 137.38, 134.63, 134.31, 134.07, 133.32, 132.70, 130.32, 129.19, 129.05, 128.81, 123.50, 121.68, 120.57, 116.50, 56.36, 44.82, 36.68, 35.40, 19.40, 19.37;

20

MS (ES): m/e : 580 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (短いカラム): R_t = 3.65分。

【0621】

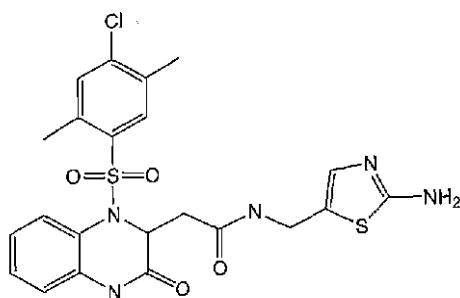
(実施例220)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-アミノチアゾール-5-イルメチル)アセトアミドの調製)

30

【0622】

【化250】



40

方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-アミノ-5-アミノメチルチアゾール (P. Marshaw, J. Med. Chem. 38 (6): 994-1004 (1995); J. Heterocyclic Chem. 18 (2): 205 (1981)) から、表題化合物を合成した。

【0623】

50

【化 2 5 1】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.49 (s, 1H), 8.43 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.29 (dt, J =1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dt, J =1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J =7.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.91 (dd, J =5.6, 9.4 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 2.37 (dd, J =5.4, 15.1 Hz, 1H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.99 (s, 3H);

MS: m/z (EI⁺) 520 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 3.49 分

10

【0 6 2 4】

(実施例 2 2 1)

(2-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-フェネチルアセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 3-フェニルエチルアミンから、表題化合物を合成した。

【0 6 2 5】

【化 2 5 2】

20

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.47 (s, 1H), 7.94 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.48-7.408 (m, 10H), 6.82 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J =5.3, 9.2 Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.67 (t, J =7.1 Hz, 2H), 2.23-2.11 (m, 5H), 2.02 (s, 3H);

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ 167.01, 166.74, 139.76, 138.79, 137.09, 134.27, 134.00, 132.97, 132.41, 128.96, 128.79, 128.63, 128.51, 126.38, 123.13, 121.40, 119.92, 116.15, 56.15, 53.52, 36.72, 35.24, 19.29, 19.23;

MS (ES): m/e : 513 (M+H);

30

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 6.11 分

【0 6 2 6】

(実施例 2 2 2)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(3-フェニルプロプ-1-イル)アセトアミドの調製)

方法 I を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および 3-フェニルプロピルアミンから、表題化合物を合成した。

40

【0 6 2 7】

【化 2 5 3】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 10.49 (s, 1H), 7.98 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 6H), 7.13 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J =5.1, 9.3 Hz, 1H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.60 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.35-2.19 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (p, J =6.6 Hz, 2H);

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 167.01, 166.53, 142.10, 138.78, 137.04, 134.27, 134.01, 132.81, 132.39, 130.11, 128.69, 128.57, 128.48, 126.02, 123.14, 121.41, 119.92, 116.15, 56.27, 38.54, 36.73, 32.72, 31.13, 19.29, 19.22;

MS (ES): m/e : 527 (M+H);

10

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 6.41 分。

【0 6 2 8】

(実施例 2 2 3)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 V を使用して N-メチル-1, 2-フェニレンジアミンおよびオキサロ酢酸ジエチルエステルから、表題化合物を合成した。

20

【0 6 2 9】

【化 2 5 4】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 8.52-8.50 (m, 2H), 8.04 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J =8.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J =4.8, 8.7 Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (dt, J =4.5, 7.2 Hz, 2H), 2.27-2.11 (m, 5H), 2.00 (s, 3H);

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 167.60, 165.95, 150.10, 149.03, 139.13, 137.38, 136.05, 134.72, 133.79, 133.13, 132.47, 129.65, 129.33, 124.86, 124.20, 123.65, 116.37, 56.80, 36.52, 34.45, 28.74, 19.43, 19.32;

MS (ES): m/e 528 (M+H);

30

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ = 0.1% TFA) (短いカラム) : R_t = 3.74 分。

【0 6 3 0】

(実施例 2 2 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 L (工程 A) を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドから、表題化合物を合成した。

40

【0 6 3 1】

【化 2 5 5】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl 塩) $\delta = 7.91$ (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=4.5$, 9.9 Hz, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.87-1.21 (m, 7H);

MS (ES): m/e : 534 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (短いカラム) : $R_t = 3.76$ 分

10

【0 6 3 2】

(実施例 2 2 5)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

表題化合物を、方法 J により、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドから合成した。

20

【0 6 3 3】

【化 2 5 6】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO HCl 塩) $\delta = 8.02$ -7.99 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.70-3.47 (m, 3H), 3.22-2.97 (m, 3H), 2.77-2.74 (m, 6H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.98-1.97 (s, 3H);

MS (ES): m/e 545 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 3.85$ 分

(実施例 2 2 6)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジクロロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

4, 5-ジクロロベンゼン-1, 2-ジアミンを、方法 F を使用して N-ベンジルマレイミドと反応させ、次に方法 G を用いて、4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリドと縮合した。

30

【0 6 3 4】

【化 2 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) $\delta = 2.09$ (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 4.00 (dd, $J=6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=6$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=6$ Hz, 1H), 7.01-7.54 (m, Ar-H, 9H), 8.37 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 10.76 (s, 1H);

MS (ES): m/e 568.1 (M+H), 590.1 (M+Na).

40

(実施例 2 2 7)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジクロロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製)

4, 5-ジクロロベンゼン-1, 2-ジアミンを、方法 F を使用して N-ベンジルマレイミドと反応させ、次に方法 G を用いて、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドと縮合し、表題化合物を得た。

50

【0635】

【化258】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 15\text{--}2.50$ (dd, および s, 1H), 4.05 (dd, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.31 (m, Ar-H, 7H), 8.34 (t, 1H), 10.93 (s, 1H);

MS (ES): m/e 547 (M+H), 569 (M+Na).

(実施例 228)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメチルキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 10

4, 5-ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミンを、方法 F を使用して N-ベンジルマレイミドと反応させた。得られた生成物を、方法 G を使用して 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドと反応させ、所望の物質を得た。

【0636】

【化259】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.04\text{--}2.30$ (m, 17H), 3.29 (d, 1H), 4.10 (dd, 2H), 4.71 (dd, 1H), 6.68-7.30 (m, 4H), 8.28 (t, 1H, NH), 10.48 (s, NH);

MS (ES): m/e 506.3 (M+H), 528.3 (M+Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 4.11$ 分 20

(実施例 229)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメチルキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミド)

表題化合物を、方法 F を使用して 4, 5-ジメチル 1, 2-フェニレンジアミンから調製し、次に 2, 5-ジメチル 4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを使用して方法 G を行った。

【0637】

【化260】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.0\text{--}2.5$ (dd, m, s 14H), 4.15 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.3 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.89 (dd, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.49 (m, ArH, 8H), 8.36 (t, 1H, NH), 10.35 (s, 1H, NH);

MS (ES): m/e 527 (M+H), 549 (M+Na).

(実施例 230)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)-3-オキシ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-ベンジルアセトアミドの調製) 40

N-メチルベンゼン-1, 2-ジアミンを、方法 F を使用して N-ベンジルマレイミドと反応させた。得られた生成物を、方法 G を使用して 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドと反応させ、表題物質を得た。

【0638】

【化261】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.14\text{--}2.30$ (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.72-4.53 (m, 2H), 4.92 (dd, 1H), 7.06-7.41 (m, 11H), 8.34 (t, 1H, NH);

MS (ES): m/e 492 (M+H), 541 (M+Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 5.64$ 分

(実施例 2 3 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸を、方法 I を使用して 2-ピリジン-4-イルエチルアミンと反応させ、表題物質を得た。

【0639】

【化262】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.90-2.20 (m, s, 8H), 2.64 (t, 2H), 3.19-3.51 (m, 2H), 4.85 (dd, 1H), 6.79-7.46 (m, Ar-H, 8H), 7.98 (t, 1H), 8.44 (d, 2H), 10.45 (s, 1H);

MS (ES): m/e 514 (M+H), 536 (M+Na);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 3.28 分

10

(実施例 2 3 2)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、方法 J および方法 K に供し、表題物質を、HCl 塩として得た。

20

【0640】

【化263】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.0-1.15 (m, 2H), 1.65 (bd, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.70 (bd, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 4.83 (dd, 1H), 6.80-7.44 (m, ArH, 6H), 7.81 (t, 1H, NH);

MS (ES): m/e 534 (M+H), 556 (M+Na).

30

(実施例 2 3 3)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、方法 L (工程 A) に供し、表題物質を HCl 塩として得た。

【0641】

【化264】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.28 (m, 2H), 1.83 (t, 2H), 2.0-2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.75-2.90 (br m, 4H), 3.05-3.40 (bm, 4H), 4.85 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H, Ar), 6.83 (s, 1H, Ar), 7.11-7.40 (m, 5H, ArH), 7.95 (t, NH), 8.82 (br t, NH), 8.95 (b t, NH), 10.41 (s, NH);

MS (ES): m/e 520 (M+H).

40

(実施例 2 3 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)

50

－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(ピリド－4－イル－N－オキシド)エト－1－イル]アセトアミドの調製)

2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(ピリド－4－イル)エト－1－イル]アセトアミドを、m－クロロ過安息香酸(1.0等量)とジオキサン中で反応させ、表題物質を得た。

【0642】

【化265】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.99(s, 3H), 2.10-2.15(m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.65 (m, 2H) 3.20(m, 2H), 4.84 (dd, J=4.8Hz, 1H), 6.80-7.36 (m, 8H, ArH), 7.40 (s, 1H), 7.95(t, 1H, NH), 8.05(d, 2H), 10.46 (s, 1H, NH);

MS (ES): m/e 530 (M+H), 552 (M+Na);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 3.21 分

(実施例 235)

(2－[2－(R, S)－1－(2, 6－ジクロロベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－ベンジルアセトアミド)

ベンゼン－1, 2－ジアミンを、方法Fを使用してN－メチルマレイミドと反応させた。得られた生成物を、方法Gを使用して2, 6－ジクロロベンゼンスルホニルと反応させ、表題物質を得た。

【0643】

【化266】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.32-2.45(m, 2H), 4.18(m, 2H), 5.14(dd, J=5.7Hz, 1H), 6.80-7.60(m, Ar-H, 1H), 8.34(t, J=3.6Hz, 1H), 10.63(s, 1H);

MS (ES): m/e 504 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 26.5 分

(実施例 236)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－メチレンカルボニル－(4－メチルピペラジン－1－イル)の調製)

2－[2－(R, S)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]酢酸を、方法Dを使用してN－メチルピペラジンと反応させた。次に、得られた生成物を、方法Gを使用して4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニルクロリドと反応させ、表題生成物を得た。

【0644】

【化267】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.98(s, 1.5H), 2.0(1.5H), 2.26(s, 3H), 2.40-3.05(m, 11H), 3.2-3.8(m, 4H), 4.9(bd, 1H), 6.82-7.47(m, 6H), 10.55(s, 0.5H), 10.57(s, 0.5H);

MS (ES): m/e 492 (M+H).

(実施例 237)

(2－[2－(R, S)－1－(4－クロロ－2, 5－ジメチルベンゼンスルホニル)－3－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル]－N－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)エト－1－イル]アセトアミドの調製)

2－クロロエチルアミンヒドロクロリドを、水中で1－メチルピペラジンと反応させた。水の蒸発後、得られたアミンを、方法Iを使用して2－[2－(R, S)－1－(4－

10

20

30

40

50

クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸と反応させた。生成物を、調製用 HPLC から、TFA 塩として単離した。

【0645】

【化268】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.04 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H),

2.80 (s, 3H), 2.6-3.5 (bm, 6H), 4.93 (dd, J=3.9Hz), 6.86-7.50 (m, Ar-H, 6H),

8.15 (bt, 1H), 10.53 (s, 1H);

MS (ES): m/e 535 (M+H).

10

(実施例 238)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-クロロエト-1-イル)アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸を、方法 I を使用して、クロロエチルアミンで処理して、表題化合物を調製した。

【0646】

【化269】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.00 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H),

3.30 (bt, 2H), 3.51 (bt, 2H), 4.85 (dd, J=4.8Hz), 6.90-7.60 (m, Ar-H, 6H), 8.21 (bt,

1), 10.50 (s, 1H);

MS (ES): m/e 470.0 (M+H), 492.0 (M+Na);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 5.33 分

20

(実施例 239)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、方法 J に供し、表題物質を得た。

【0647】

【化270】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.97-2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H),

2.35 (s, 3H), 2.38 (bt, 2H), 2.85-3.13 (m, 6H), 4.84 (dd, J=Hz, 1H), 5.31 (s, 1H),

6.79-7.41 (m, Ar-H, 6H), 7.81 (t, J=Hz, 1H), 10.44 (s, 1H);

MS (ES): m/e 532 (M+H).

30

40

(実施例 240)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-シクロプロピルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 L を使用した、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの、1-エトキシ-1-トリメチシロキシシクロプロパンとの反応から、表題物質を得た。

【0648】

【化 2 7 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 0.21$ (bd, 2H), 0.34(bd, 2H), 0.90-1.85(m, 5H), 1.9-2.4(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.00(m, 2H), 3.30(m, 6H), 4.81(dd, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.77-7.41(m, Ar-H, 6H), 7.76(bt, 1H), 10.40(s, 1H);

MS (ES): m/e 560 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 3.60$ 分

(実施例 2 4 1)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-メトキシカルボニル-2-ピリド-4-イル]エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

2-ト-ブトキシカルボニルアミノ-3-(R)-ピリジン-4-イル-プロピオン酸を、方法Pを使用して、そのメチルエステルに変換した。得られたエステルを、方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と反応させ、表題生成物を得た。

【0 6 4 9】

【化 2 7 2】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.92$ (s, 3H), 1.96(s, 3H), 2.22(bm, 5H), 2.80-3.40(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.61(s, 3H), 4.48(m, 1H), 4.80(bd, 1H), 6.77-7.41(m, Ar-H, 8H), 8.43(brd, 1H), 8.49(d, 2H), 10.44(s, 1H);

MS (ES): m/e 571.0(M+H), 592.6 (M+Na);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 3.19, 4.21$ 分

(一対のジアステレオマーを提供した).

20

(実施例 2 4 2)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)- (メトキシカルボニル)-2-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 30

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-メトキシカルボニル-2-ピリド-4-イル]エト-1-イル]アセトアミドを、方法Jに供し、表題化合物を得た。

【0 6 5 0】

【化 2 7 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.98$ (s, 3H), 2.20および2.24 (s, 3H), 2.24(m, 2H), 2.33(m, 4H), 2.70(bd, 2H), 3.29(bm, 2H), 3.60 and 3.56 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.82(m, 1H), 5.32(bd, 1H), 6.78-7.43(m, Ar-H, 6H), 8.24(t, 1H), 10.43 (bs, 1H);

MS (ES): m/e 590 (M+H), 611.8 (M+Na).

40

(実施例 2 4 3)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)- (メトキシカルボニル)-2-(N-メトピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)- 50

3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)-2-(N-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、方法Kに供し、ジアステレオマー混合物として表題化合物を得た。

【0651】

【化274】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 0.9-1.40(m, 9H), 1.97(s, 3H), 2.16, 2.21(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.74(bt, 2H), 3.58および3.61(s, 3H), 4.22, 4.32 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.80-7.47(m Ar-H, 6H), 8.31(t, 1H), 10.43 (bt, 1H);

MS (ES): m/e 592 (M+H), 614 (M+Na););

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 3.40 分

10

(実施例244)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(α , α -ジメチルグリシン)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオン酸を、方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドと反応させ、次に生のTFAを使用し、tert-ブトキシカルボニル基の開裂を、室温で数時間行った。表題化合物を、よい収率で単離した。

20

【0652】

【化275】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 0.94-1.85(bm, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.10-2.47 (m, 2H), 2.70-3.11(m, 4H), 4.35(bt, 4H), 4.84(dd, 1H), 7.41-7.79(m, 6H, ArH), 7.86(bt, NH), 8.06, (bt, NH₂), 10.43(s, NH);

LCMS 605 (M+H).

30

(実施例245)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(α -アミノアセチル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製)

tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸を、方法Iを使用して2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドと反応させ、次に、TFAを使用し、室温で数時間、tert-ブトキシカルボニル基の開裂を行った。表題化合物を、よい収率で単離した。

40

【0653】

【化276】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 0.9-1.30(m, 4H), 1.30(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.98(s, 3H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.67(bt, 2H), 3.69(bd, 2H), 3.69(bt, 2H), 3.85(bt, 2H), 4.40(bt, 2H), 4.87(dd, J =3.9Hz), 6.81-7.43(m, Ar-H, 6H), 7.88(br. t, 1H), 7.98(bt, NH₂), 10.45(s, 1H);

MS (ES): m/e 577 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) (ショートカラム): R_t = 5.20 分

50

(実施例 246)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル]アセトアミドの調製)

t-ブトキシカルボニルグリシンを、方法 S を使用し、ピペリジンと縮合した。得られたアミドを、生の TFA で、室温で数時間処理した。TFA を、減圧下で蒸発させ、そして得られたアミンを、方法 S を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と縮合して、よい収率で所望の物質を得た。

【0654】

10

【化 277】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 9.63 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.58 (m, 6H).

MS (ES): m/e 533.1 (M+H), 555.1 (M+Na).

(実施例 247)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

D-フェニルアラニンメチルエステルヒドロクロリド塩を、方法 S を使用して 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合し、所望の物質を、よい収率で得た。

【0655】

20

【化 278】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ = 8.78 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.19 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);

30

MS (ES): m/e 571 (M+H), 593 (M+Na).

(実施例 248)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1-ピロリジン-N-イルカルボニル-2-フェニルエト-1-イル]アセトアミドの調製)

t-ブトキシカルボニル D-フェニルアラニンを、方法 S を使用して、ピロリジンと縮合した。得られたアミドを、生の TFA で、室温で数時間処理した。TFA を、減圧下で蒸発させ、そして得られたアミンを、方法 S を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と縮合して、所望の物質をよい収率で得た。

40

【0656】

【化 279】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ = 9.09 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.26 (m, 9H), 6.87 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (m, 4H);

MS (ES): m/e 610 (M+H), 632 (M+Na).

50

(実施例 249)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

L-チロシンメチルエステルヒドロクロリド塩を、方法 S を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合した。

【0657】

HPLC (アセトニトリル/水) : $R_t = 4.80, 4.99$ 分。

10

【0658】

(実施例 250)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-フェニル-1-(S)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

L-フェニルアラニンメチルエステルヒドロクロリド塩を、方法 S を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合した。

【0659】

HPLC (アセトニトリル/水 6:3) $R_t = 14.91, 15.26$ 分。

20

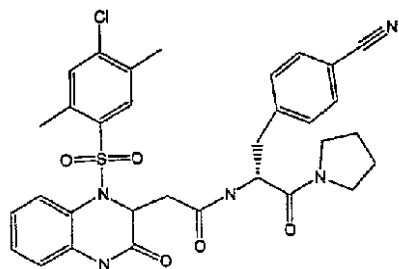
【0660】

(実施例 251)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

【0661】

【化 280】



30

t-ブトキシカルボニル-D-p-シアノフェニルアラニンを、方法 S を使用してピロリジンと縮合した。得られたアミドを、生の TFA で、室温で数時間処理した。TFA を、減圧下で蒸発させ、そして得られたアミンを、方法 S を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と縮合し、所望の物質をよい収率で得た。

40

【0662】

MS (ES) : m/e 635 (M+H)、658 (M+Na)。

【0663】

(実施例 252)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(フェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]-N-メチルアセトアミドの調製)

50

t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンを、方法Sを使用してピロリジンと縮合した。得られたアミドを、生のTFAで室温で数時間処理した。TFAを、減圧下で蒸発させ、そして得られたアミンを、方法Sを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と縮合し、所望の物質をよい収率で得た。

【0664】

【化281】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 9.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.63 (m, 11 H), 5.12 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.24 (m, 8H), 2.18 (d, 3H), 2.09 (d, 3H), 1.45 (m, 4H).

10

(実施例253)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(2-フェニル-1-(R)-カルボキシ-エト-1-イル)アセトアミドの調製)

この化合物を、方法Cを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-2-フェニル-1-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドから得た。

【0665】

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{ TFA}$): $R_t = 10.37, 11.54$ 分。 20

【0666】

(実施例254)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミド)

D-チロシンメチルエステルヒドロクロリド塩を、方法Sを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合し、所望の物質をよい収率で得た。 30

【0667】

MS (ES): m/e 587 (M+H), 609 (M+Na)。

【0668】

(実施例255)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチルアセトアミドの調製)

メチルアミンヒドロクロリド塩を、方法Sを使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合した。 40

【0669】

【化282】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m), 6.74 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H);

MS (ES): m/e 423 (M+H), 444 (M+Na).

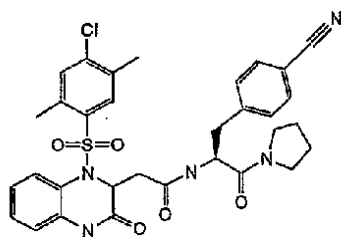
(実施例256)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル) 50

－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔2－（4－シアノフェニル）－1－（S）－（ピロリジン－N－イルカルボニル）エト－1－イル〕アセトアミドの調製）

【0670】

【化283】



10

ｔ－ブトキシカルボニル－L－p－シアノフェニルアラニンを、方法Sを使用してピロリジンと縮合した。得られたアミドを、生のTFAで、室温で数時間処理した。TFAを、減圧下で蒸発させ、そして得られたアミンを、方法Sを使用して、2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸と縮合し、所望の物質をよい収率で得た。

【0671】

HPLC（（CH₃CN－H₂O－0.1％ TFA）R_t＝11.66、12.03 20分。

【0672】

（実施例257）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔1－（R）－（ｔ－ブトキシカルボニル）－2－（フェニル）エト－1－イル〕アセトアミドの調製）

D－フェニルアラニンｔ－ブチルエステルヒドロクロリド塩を、方法Sを使用して2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸に縮合し、所望の物質をよい収率で得た。 30

【0673】

【化284】

¹H NMR (CDCl₃) δ = 9.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.30 (m, 8H), 6.80 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (d, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

（実施例258）

（2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル］－N－〔1－（R）－（イソプロポキシカルボニル）－2－（フェニル）エト－1－イル〕アセトアミドの調製） 40

D－フェニルアラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド塩を、方法Sを使用して2－〔2－（R，S）－1－（4－クロロ－2，5－ジメチルベンゼンスルホニル）－3－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキノキサリン－2－イル〕酢酸に縮合し、所望の物質をよい収率で得た。

【0674】

【化 2 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 9.23 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 6.77 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (d, 2H), 1.12 (d, 2H).

(実施例 2 5 9)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{1-(S)-[ピロリジン-N-イルカルボニル]-2-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]エト-1-イル}アセトアミドの調製) 10

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(S)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびエチレンジアミンを、方法 T に供し、そして所望の物質を、HPLC 精製において、TFA 塩として単離した。

【0 6 7 5】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA 3:6): R_t = 5.49 分。

【0 6 7 6】

(実施例 2 6 0)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N, N-ジイソプロピルアセトアミドの調製) 20

N, N-ジイソプロピルアミンを、方法 S を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸に縮合した。

【0 6 7 7】

【化 2 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.61 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.18 (d, 6H). 30

(実施例 2 6 1)

(2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル}アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドおよびエチレンジアミンを、方法 T に供し、そして所望の物質を、1つのジアステレオマーとして、調製 HPLC 精製において、単離した。 40

【0 6 7 8】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA): R_t = 3.69 分;

MS (ES): m/e 678 (M+H)。

【0 6 7 9】

(実施例 2 6 2)

2-[2-(R または S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-1-(R)-(ピロリジン-1-イルカ 50

ルボニル) エト-1-イル} アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-シアノフェニル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル] アセトアミドおよびエチレンジアミンを、方法Tに供し、そして所望の物質を、1つのジアステレオマーとして、調製HPLC精製において、単離した。

【0680】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.89$ 分;

MS (ES) : $m/e = 678$ (M+H)。

【0681】

10

(実施例263)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-(2-(R, S)-メチルピペリジン-N-イル)の調製)

方法Wを、2-(R, S)-メチルピペリジンおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸で開始して使用し、表題化合物を得た。

【0682】

MS (ES) : $m/e = 491$ (M+H)。

【0683】

20

(実施例264)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[4-アセチルピペラジン-1-イル]の調製)

4-アセチルピペラジンおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸で開始して使用し、表題化合物を得た。

【0684】

MS (ES) : $m/e = 520$ (M+H)。

【0685】

30

(実施例265)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N, N-ジ(2-メトキシエト-1-イル)アセトアミドの調製)

方法Wを、2-メトキシエチルアミンおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸で開始して使用し、表題化合物を得た。

【0686】

MS (ES) : $m/e = 525$ (M+H)。

【0687】

40

(実施例266)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シクロヘキシル-N-エチルアセトアミドの調製)

方法Wを、N-シクロヘキシル-N-エチルアミンおよび2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸で開始して使用し、表題化合物を得た。

【0688】

MS (ES) : $m/e = 519$ (M+H)。

【0689】

50

(実施例 267)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[4-(R, S)-ヒドロキシピペリジン-N-イル]の調製)

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびヒドロキシピペリジンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0690】

MS (ES) : m/e 493 (M+H)。

【0691】

10

(実施例 268)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N, N-ジエチルアセトアミドの調製)

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびN, N-ジエチルアミンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0692】

MS (ES) : m/e 465 (M+H)。

【0693】

20

(実施例 269)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-フェネチル-N-メチルアセトアミドの調製)

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびN-フェネチル-N-メチルアミンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0694】

MS (ES) : m/e 527 (M+H)。

【0695】

30

(実施例 270)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[3-(R, S)-カルボキサミド-ピペリジン-N-イル]の調製)

方法を、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および3-(R, S)-カルボキサミド-ピペリジンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0696】

MS (ES) : m/e 520 (M+H)。

【0697】

40

(実施例 271)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[2-(S)-ヒドロキシメチルピロリジン-N-イル]の調製

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-(S)-ヒドロキシメチルピロリジンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0698】

MS (ES) : m/e 493 (M+H)。

【0699】

50

(実施例 272)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[2-(S)-メトキシメチルピロリジン-1-イル]の調製)

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および[2-(S)-メトキシメチルピロリジンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0700】

MS (ES) : m/e 507 (M+H)。

【0701】

10

(実施例 273)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(n-ヘキシル)-N-メチルアセトアミドの調製)

方法Wを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびN-メチルヘキシルアミンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0702】

MS (ES) : m/e 513 (M+H)。

【0703】

20

(実施例 274)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(S)-(t-ブトキシオキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法Yを使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸およびL-チロシンt-ブチルエステルヒドロクロリド塩から、表題化合物を調製した。

【0704】

30

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 30.0、31.1分。

【0705】

(実施例 275)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[2-(S)-メトキシカルボニルピロリジン-N-イル]の調製)

方法Xを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-(S)-メトキシカルボニルピロリジンで開始して使用し、表題化合物を得た。

40

【0706】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 27.41、27.5分。

【0707】

(実施例 276)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-カルボキサミド-2-(S)-メチルブト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法Xを、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸

50

および 1-(S)-カルボキサミド-2-(S)-メチルブト-1-イルアミンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0708】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 25.7$ 、 26.27 分。

【0709】

(実施例 277)

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メトキシカルボニルメチルアセトアミドの調製

10

方法 X を、2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および N-メトキシカルボニルメチルアミンで開始して使用し、表題化合物を得た。

【0710】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 25.12$ 、 25.2 分。

【0711】

(実施例 278)

2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-カルボキサミド-2-(フェニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製

20

方法 Z を使用し、2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-フェニルアラニンカルボキサミドヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0712】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.29$; 3.37 分。

【0713】

(実施例 279)

(2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[2-(R)-ヒドロキシ-5-(S)-メトキシカルボニルピロリジン-N-イル]の調製)

30

方法 Z を使用し、2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-(R)-ヒドロキシ-5-(S)-メトキシカルボニルピロリジンから表題化合物を得た。

【0714】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 2.64$ 分。

【0715】

(実施例 280)

(2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

40

方法 Z を使用し、2-[2-(R,S)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および D-アラニンメチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0716】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.17$ 、 3.23 分。

【0717】

50

(実施例 281)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-1-(α -ブトキシカルボニル)-3-メチルブト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および L-ロイシン α -ブチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0718】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 5.50 分。

【0719】

10

(実施例 282)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-1, 3-ジカルボキサミドプロプ-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および L-アスパラギンカルボキサミドヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0720】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) R_t = 2.29 分。

【0721】

20

(実施例 283)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-1, 3-ジ(ベンジルオキシ-カルボニル)プロプ-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および D-グルタミン酸ジベンジルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0722】

30

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 5.65 分。

【0723】

(実施例 284)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(3- α -ブトキシカルボニル-1-メトキシカルボニルプロプ-1-イル)アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および L-グルタミン酸メチルエステル β - α -ブチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

40

【0724】

HPLC (アセトニトリル/水=0.1% TFA) : R_t = 4.58 分。

【0725】

(実施例 285)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)- α -エトキシカルボニルエト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]

50

酢酸および L-アラニンエチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0726】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.65$ 分。

【0727】

(実施例 286)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-カルボキサミド-2-(インドール-3-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル
スルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]
酢酸およびトリプトファンカルボキサミドヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。 10

【0728】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.28$ 分。

【0729】

(実施例 287)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(R)-メトキシカルボニルフェニルメチル])アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル
スルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]
酢酸および D-フェニルグリシンメチルエステルから表題化合物を得た。 20

【0730】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 4.21$ 分。

【0731】

(実施例 288)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-メチレンカルボニル-[2-(R)-メトキシカルボニルピロリジン-N-イル]の調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル
スルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]
酢酸および D-プロリンメチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。 30

【0732】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.49$ 分。

【0733】

(実施例 289)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(インドール-3-イル)-1-(R)-(メトキシカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 Z を使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル
スルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]
酢酸および D-トリプトファンメチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。 40

【0734】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 30.3$ 、 30.43 分。

。

【0735】

(実施例 290)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(50

S) -カルボキサミド-2-(フェニル)エト-1-イル] アセトアミドの調製)

方法Xを使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびL-フェニルアラニンカルボキサミドヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0736】

HPLC (アセトニトリル/水-0.1% TFA) : $R_t = 3.29, 3.37$ 分。

【0737】

(実施例291)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[1-(S)-(ト-ブトキシカルボニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エト-1-イル] アセトアミドの調製) 10

方法Xを使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸およびL-チロシント-ブチルエステルヒドロクロリド塩から表題化合物を得た。

【0738】

(実施例292)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル] アセトアミドの調製) 20

方法Jにより、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル] アセトアミドを、表題化合物に変換した。

【0739】

【化287】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) $\delta = 1.8-2.2$ (m, 6H), 2.89 (bd, 2H), 3.10-3.60 (m, 8H), 4.6 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.26 (bd, 1H), 5.34 (bd), 6.78-7.40 (m, Ar-H, 6H), 8.14 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); 30

MS (ES): m/e 629 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): $R_t = 4.39$ 分

(実施例293)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドを、方法Jおよび方法Kに供し、表題物質を得た。 40

【0740】

【化 2 8 8】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 0.81-1.28(\text{m}, 12\text{H}), 1.66-1.78(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{s}, 3\text{H}), 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 2.20(\text{s}, 3\text{H}), 2.10-2.45(\text{m}, 2\text{H}), 2.50-3.13(\text{m}, 6\text{H}), 3.70(\text{m}, 1\text{H}), 4.41(\text{m}, 1\text{H}), 4.90(\text{m}, 1\text{H}), 6.80-7.46(\text{m}, 6\text{H}), 10.51(\text{s}, 1\text{H}), 10.54(\text{s}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 576 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム) } R_t = 4.01 \text{ 分}$

(実施例 2 9 4)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-フェニルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

方法Mを使用し、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを、トリフェニルビスマスジアセテートと反応させ表題物質を得た。

【0 7 4 1】

【化 2 8 9】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.75-1.13(\text{m}, 7\text{H}), 2.02(\text{s}, 3\text{H}), 2.24(\text{s}, 3\text{H}), 2.00-2.28(\text{m}, 2\text{H}), 2.69(\text{bt}, 2\text{H}), 3.18(\text{m}, 2\text{H}), 3.70(\text{bd}, 2\text{H}), 4.81(\text{dd}, J=6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.71-7.47(\text{m}, \text{Ar-H}, 11\text{H}), 7.89(\text{t}, J=3.0\text{Hz}, 1\text{H}), 10.47(\text{s}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 596 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム) } R_t = 5.59 \text{ 分}$

(実施例 2 9 5)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)エト-1-イル]-N-メチルアセトアミドの調製) 20

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]-N-メチルアセトアミドを、方法Jおよび方法Kに 30

供し、表題物質を得た。

【0 7 4 2】

【化 2 9 0】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.34-1.95(\text{m}, 7\text{H}), 1.96(\text{s}, 3\text{H}), 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.0-2.47(\text{m}, 2\text{H}), 2.95-3.50(\text{m}, 6\text{H}), 3.00(\text{s}, 3\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 4.86(\text{m}, 1\text{H}), 6.79-7.40(\text{m}, \text{Ar-H}, 6\text{H}), 7.91(\text{bt}, 1\text{H}), 10.44(\text{s}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 548 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム) } R_t = 3.70 \text{ 分}$

(実施例 2 9 6)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]-N-メチルアセトアミドの調製) 40

方法Iを使用して、メチル-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミンを2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と反応させることにより、表題化合物を得た。

【0 7 4 3】

【化 2 9 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.97(\text{s}, 3\text{H}), 2.20(\text{s}, 3\text{H}), 2.38-2.47(\text{m}, \text{s}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.60-2.74(\text{m}, 5\text{H}), 3.25-3.47(\text{m}, 4\text{H}), 4.88(\text{m}, 1\text{H}), 6.78-7.44(\text{m}, \text{Ar-H}, 8\text{H}), 8.31-8.43(\text{dd}, 2\text{H}), 10.48, 10.50(\text{s}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 528 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム): } R_t = 3.53 \text{ 分}$

(実施例 2 9 7)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピリジン-4-イル-プロピオン酸を、方法 I を使用してピロリジンと反応させた。方法 O を使用した HCl ガスによる Boc 基の脱保護に続けて、方法 I を使用した 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチル-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸との反応により、表題化合物を得た。

【0 7 4 4】

【化 2 9 2】

$^1\text{H NMR (DMSO}-d_6) \delta = 1.65-2.10(\text{m}, 4\text{H}), 1.99(\text{s}, 3\text{H}), 2.20(\text{s}, 3\text{H}), 2.60(\text{m}, 2\text{H}), 2.91(\text{m}, 2\text{H}), 3.21(\text{m}, 4\text{H}), 4.67(\text{q}, 1\text{H}), 4.77(\text{dd}, J=5.1\text{Hz}, 1\text{H}), 6.76-7.39(\text{m}, \text{Ar-H}, 8\text{H}), 8.38(\text{d}, J=4.8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.42(\text{d}, 2\text{H}), 10.40(\text{bs}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 611 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム): } R_t = 4.10 \text{ および } 4.34 \text{ 分}$

(実施例 2 9 8)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-{2-[N-(ピリド-4-イル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル}アセトアミドの調製) 30

方法 N を使用して、2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドを 4-クロロピリジンと反応させ、表題化合物を得た。

【0 7 4 5】

【化 2 9 3】

$^1\text{H NMR (DMSO}-d_6) \delta = 1.04-1.22(\text{m}, 4\text{H}), 1.90-2.20(\text{m}, 4\text{H}), 1.95(\text{s}, 3\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H}), 2.90(\text{m}, 2\text{H}), 3.14(\text{br. t}, 2\text{H}), 4.22(\text{bd}, 2\text{H}), 4.86(\text{dd}, J=4.5\text{Hz}), 6.79-7.45(\text{m}, \text{Ar-H}, 8\text{H}), 7.89(\text{t}, J=5.4\text{Hz}, 1\text{H}), 8.16(\text{d}, 2\text{H}), 10.44(\text{s}, 1\text{H});$

$\text{MS (ES): } m/e \text{ 597 (M+H);}$

$\text{HPLC (CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-0.1\%TFA) (ショートカラム): } R_t = 4.59 \text{ 分}$

(実施例 2 9 9)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-メチルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル] 50

アセトアミドを、方法 J および方法 K を用いて表題化合物に変換した。

【0746】

【化294】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.10-1.85(m, 10H), 1.86 (s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.0-2.50(m, 2H), 2.61(s, 3H) 3.0-3.43(m, 10H), 4.57(m, 1H), 4.81(br.dd, 1H), 6.74-7.36(m, Ar-H, 6H), 8.20(br t, 1H), 10.39(s, 1H);

MS (ES): m/e 631 (M+H);

HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) (ショートカラム): R_t = 4.19 分および 4.53 分。

10

(実施例 300)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-クロロ-エチルアミン塩酸塩 を水中で、1-メチルピペラジンと反応させた。水の蒸発後、方法 I を用いて、生じるアミンを 2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸と反応させた。

【0747】

【化295】

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.04 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.6-3.5 (bm, 6H), 4.93 (dd, J = 3.9Hz), 6.86-7.50 (m, Ar-H, 6H), 8.15 (bt, 1H), 10.53 (s, 1H).

MS (ES): m/e 535 (M+H).

(実施例 301)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)-1-(R)-(ピロリジン-N-イルカルボニル)エト-1-イル]アセトアミドを、方法 L を用いて PtO_2 で水素化し、表題化合物を得た。

【0748】

【化296】

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.20 (bd, 2H), 0.40 (bd, 2H), 1.0-2.0 (m, 12H), 1.90 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.0-2.50 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 3.0-3.5 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 6.76 (m, Ar-H, 6H), 8.12 (bdd, 1H), 10.39 (s, 1H);

MS (ES): m/e 657 (M+H).

(実施例 302)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 H' を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび 2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

50

【0749】

MS (ES) : m/e 503.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.29分。

【0750】

(実施例303)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0751】

MS (ES) : m/e 577.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 3.00分。

【0752】

(実施例304)

(2-[2-(R, S)-1-(5-ジメチルアミノ-ナフタレンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび5-ジメチルアミノ-ナフタレンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0753】

MS (ES) : m/e 544.4 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.41分。

【0754】

(実施例305)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メトキシ-5-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-メトキシ-5-メチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0755】

MS (ES) : m/e 495.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.28分。

【0756】

(実施例306)

(2-[2-(R, S)-1-(2-シアノベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-シアノベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0757】

MS (ES) : m/e 476.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.07分。

【0758】

(実施例307)

(2-[2-(R, S)-1-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-ピリド-4-エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-フルオロベンゼン-スルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0759】

MS (ES) : m/e 469.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.13分。

【0760】

10

(実施例308)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-メトキシ-4-メチルベンゼン-スルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0761】

MS (ES) : m/e 495.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.31分。

20

【0762】

(実施例309)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 5-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調整)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 5-ジメトキシベンゼン-スルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0763】

MS (ES) : m/e 511.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.20分。

30

【0764】

(実施例310)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 4-ジフルオロベンゼン-スルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0765】

40

MS (ES) : m/e 487.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.20分。

【0766】

(実施例311)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メトキシ-5-ブロモベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-メトキシ-5-ブロモベンゼン-スルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

50

【0767】

MS (ES) : m/e 560.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.35分。

【0768】

(実施例312)

(2-[2-(R, S)-1-(2,3-ジメチル-イミダゾール-5-イルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2,3-ジメチルイミダゾール-5-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。 10

【0769】

MS (ES) : m/e 469.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 1.61分。

【0770】

(実施例313)

(2-[2-(R, S)-1-(2-アセトアミド-4-メチル-チアゾール-5-イルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-アセトアミド-4-メチルチアゾール-5-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。 20

【0771】

MS (ES) : m/e 529.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.11分。

【0772】

(実施例314)

(2-[2-(R, S)-1-(キノリン-8-イルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 30

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよびキノリン-8-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0773】

MS (ES) : m/e 502.2 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.17分。

【0774】

(実施例315)

(2-[2-(R, S)-1-(チオフェン-2-イルスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 40

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよびチオフェン-2-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0775】

MS (ES) : m/e 457.2 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.08分。

【0776】

(実施例316)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メトキシカルボニルチオフェン-3-イルスルフォニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-メトキシカルボニルチオフェン-3-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0777】

MS (ES) : m/e 515.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.08分。

10

【0778】

(実施例317)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 5-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0779】

MS (ES) : m/e 520.2 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.40分。

20

【0780】

(実施例318)

(2-[2-(R, S)-1-(4-ブロモ-2-エトベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび4-ブロモ-2-エチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0781】

MS (ES) : m/e 558.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.55分。

30

【0782】

(実施例319)

(2-[2-(R, S)-1-(5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

40

【0783】

MS (ES) : m/e 515.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.33分。

【0784】

(実施例320)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-

50

クロロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0785】

MS (ES) : m/e 553.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.51分。

【0786】

(実施例321)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4-ジクロロ-5-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 4-ジクロロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

10

【0787】

MS (ES) : m/e 534.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.52分。

【0788】

(実施例322)

(2-[2-(R, S)-1-(4-ブromo-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび4-ブromo-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

20

【0789】

MS (ES) : m/e 614.2 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.56分。

【0790】

(実施例323)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

30

【0791】

MS (ES) : m/e 510.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.35分。

【0792】

(実施例324)

(2-[2-(R, S)-1-(5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

40

【0793】

MS (ES) : m/e 483.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.31分。

50

【0794】

(実施例325)

(2-[2-(R, S)-1-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-ニトロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0795】

MS (ES) : m/e 496.3 (M+H)

10

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.19分。

【0796】

(実施例326)

(2-[2-(R, S)-1-(2-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0797】

20

MS (ES) : m/e 519.1 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.40分。

【0798】

(実施例327)

(2-[2-(R, S)-1-(3-N-メチルイミダゾール-5-イルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび3-N-メチルイミダゾール-5-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

30

【0799】

MS (ES) : m/e 455.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.20分。

【0800】

(実施例328)

(2-[2-(R, S)-1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

40

【0801】

MS (ES) : m/e 470.2 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) : R_t = 2.12分。

【0802】

(実施例329)

(2-[2-(R, S)-1-(N-モルホリノスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

50

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよびN-モルホリノスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0803】

MS (ES) : m/e 460. 2 (M+H)

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0. 1% TFA) : R_t = 2. 10分。

【0804】

(実施例330)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 5-ジブロモベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 10

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 5-ジブロモベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0805】

MS (ES) : m/e 609. 1 (M+H)

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0. 1% TFA) : R_t = 2. 45分。

【0806】

(実施例331)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 20

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0807】

MS (ES) : m/e 521. 3 (M+H)

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0. 1% TFA) : R_t = 2. 61分。

【0808】

(実施例332)

(2-[2-(R, S)-1-(4-ブromo-2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製) 30

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび4-ブromo-2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0809】

MS (ES) : m/e 566. 2 (M+H)

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0. 1% TFA) : R_t = 2. 49分。 40

【0810】

(実施例333)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 3, 5, 6-テトラメチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

【0811】

MS (ES) : m/e 507.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.52分。

【0812】

(実施例334)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロ-6-メチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-クロロ-6-メチルベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

10

【0813】

MS (ES) : m/e 499.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.32分。

【0814】

(実施例335)

(2-[2-(R, S)-1-(2-クロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-クロロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

20

【0815】

MS (ES) : m/e 485.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.21分。

【0816】

(実施例336)

(2-[2-(R, S)-1-(2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

30

【0817】

MS (ES) : m/e 554.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.55分。

【0818】

(実施例337)

(2-[2-(R, S)-1-(2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法H'を用いて、2-[2-(R, S)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ピリド-4-イル)エチルアセトアミドおよび2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロライドから表題化合物を合成した。

40

【0819】

MS (ES) : m/e 510.3 (M+H)

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) : R_t = 2.35分。

【0820】

(実施例338)

(2-[2-(R)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-(1-ピリド

50

－２－イル）ピペリジン－４－イル）エト－１－イル］アセトアミドの調製）

方法Ｓ’を用いて、（Ｒ）－１－〔（２，３－ジクロロベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］酢酸および２－〔１－（ピリド－２－イル）ピペリジン－４－イル］エチルアミン（方法Ｋ’に記載される）から表題化合物を合成した。

【０８２１】

MS (ES) m/e 602 (M+H) ;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 2.732分。

【０８２２】

10

（実施例３３９）

（２－〔２－（Ｒ）－１－（４－クロロ－２，５－ジメチルベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］－Ｎ－〔２－（１－アミノフェン－４－イル）エト－１－イル］アセトアミドの調製）

方法Ｓ’を用いて、（Ｒ）－１－〔（４－クロロ－２，３－ジメチルベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］酢酸および４－アミノフェンエチルアミン（Aldrich）から表題化合物を合成した。

【０８２３】

MS (ES) m/e 527 (M+H) ;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 2.956分。 20

【０８２４】

（実施例３４０）

（２－〔２－（Ｒ）－１－（２，３－ジクロロベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］－Ｎ－〔２－（Ｎ－（４－メチルピリド－２－イル）ピペリジン－４－イル）エト－１－イル］アセトアミドの調製）

方法Ｓ’を用いて、（Ｒ）－１－〔（２，３－ジクロロベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］酢酸および２－〔１－（４－メチルピリド－２－イル）ピペリジン－４－イル］エチルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を合成した。アミンを、方法Ｋ’を用いて、Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル 2－（ピペリジン－２－イル）エチルアミンおよび４－メチル－２－フルオロピリジン（Aldrich）から合成した。 30

【０８２５】

MS (ES) m/e 616 (M+H) ;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 2.920分。

【０８２６】

（実施例３４１）

（２－〔２－（Ｒ）－１－（２，３－ジクロロベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］－Ｎ－〔２－（Ｎ－（３－メチルピリド－２－イル）ピペリジン－４－イル）エト－１－イル］アセトアミドの調製） 40

方法Ｓ’を用いて、（Ｒ）－１－〔（２，３－ジクロロベンゼンスルホニル）－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－２－イル］酢酸および２－〔１－（３－メチルピリド－２－イル）ピペリジン－４－イル］エチルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を合成した。アミンを、方法Ｋ’を用いて、Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル 2－（ピペリジン－２－イル）エチルアミンおよび３－メチル－２－フルオロピリジン（Aldrich）から合成した。

【０８２７】

MS : (ES) m/e 616 (M+H) ;

HPLC (CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 2.950 50

07分。

【0828】

(実施例342)

2-[2-(R)-1-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(N-(6-メチルピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製

方法S'を用いて、(R)-1-[2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-[1-(6-メチルピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を合成した。アミンを、方法K'を用いて、N-*t*-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンおよび6-メチル-2-フルオロピリジン (Aldrich) から合成した。

10

【0829】

MS (ES) m/e 616 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 2.872分。

【0830】

(実施例343)

(2-[2-(R)-1-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-エト-N-[2-(N-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

方法S'を用いて、(R)-1-[2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-(N-エチル)-[1-(6-メチルピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いてから表題化合物を合成した。2-(N-エチル)-エト-1-イルピリジンに、方法T'を用い、その後、N-*t*-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンおよび6-メチル-2-フルオロピリジン (Aldrich) の代わりに、N-エト-*t*-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンを使用して、方法K'により、アミンを合成した。

30

【0831】

MS (ES) m/e 644 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 3.139分。

【0832】

(実施例344)

(2-[2-(R)-1-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-エト-N-[2-(N-(1-ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法S'を用いて、(R)-1-[2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-(N-エチル)-[1-(ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を合成した。2-(N-エチル)-エト-1-イルピリジンに、方法T'を用い、その後、N-*t*-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンおよび2-フルオロピリジン (Aldrich) の代わりに、N-エト-*t*-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンを使用して、方法K'により、アミンを合成した。

40

【0833】

MS (ES) m/e 630 (M+H);

HPLC (CH₃CN-H₂O=0.1% TFA) (ショートカラム) R_t = 3.0

50

14分。

【0834】

(実施例345)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(2-メチルピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

R-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸(150mg、0.37mmol), 2-(2-メチルピリジン-4-イル)-エチルアミン(方法V'に記載された)(87.4mg、0.64mmol)およびトリエチルアミン(230μL、1.65mmol)の3mLアセトニトリル溶液を、HATU(153mg, 0.4mmol)で処理した。生じた溶液を、室温で数時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフし、表題の精製化合物を得た。

【0835】

MS(ES): m/e (EI*) 527.1 [M+H]。

【0836】

(実施例346)

(2-[2-(R, S)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)エト-1-イルアセトアミドの調製)

N1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジアミン(113mg)(方法W'に記載された)、R-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸およびトリエチルアミン(230μL)の混合物に溶解性のために少量のDMFを添加した5mLアセトニトリル溶液を、HATU(153mg)で処理した。生じた均質溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、クロロホルムおよびイソプロパノールの混合物(3:1)で希釈した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、減圧下で乾燥し、濃縮した。残留物をHPLCで精製した。

【0837】

MS(ES): m/e (EI*) 566.2 [M+H]。

【0838】

(実施例347)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[3-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)プロプ-1-イル]アセトアミドの調製)

N1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エタン-1, 3-ジアミンおよびR-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸から、HPLC精製の後、実施例362に記載された様式と同じ様式で表題化合物を調製した。方法W'を使用して、1, 3-ジアミンからN1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エタン-1, 3-ジアミンを得た。

【0839】

MS(ES): m/e (EI*) 580.2 [M+H]。

【0840】

(実施例348)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-(1-(ピリド-2-イル)フェン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

R-[1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-酢酸および2-(4-ピリド-2

－イル－フェニル）－エチルアミンを、方法U'を用いて反応させ、表題化合物を得た。次いで、この化合物を、EtOAc（100%）を溶出剤として用いて、シリカゲルを通してカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0841】

HPLC（CH₃CN-H₂O-0.1% TFA）（ショートカラム）：R_t = 3.09分。

【0842】

（実施例349）

（2-〔2-（R）-1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕-N-メチル-N-〔2-（ピリジン-4-イル）エト-1-イル〕アセトアミドの調製） 10

R-〔1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕-酢酸およびN-メチル-（2-ピリジン-4-イル-エチル）-アミン（Array）を、方法U'を用いて反応させ、表題化合物を得た。減圧下で溶媒を除去し、粗残留物をCH₂Cl₂（25mL）に溶解した。ブライン（4×20mL）で有機相を洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、粗混合物を、0.5%～2%のMeOH/CH₂Cl₂を溶出剤として用いて、シリカゲルを通してカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0843】

HPLC（CH₃CN-H₂O-0.1% TFA）（ショートカラム）：R_t = 2.49分。 20

【0844】

（実施例350）

（2-〔2-（R）-1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕-N-イソプロピル-N-〔2-（ピリド-4-イル）エト-1-イル〕アセトアミドの調製）

R-〔1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕酢酸およびN-イソプロピル-（2-ピリド-4-イル-エチル）-アミン（方法Uに記載したようにして得た）を、方法U'を用いて反応させ、表題化合物を得た。減圧下で溶媒を除去し、粗残留物をCH₂Cl₂（25mL）に溶解した。有機相をブライン（4×20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、次いで、EtOAc（100%）を溶出剤として用いて、シリカゲルを通してカラムクロマトグラフィーにより精製した。 30

【0845】

HPLC（CH₃CN-H₂O-0.1% TFA）（ショートカラム）：R_t = 3.06分。

【0846】

（実施例351）

（2-〔2-（R）-1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕-N-エト-N-〔2-（ピリド-4-イル）エト-1-イル〕アセトアミドの調製） 40

R-〔1-（2,3-ジクロロベンゼンスルホニル）-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル〕-酢酸およびN-エト-（2-ピリド-4-イル-エチル）-アミントリフルオロ酢酸塩（方法X'）（方法T'を用いてビニルピリジンから得た）を、方法S'を用いて反応させ、表題化合物を得た。ブライン（50mL）を-20℃で添加し、CH₂Cl₂（50mL）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、次いで、0.5%～3%のMeOH/CH₂Cl₂を溶出剤として用いて、シリカゲルを通してカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0847】

HPLC（CH₃CN-H₂O-0.1% TFA）（ショートカラム）：R_t = 2. 50

6 2 分。

【0 8 4 8】

(実施例 3 5 2)

(2-[2-(R)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-エト-N-[2-(N-メチル-ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

方法 J を用いて、2-[2-(R)-1-(2, 3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-エト-N-[2-(ピリド-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドのピリジニウム塩を生成し、精製せずに次の工程に使用した。5 4 p s i で、室温で一晩、MeOH 中の過剰の PtO₂ を用いて、ヨウ化メチル塩の還元を行なった。粗混合物を、セライトでろ過した。減圧下での溶媒のエバポレーション後、残留物を EtOH に溶解し、0℃まで冷却した。次いで、pH 3 になるまで HCl を滴下した。次いで、加熱せずに、減圧下で溶媒を除去し、表題化合物を HCl 塩として得た。

10

【0 8 4 9】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム): R_t = 2.71 分。

【0 8 5 0】

(実施例 3 5 3)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-[N-(3-メチルピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル]アセトアミドの調製)

20

(R)-1-[(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-[1-(3-メチル-ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いて、方法 U' を用いて表題化合物を合成した。方法 K' を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンおよび 3-メチル-2-フルオロピリジン (Aldrich) からアミンを合成した。

【0 8 5 1】

30

MS (ES): m/e 611 (M+H)。

【0 8 5 2】

(実施例 3 5 4)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[2-[N-(4-メチルピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エト-1-イル]アセトアミドの調製)

(R)-1-[(4-クロロ-2, 5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル] 酢酸および 2-[1-(4-メチル-ピリド-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いて、方法 U' を用いて表題化合物を合成した。方法 K' を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル 2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミンおよび 4-メチル-2-フルオロピリジン (Aldrich) からアミンを合成した。

40

【0 8 5 3】

MS (ES): m/e 611 (M+H)。

【0 8 5 4】

HPLC (CH₃ CN-H₂O-0.1% TFA) (ショートカラム): R_t = 3.19 分。

【0 8 5 5】

(実施例 3 5 5)

50

(2-[2-(R)-1-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-メチル-N-[2-(N-メチル-ピペリジン-4-イル)エト-1-イル]アセトアミドの調製)

(R, S)-1-[(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および2-N-メチル-[1-(N-メチル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン塩酸塩を用いて、方法Iを用いて表題化合物を合成した。方法Jを用いて、N-メチル-(2-ピリド-4-イル-エチル)アミン(Array)からアミンを合成した。粗物質を、調製HPLCにより精製した。

【0856】

10

MS(ES): m/e 554 (M+H)。

【0857】

(実施例356)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピリド-2-イル)ブト-3-イン-1-イル]アセトアミドの調製)

(R, S)-1-[(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および4-(ピリジン-2-イル)ブト-3-イン-1-イルアミン塩酸塩を用いて、方法U'を用いて表題化合物を合成した。方法Y'を用いて、ペント-4-イノン酸からアミンを得た。MS(ES)

20

: m/e 537 (M+H)。

【0858】

HPLC(CH₃CN-H₂O=0.1% TFA)(ショートカラム): R_t=2.85分。

【0859】

(実施例357)

(2-[2-(R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]-N-[4-(ピリド-2-イル)ブト-3-イン-1-イル]アセトアミドの調製)

(R, S)-1-[(4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-イル]酢酸および4-(ピリジン-2-イル)ブト-3-イン-1-イルアミン塩酸塩を用いて、方法U'を用いて表題化合物を合成した。方法Y'を用いて、4-ブロモピリジンを2-ブロモピリジン(Al d r i c h)で置き換えて、ペント-4-イノン酸からアミンを得た。

30

【0860】

MS(ES): m/e 537 (M+H)。

【0861】

HPLC(CH₃CN-H₂O=0.1% TFA)(ショートカラム): R_t=2.86分。

【0862】

40

(生物学的実施例)

細胞に基づいた蛍光カルシウム移動アッセイにおいて本発明の化合物について、ブラジキニンB1レセプターを阻害する力価および効力を決定した。このアッセイは、天然ヒトB1レセプター発現細胞株におけるB1アゴニストが誘導する細胞内遊離Ca²⁺の増加を阻害する試験化合物の能力を測定する。

【0863】

この実施例では、以下のさらなる略語が、以下に示す意味を有する。これまでに定義した略語は、前に定義したとおりである。定義していない略語は、当該分野で認識される意味を有する。

【0864】

50

B S A = ウシ血清アルブミン
D M S O = ジメチルスルホキシド
F B S = ウシ胎仔血清
M E M = 最小必須培地
m M = ミリモル
n g = ナノグラム
 μ g = マイクログラム
 μ M = マイクロモル。

【0865】

具体的には、カルシウム指示薬をロードした細胞を、試験化合物の非存在下または種々の濃度の試験化合物の存在下でプレインキュベートし、その後、選択的 B1 アゴニストペプチドで刺激し、その間 Ca 依存性蛍光をモニタリングする。

10

【0866】

I M R - 9 0 ヒト肺線維芽細胞 (C C L 186、American Type Tissue Collection) を、ATCC により推奨されるように、10% FBS を補充した MEM 中で増殖する。コンフルエントな細胞をトリプシン処理により回収し、黒色ウェル／透明底 96 ウェルプレート (Costar #3904) に、約 13,000 細胞／ウェルで播種する。次の日、細胞を 10% FBS / MEM 中の 0.35 ng / mL インターロイキン-1 β で 2 時間処理し、B1 レセプターをアップレギュレートする。誘導された細胞を、アニオン輸送インヒビター (1% FBS / MEM 中に 2.5 mM プロベネシド) の存在下で、37℃で、1.5 時間、2.3 μ M Fluo-4 / AM (Molecular Probes) とインキュベートすることにより、蛍光カルシウム指示薬をロードする。アッセイ緩衝液 (重炭酸塩もフェノールレッドも含まないハンス緩衝塩溶液中に 2.5 mM プロベネシド、0.1% BSA、20 mM HEPES、pH 7.5) で洗浄することにより細胞外色素を除去し、細胞プレートを使用するまで暗黒下に保存する。試験化合物を 3 連のウェルで 7 個の濃度でアッセイする。連続希釈物をログの半分の間隔で、DMSO 中で 100 倍の最終濃度で作製し、次いで、アッセイ緩衝液で希釈した。化合物を添加したプレートは、2.5 倍の最終濃度の試験化合物またはコントロールを 2.5% DMSO アッセイ緩衝液中に含む。アゴニストプレートは、5 倍の最終濃度の 2.5 nM (3 $\times$ EC50) B1 アゴニストペプチド des-Arg¹⁰-カリジン (DAKD、Bachem) をアッセイ緩衝液中に含む。試験化合物の細胞プレートへの添加後、35℃で 5 分間インキュベートし、その後、継続的に Ca 依存的蛍光をモニタリングしながら蛍光定量性画像化プレートリーダー (FLIPR、Molecular Devices) 中で、B1 アゴニスト DAKD を添加する。DARK 誘導性蛍光のピークの高さを、試験化合物の濃度の関数としてプロットする。非線形回帰を使用して、4 パラメーターのロジスティック関数を濃度応答データに適合させることにより IC₅₀ 値を計算する。

20

30

【0867】

B1 レセプターアゴニストペプチドで観察された代表的な効力は、それぞれ、des-Arg¹⁰-カリジンに対しては、EC₅₀ = 約 0.8 nM であり、des-Arg⁹-ブラジキニンに対しては、EC₅₀ = 約 100 nM であるが、B1 アンタゴニストペプチド des-Arg¹⁰ については、Leu⁹-カリジンの IC₅₀ は、約 1 nM である。

40

【0868】

本発明の化合物 (式 I の化合物を含む) ならびに実施例 79 および 80 の市販の化合物は、このアッセイでは、0.1 nM ~ 10,000 nM の IC₅₀ 値を示した。

【0869】

上記の観点から、これらの化合物は全て、B1 アンタゴニストの性質を示し、従って、少なくとも一部は B1 により媒介される疾患状態の処置に有用である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/13805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/44 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/12
 C07D405/14 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12 C07D413/14
 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/498 A61K31/5377 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WAGH S B ET AL: "Reactions of Cyclic Anhydrides: Part VII- Reductive Cyclisation of 2-Nitromaleanilates & 2-Nitrofumaranilates, a New Synthesis of 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 21B, no. 12, December 1982 (1982-12), pages 1071-1073, XP009016317 ISSN: 0019-5103 Ethyl esters 6a-d and Methyl ester 6e in Scheme 1, Table 2 and on page 1073, right hand column, 2nd paragraph --- -/-	22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

17/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 03/13805

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCOFFONE E ET AL: "Indagini sulla struttura delle proteine" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 87, 1957, pages 354-365, XP009016318 ISSN: 0016-5603 The aspartic acid derivative of "NDOC", scheme 1, tables 1-3 ---	22
X	DE 43 41 663 A (BASF AG) 8 June 1995 (1995-06-08) claim 1; examples 5,6 ---	22
P,X	WO 03 007958 A (REISSMUELLER ELKE ;KROLL MATHIAS (DE); TELAN LEILA (DE); BAYER AG) 30 January 2003 (2003-01-30) Examples IV-VI for intermediate compounds, 1-310 for products page 38, line 9 -page 39, line 14; claims ---	1-32
A	US 3 654 275 A (MCMANUS JAMES M) 4 April 1972 (1972-04-04) cited in the application column 5, line 40 - line 51; claim 1; examples ---	1-32
A	EP 1 188 755 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 20 March 2002 (2002-03-20) page 13, line 35 -page 14, line 27 page 35, line 34 - line 38 page 37, line 28 -page 38, line 40; claims 1,4-8,29,42; examples 137,138,140,141 ---	1-32
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 November 1994 (1994-11-02) page 32, line 10 - line 26; claims -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/13805

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 /13805

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 27-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/13805

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4341663	A	08-06-1995	DE 4341663 A1	08-06-1995
WO 03007958	A	30-01-2003	DE 10134721 A1	06-02-2003
			WO 03007958 A1	30-01-2003
US 3654275	A	04-04-1972	GB 1272906 A	03-05-1972
EP 1188755	A	20-03-2002	AU 5566300 A	09-01-2001
			CA 2383492 A1	28-12-2000
			EP 1188755 A1	20-03-2002
			WO 0078747 A1	28-12-2000
			JP 2001278882 A	10-10-2001
EP 0622361	A	02-11-1994	AT 206412 T	15-10-2001
			AU 680870 B2	14-08-1997
			AU 6052594 A	03-11-1994
			CA 2122236 A1	29-10-1994
			CN 1097417 A ,B	18-01-1995
			DE 69428476 D1	08-11-2001
			DE 69428476 T2	08-05-2002
			DK 622361 T3	03-12-2001
			EP 0622361 A1	02-11-1994
			ES 2161231 T3	01-12-2001
			HU 70493 A2	30-10-1995
			IL 109395 A	24-09-1998
			JP 3346437 B2	18-11-2002
			JP 7002780 A	06-01-1995
			PT 622361 T	28-03-2002
			RU 2135478 C1	27-08-1999
			TW 381081 B	01-02-2000
			US 6169095 B1	02-01-2001
			US 5563162 A	08-10-1996
			US 5708173 A	13-01-1998
			US 5922711 A	13-07-1999
			ZA 9402780 A	09-01-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	C S P
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
 (81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW		
 (72)発明者 ファロウツ, フランシース アメリカ合衆国 ワシントン 94080, マーサー アイランド, エスイー, 93アール ディー アベニュー 4222		
(72)発明者 バートゥリス, サラ アメリカ合衆国 カリフォルニア 94703, バークレー, フランシス ストリート 17 16, ナンバー3		
(72)発明者 ブロッグリー, ローイエ アメリカ合衆国 カリフォルニア 95062-3753, サンタ クルツ, シープライト アベニュー 1116, アpartment 19		
(72)発明者 ダッペン, マイケル エス. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94062, レッドウッド シティ, バーナル ウェイ 740		
(72)発明者 カサー, ラメシュ エー. アメリカ合衆国 ワシントン 98004, ベルビュー, エヌイー 16ティーエイチ アベ ニュー 10221, ピーアイ アールー2		
(72)発明者 カーン, モハメッド エー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 95037, モーガン ヒル, ロータス ウェイ 173 13		
(72)発明者 ネイツツェル, マーティン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94520-1635, コンコルド, ポンデローザ ドラ		

イブ 3048

- (72)発明者 プレイス, マイケル エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087, サニーベール, ステラ コート 848
- (72)発明者 ソーセット, ユージーン ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94019, ハーフ ムーン ベイ, プリッシマ ストリート 326
- (72)発明者 タッカー, ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, サン マテオ, クリークリッジ コート 37
- (72)発明者 イー, マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ラモナ ストリート 3360
- (72)発明者 ホーキンソン, ジョン イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, エマーソン ストリート 3541

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC34 CC51 CC52 CC62 CC67 CC75
CC76 CC81 CC92 DD03 DD06 DD10 DD11 DD12 DD22 DD25
DD26 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC67 BC69 BC73 BC82 BC86 GA02
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA08 ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZC02