

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年3月2日(02.03.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/034006 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 241/44 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/074863
- (22) 国際出願日: 2016年8月25日(25.08.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-166247 2015年8月25日(25.08.2015) JP
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 川島 健二 (KAWASHIMA, Kenji); 〒5308552 大阪府大阪市北区大深町4-20 グランフロント大阪 タワーA 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 山崎 裕輔 (YAMAZAKI, Yusuke); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 高岡 慎治 (TAKAOKA, Shinji); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 椎 大介 (SHII, Daisuke); 〒5308552 大阪府大阪市北区大深町4-20 グランフロント大阪 タワーA 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 小田知子 (ODA, Tomoko); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 松山 高央 (MATSUYAMA, Takahiro); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町5-3-1 麹町ビジネスセンター Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2017/034006 A1

(54) Title: [4-(1, 3, 3-TRIMETHYL-2-OXO-3, 4-DIHYDRO-1H-QUINOXALIN-7-YL) PHENOXY]ETHYLOXY COMPOUND OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: [4-(1, 3, 3-トリメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル) フェノキシ] エチルオキシ化合物またはその塩

(57) Abstract: The present invention relates to a novel [4-(1, 3, 3-trimethyl-2-oxo-3, 4-dihydro-1H-quinoxalin-7-yl)phenoxy]ethyl-oxy compound or a salt thereof. A compound of the present invention or a salt thereof has glucocorticoid receptor agonist activity, and is useful as a pharmaceutical product, especially as a prophylactic and/or therapeutic agent for diseases associated with a glucocorticoid receptor.

(57) 要約: 本発明は、新規な [4-(1, 3, 3-トリメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル) フェノキシ] エチルオキシ化合物またはその塩に関する。本発明の化合物またはその塩は、グルココルチコイド受容体アゴニスト活性を有し、医薬として、特にグルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療剤として有用である。

明 細 書

発明の名称：

[4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩

技術分野

[0001] 本発明は、新規な [4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩に関する。本発明の化合物またはその塩は、グルコルチコイド受容体アゴニスト活性を有し、医薬として、特にグルコルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療剤として有用である。

背景技術

[0002] グルコルチコイド受容体は、核内レセプタースーパーファミリーに属する94kDaのリガンド-活性化細胞内転写調節因子である。この受容体は、その転写調節作用により、炭水化物・タンパク質・脂肪などの代謝調節、免疫・炎症反応の抑制、中枢神経系の活性化、心血管系機能の調節、基礎・ストレス関連ホメオスタシスなどに影響を及ぼすことが知られている（非特許文献1、特許文献1）。

[0003] よって、グルコルチコイド受容体に対する結合活性を有する化合物、特にグルコルチコイド受容体に対するアゴニスト作用を有する化合物（以下、「グルコルチコイド受容体アゴニスト」ともいう）は、これら疾患の予防および／または治療剤として有用であると考えられている。

[0004] 特許文献2は、グルコルチコイド受容体モジュレーターである1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリノン誘導体を開示している。

[0005] 特許文献3は、グルコルチコイド受容体アゴニストである1,3,3-トリメチル-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン誘導体を開示している。

[0006] しかし、[4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩はいずれの文献にも具体的に開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2002-193955号公報

特許文献2：特開2008-74829号公報

特許文献3：特開2009-84273号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：総合臨床，54(7)，1951-2076(2005)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 新規な[4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩を提供することは非常に興味深い課題である。

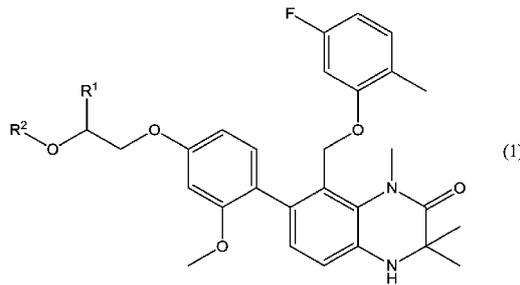
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、[4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。さらにその化合物の薬理作用について研究した結果、[4-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩がグルココルチコイド受容体アゴニスト活性を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0011] 本発明は下記一般式(1)で表される化合物またはその塩(以下、「本発明化合物」ともいう)およびそれらを含む医薬組成物に関する。また、その医薬用途における好ましい発明は、グルココルチコイド受容体アゴニストに

関するものであり、その対象疾患としては、グルココルチコイド作用が関与する疾患、すなわち、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患、炎症性疾患などが挙げられる。特に好ましい発明は、これらの疾患の予防または治療剤に関する発明である。また、本発明は、これらの疾患の予防または治療における本発明化合物の使用、これらの疾患の予防または治療のための医薬の製造における本発明化合物の使用、これらの疾患の予防または治療するための方法であって、本発明化合物の有効量を投与することを含む方法にも関する。

[0012] [化1]



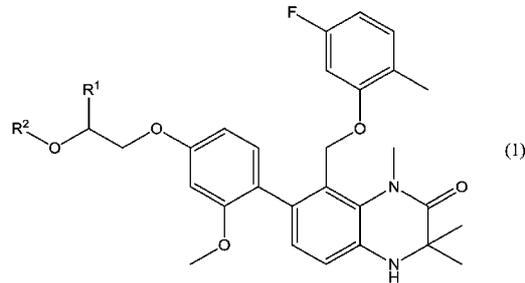
[式中、R¹は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R²は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよい複素環カルボニル基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示す。]

[0013] すなわち、本発明は以下に関する。

[0014] 項1. 下記一般式(1)で表される化合物またはその塩。

[化2]



[式中、R¹は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R²は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよい複素環カルボニル基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示す。]

[0015] 項2. 一般式(1)において、

R¹が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R¹が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基または複素環カルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基、該低級シクロアルキルカルボニル基、該アリールカルボニル基または該複素環カルボニル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい項1に記載の化合物またはその塩。

[0016] 項3. 一般式(1)において、

R^1 が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はハ

ロゲン原子、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい項1に記載の化合物またはその塩。

[0017] 項4. 一般式(1)において、 R^1 が、水素原子、低級アルキル基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基またはリン酸基を示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびカルボキシ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい項1に記載の化合物またはその塩。

[0018] 項5. 一般式(1)において、 R^1 が、低級アルキル基を示し；

該低級アルキル基は1または複数個のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子または低級アルキルカルボニル基を示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基は1または複数個の低級アルキルアミノ基を置換基として有してもよい項1に記載の化合物またはその塩。

[0019] 項6. 一般式(1)において、 R^1 が、メチルまたは1-ヒドロキシエチルを示し；

R^2 が、水素原子またはジメチルアミノメチルカルボニルを示す項1に記載の化合物またはその塩。

[0020] 項7.

- ・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (S) - 7 - [4 - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4

－ (2-ヒドロキシアセトキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル]
－ 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-
オン、

・ 8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -7- [4- (2-
ヒドロキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] -1, 3, 3-トリメ
チル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェ
ニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-
トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) -7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メト
キシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1
, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン
、

・ (R) -7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メト
キシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1
, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン
、

・ (R) -7- [4- (3-シアノ-2-ヒドロキシプロピル) オキシ-2-
メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル
) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-
オン、

・ (S) -7- [4- (3-シアノ-2-ヒドロキシプロピル) オキシ-2-
メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル
) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-
オン、

・ 7- [4- (3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) オキシ-2-メト
キシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1
, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン

- 、
- ・ 7 - [4 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3, 3 - ジメチル - 2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - ピロリジルカルボニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - モルホリノ) カルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - ピペリジノ) カルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キ

ノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (N , N - ジメチルアミノアセトキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - ピロリジルカルボニルオキシ] プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (R) - 7 - [4 - [2 - (N , N - ジメチルアミノアセトキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 7 - [4 - (2 - アミノアセトキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - アミノ - 3 - メチルブタノイルオキシ] プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (3 - カルボキシプロパノイルオキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロパノイル) オキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1

H-キノキサリン-2-オン、

・ 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノイルオキシ] プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ホスホノヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン
および、

・ (S) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンからなる群より選択される化合物またはその塩。

[0021] 項 8. 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

[0022] 項 9. 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とするグルココルチコイド受容体アゴニスト。

[0023] 項 10. 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するグルココルチコイド受容体活性化剤。

[0024] 項 11. 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療剤。

[0025] 項 12. グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺

疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項11に記載の予防または治療剤。

[0026] 項13. 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項12に記載の予防または治療剤。

[0027] 項14. 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項13に記載の予防または治療剤。

[0028] 項15. 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、項13に記載の予防または治療剤。

[0029] 項16. 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、項13に記載の予防または治療剤。

[0030] 項17. 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、項15に記載の予防または治療剤。

[0031] 項18. 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項16に記載の予防または治療剤。

[0032] 項19. グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療における使用のための、項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[0033] 項20. グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病

、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項19に記載の化合物またはその塩。

[0034] 項21. 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項20に記載の化合物またはその塩。

[0035] 項22. 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項21に記載の化合物またはその塩。

[0036] 項23. 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、項21に記載の化合物またはその塩。

[0037] 項24. 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、項21に記載の化合物またはその塩。

[0038] 項25. 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、項23に記載の化合物またはその塩。

[0039] 項26. 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項24に記載の化合物またはその塩。

[0040] 項27. グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療用の医薬の製造における使用のための、項1～7のいずれか1項に記載の化合物ま

たはその塩の使用。

- [0041] 項 28. グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項 27 に記載の使用。
- [0042] 項 29. 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項 28 に記載の使用。
- [0043] 項 30. 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項 29 に記載の使用。
- [0044] 項 31. 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、項 29 に記載の使用。
- [0045] 項 32. 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、項 29 に記載の使用。
- [0046] 項 33. 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、項 31 に記載の使用。
- [0047] 項 34. 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項 32 に記載の使用。
- [0048] 項 35. 項 1～7 のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療方法。
- [0049] 項 36. グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺

疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項35に記載の予防または治療方法。

[0050] 項37. 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、項36に記載の予防または治療方法。

[0051] 項38. 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項37に記載の予防または治療方法。

[0052] 項39. 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、項37に記載の予防または治療方法。

[0053] 項40. 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、項37に記載の予防または治療方法。

[0054] 項41. 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、項39に記載の予防または治療方法。

[0055] 項42. 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、項40に記載の予防または治療方法。

[0056] 項43. 項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療のための、医薬組成物。

- [0057] 項 4 4. グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 4 3 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0058] 項 4 5. 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 4 4 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0059] 項 4 6. 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 4 5 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0060] 項 4 7. 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、項 4 5 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0061] 項 4 8. 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、項 4 5 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0062] 項 4 9. 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 4 7 に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [0063] 項 5 0. 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 4 8 に記載の予防または治療のための医薬組成物。

発明の効果

[0064] 本発明は、新規な [4 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 7 - イル) フェノキシ] エチルオキシ化合物またはその塩を提供することができる。本発明化合物は、優れたグルココルチコイド受容体アゴニスト活性を有し、医薬として、特にグルココルチコイド作用が関与する疾患、すなわち、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患、炎症性疾患などの疾患の予防または治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0065] 本明細書中で使用される文言（原子、基、環など）の定義について以下に詳しく説明する。

[0066] 「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を示す。

[0067] 「低級アルキル基」とは、炭素原子数が 1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 6 個、特に好ましくは 1 ~ 4 個の直鎖または分枝のアルキル基を示す。具体例として、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル基などが挙げられる。

[0068] 「低級シクロアルキル基」とは、炭素原子数が 3 ~ 8 個、好ましくは 3 ~ 6 個のシクロアルキル基を示す。具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基などが挙げられる。

[0069] 「アリール基」とは、炭素原子数が 6 ~ 14 個の単環式芳香族炭化水素または 2 環式若しくは 3 環式の縮合多環式芳香族炭化水素から水素 1 原子を除いた残基を示す。具体例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基などが挙げられる。

[0070] 「複素環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1

または複数個のヘテロ原子を環内に有する飽和若しくは不飽和単環式複素環（好ましくは、1若しくは2個のヘテロ原子を環内に有する、炭素原子数3～5個の飽和若しくは不飽和単環式複素五または六員環）または2環式若しくは3環式の縮合多環式複素環（好ましくは、1若しくは2個のヘテロ原子を環内に有する、炭素原子数7～13個の2環式若しくは3環式の縮合多環式複素環）から水素1原子を除いた残基を示す。

[0071] 飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン環などが、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン環などが、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン環などが、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、モルホリン環などが、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾリジン、チオモルホリン環などが挙げられる。

[0072] また、それらの飽和の単環式複素環はベンゼン環などと縮合してジヒドロインドール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、クロマン、イソクロマン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、チオクロマン、イソチオクロマン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイソオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロベンゾチアジン、キサントエン、4a-カルバゾール、ペリミジン環などの2環式または3環式の縮合多環式複素環を形成してもよい。

[0073] 不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾ

ール、イミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン環などが、酸素原子を環内に有するジヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン環などが、硫黄原子を環内に有するジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロチオピラン、チオピラン環などが、窒素原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン環などが、窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン環などが挙げられる。

[0074] また、それらの不飽和の単環式複素環はベンゼン環などと縮合してインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロキノリン、キノリン、ジヒドロイソキノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ジヒドロシンノリン、シンノリン、ジヒドロフタラジン、フタラジン、ジヒドロキナゾリン、キナゾリン、ジヒドロキノキサリン、キノキサリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、イソクロメン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、チオクロメン、イソチオクロメン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジン、フェノキサントリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン環などの2環式または3環式の縮合多環式複素環を形成してもよい。

[0075] 「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキ

シ、tert-ブトキシ、イソペントキシ基などが挙げられる。

[0076] 「低級シクロアルキルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が低級シクロアルキル基で置換された基を示す。具体例として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ基などが挙げられる。

[0077] 「アリアルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子がアリアル基で置換された基を示す。具体例として、フェノキシ、ナフトキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ基などが挙げられる。

[0078] 「複素環オキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が複素環基で置換された基を示す。具体例として、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、モルホリニルオキシ、ピラゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、フラニルオキシ、チアゾリルオキシ、キノリルオキシ、キナゾリルオキシ、ベンゾフラニルオキシ、ベンゾチアゾリルオキシ基などが挙げられる。

[0079] 「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の一方または両方の水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例として、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチル（メチル）アミノ基などが挙げられる。

[0080] 「低級シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基の一方または両方の水素原子が低級シクロアルキル基で置換された基を示し、アミノ基の一方の水素原子が低級シクロアルキル基で置換された基を示す場合、他方は水素原子またはその水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例として、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、シクロヘキシル（メチル）アミノなどが挙げられる。

[0081] 「アリアルアミノ基」とは、アミノ基の一方若しくは両方の水素原子がアリアル基で置換された基を示し、アミノ基の一方の水素原子がアリアル基で

置換された基を示す場合、他方は水素原子またはその水素原子が低級アルキル基若しくは低級シクロアルキル基で置換された基を示す。具体例として、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、ジフェニルアミノ、メチル（フェニル）アミノ、エチル（フェニル）アミノ、シクロヘキシル（フェニル）アミノ基などが挙げられる。

[0082] 「複素環アミノ基」とは、アミノ基の一方若しくは両方の水素原子が複素環基で置換された基を示し、アミノ基の一方の水素原子が複素環基で置換された基を示す場合、他方は水素原子またはその水素原子が低級アルキル基、低級シクロアルキル基若しくはアリール基で置換された基を示す。具体例として、ピペリジニルアミノ、N-メチル-N-ピペリジニルアミノ、N-フェニル-N-ピペリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニルアミノ、N-メチル-N-モルホリニルアミノ、N-シクロプロピル-N-モルホリニルアミノ、ピリジニルアミノ、N-メチル-N-ピリジニルアミノ基などが挙げられる。

[0083] 「低級アルキルカルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、n-ヘプチルカルボニル、n-オクチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル基などが挙げられる。

[0084] 「低級シクロアルキルカルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子が低級シクロアルキル基で置換された基を示す。具体例としてシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル基などが挙げられる。

[0085] 「アリールカルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子がアリール基で置換された基を示す。具体例として、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニ

ル、アントリルカルボニル、フェナントリルカルボニル基などが挙げられる。

- [0086] 「複素環カルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子が複素環基で置換された基を示す。具体例として、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、フラニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、キノリルカルボニル、キナゾリルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチアゾリルカルボニル基などが挙げられる。
- [0087] 「リン酸基」とは、 $-PO(OH)_2$ で表される基を示す。
- [0088] 「ヒドロキシ基のエステル」とは、 $-OCO-R^a$ で表される基を示す。
- [0089] ここで「 R^a 」は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリールオキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基、アミノ基、置換基を有してもよい低級アルキルアミノ基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアリールアミノ基または置換基を有してもよい複素環アミノ基を示す。以下、「 R^a 」は同じ。
- [0090] 「アミノ基のアミド」とは、 $-NHCO-R^a$ で表される基を示す。ここで、「 R^a 」は前記に同じ。
- [0091] 「低級アルキルアミノ基のアミド」とは、 $-NR^bCO-R^a$ で表される基を示す。ここで、「 R^b 」は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、「 R^a 」は前記に同じ。
- [0092] 「低級シクロアルキルアミノ基のアミド」とは、 $-NR^cCO-R^a$ で表される基を示す。ここで、「 R^c 」は置換基を有してもよい低級シクロアルキル基を示し、「 R^a 」は前記に同じ。
- [0093] 「アリールアミノ基のアミド」とは、 $-NR^dCO-R^a$ で表される基を示す。

す。ここで、「R^d」は置換基を有してもよいアリール基を示し、「R^a」は前記に同じ。

[0094] 「複素環アミノ基のアミド」とは、 $-NR^eCO-R^a$ で表される基を示す。ここで、「R^e」は置換基を有してもよい複素環基を示し、「R^a」は前記に同じ。

[0095] 「カルボキシ基のエステル」とは、 $-COOR^f$ で表される基を示す。ここで、「R^f」は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基または置換基を有してもよい複素環基を示す。

[0096] 「カルボキシ基のアミド」とは、 $-CONR^gR^h$ で表される基を示す。ここで、「R^g」および「R^h」は、同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基または置換基を有してもよい複素環基を示し、または「R^g」および「R^h」が一緒になって、複素環を示す。

[0097] 「リン酸基のエステル」とは、 $-PO(OR^i)_2$ で表される基を示す。ここで、「Rⁱ」は、低級アルキル基を示す。

[0098] 「置換基を有してもよい低級アルキル基」、「置換基を有してもよい低級アルキルカルボニル基」、「置換基を有してもよい低級アルコキシ基」または「置換基を有してもよい低級アルキルアミノ基」とは、それらの低級アルキル部分が下記α群から選択される1または複数個の置換基を有してもよい「低級アルキル基」、「低級アルキルカルボニル基」、「低級アルコキシ基」または「低級アルキルアミノ基」を示す。

[0099] 「α群」とは、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミ

ド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、ニトロ基およびシアノ基を示す。

[0100] 「置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基」、「置換基を有してもよいアリールカルボニル基」、「置換基を有してもよい複素環カルボニル基」、「置換基を有してもよい低級シクロアルキル基」、「置換基を有してもよいアリール基」、「置換基を有してもよい複素環基」、「置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基」、「置換基を有してもよいアリールオキシ基」、「置換基を有してもよい複素環オキシ基」、「置換基を有してもよいシクロアルキルアミノ基」または「置換基を有してもよいアリールアミノ基」とは、それらの低級シクロアルキル部分、アリール部分、および複素環部分が上記 α 群から選択される1または複数個の置換基を有してもよい、「置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基」、「置換基を有してもよいアリールカルボニル基」、「置換基を有してもよい複素環カルボニル基」、「置換基を有してもよい低級シクロアルキル基」、「置換基を有してもよいアリール基」、「置換基を有してもよい複素環基」、「置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基」、「置換基を有してもよいアリールオキシ基」、「置換基を有してもよい複素環オキシ基」、「置換基を有してもよいシクロアルキルアミノ基」または「置換基を有してもよいアリールアミノ基」を示す。

[0101] 本発明でいう「複数個の基」とは、夫々の基が同一であっても異なるものであってもよく、置換する部位において2個以上、置換可能な数以下の個数の基を示し、その個数は2または3個の場合が好ましい。また、水素原子やハロゲン原子も「基」の概念に含まれる。

[0102] 本発明化合物における「塩」とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はない。例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン

酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などの有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチルなどとの四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛などとの金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシー-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス(フェニルメチル)-1, 2-エタンジアミンなどの有機アミンとの塩などが挙げられる。

- [0103] 本発明化合物に幾何異性体および／または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。
- [0104] 本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合は、それらの互変異性体(ケト体、エノール体)も本発明に含まれる。
- [0105] 本発明化合物に水和物および／または溶媒和物が存在する場合は、それらの水和物および／または溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。
- [0106] 本発明化合物に結晶多形および／または結晶多形群(結晶多形システム)が存在する場合には、それらの結晶多形体および／または結晶多形群(結晶多形システム)も本発明に含まれる。ここで、結晶多形群(結晶多形システム)とは、それら結晶の製造、晶出、保存などの条件および／または状態(尚、本状態には製剤化した状態も含む)により、結晶形が種々変化する場合の各段階における結晶形および／またはその全体を意味する。
- [0107] 本発明は、一般式(1)で表される化合物またはその塩の製薬学的に許容

されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、可溶媒分解によりまたは生理学的条件下で、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基などに変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Progress in Medicine、第5巻、2157-2161頁、1995年や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0108] また、本発明化合物は、その化合物自体でプロドラッグとしての役割を果たすこともできる。

[0109] 本発明でいう「医薬組成物」とは、医薬として利用可能な組成物を意味する。本発明の医薬組成物は、本発明化合物又はその塩及び医薬として許容される添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、安定化剤、矯味矯臭剤（甘味料、酸味料、香料など）、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、安定化剤、防腐剤、pH調整剤、無痛化剤）を含むことができ、必要に応じて、必要量を使用し、調製することができる。

[0110] 本発明でいう「グルコルチコイド受容体アゴニスト」とは、グルコルチコイド受容体と結合することにより、アゴニスト作用を有する化合物をいう。当該アゴニスト作用は完全アゴニスト作用または部分アゴニスト作用であってもよく、例えば、IL-6産生抑制作用、TNF α 産生抑制作用、IL-2産生抑制作用、IL-4産生抑制作用、MCP-1産生抑制作用を含む。

[0111] グルコルチコイド受容体が関与する疾患としては、グルコルチコイド受容体アゴニストで予防および／または治療可能な疾患であれば、特に制限はなく、通常、糖質ステロイド類で予防および／または治療可能な疾患に適用することができる。

[0112] 「グルコルチコイド受容体が関与する疾患」としては、例えば、慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH

単独欠損症、特発性低血糖症などの内分泌疾患；エリテマトーデス（全身性および慢性円板状）、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症などの膠原病；ネフローゼ、ネフローゼ症候群などの腎疾患；うっ血性心不全などの心疾患；気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病などのアレルギー性疾患；紫斑病（血小板減少性および血小板非減少性）、再生不良性貧血、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病、皮膚白血病を含む）、溶血性貧血、顆粒球減少症などの血液疾患；潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）などの消化器疾患；劇症肝炎、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変などの肝疾患；サルコイドーシス、びまん性間質性肺炎（肺線維症、放射線肺臓炎を含む）などの肺疾患；重症感染症；肺結核、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎などの結核性疾患；脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎などの神経疾患；悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）および類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移などの悪性腫瘍；抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）；副腎摘除、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、侵襲後肺水腫、臓器・組織移植、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）、原因不明の発熱などの外科疾患；卵管整形術後の癒着防止などの産婦人科疾患；前立腺癌、陰茎硬結などの泌尿器科疾患；湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介および外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭および鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）、痒

疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）、蕁麻疹、乾癬および類症（尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群）、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群（開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病、リップシュッツ急性陰門潰瘍）、レイノー病、円形脱毛症、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹、紅皮症（ヘブラ紅色皰糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡、アレルギー性血管炎およびその類症（急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマなどの皮膚疾患；急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病およびメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎などの耳鼻咽喉科疾患；難治性口内炎および舌炎などの口腔外科疾患；緑内障；リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛、強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）などのリウマチ性疾患、さらに、下記の炎症性疾患などが挙げられる。

[0113] 本発明でいう「炎症性疾患」とは、炎症を伴う疾患であれば、特に制限はない。

[0114] 例えば、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎、炎症性腸疾患などが挙げられ、好ましくは、炎症性の骨・関節疾患および／または眼炎症性疾患が挙げられる。

[0115] ここで、「炎症性の骨・関節疾患」とは、関節部において炎症を伴う疾患であれば、特に制限はなく、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、変形性関節症、骨粗鬆症、脊椎関節炎などが挙げられ、

好ましくは関節リウマチおよび／または変形性関節症が挙げられる。

[0116] また、「眼炎症性疾患」とは、眼部において炎症を伴う疾患であれば、特に制限はなく、前眼部炎症性疾患及び後眼部炎症性疾患を含む。

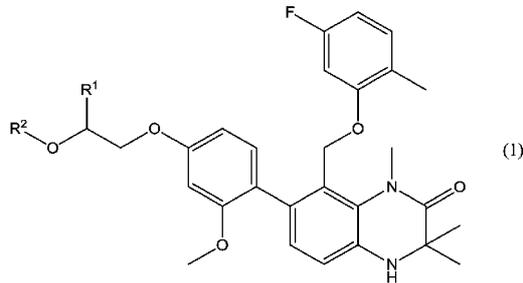
[0117] 前眼部炎症性疾患であれば、例えば、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群（以下、「ドライアイ」ともいう。）、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症、眼組織移植拒絶反応による炎症などが挙げられ、好ましくは、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群（ドライアイ）、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症が挙げられ、特に好ましくは、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼球乾燥症候群（ドライアイ）、アレルギー性結膜炎が挙げられる。

[0118] 後眼部炎症性疾患であれば、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、突発性黄斑上膜、増殖性硝子体網膜症、網膜色素変性症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、網膜剥離や外傷（後眼部の手術を含む）を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎、視神経炎などが挙げられ、好ましくは、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷（後眼部の手術を含む）を起因とした炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎、視神経炎などの網膜疾患が挙げられ、特に好ましくは、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症が挙げられる。

[0119] 本発明でいう「治療剤」とは、疾病の治療の為に使用する薬剤を意味する。また、本発明でいう「予防剤」とは、疾病の予防の為に使用する薬剤を意味する。

[0120] (A) 本発明化合物における好ましい例として、一般式(1)で示される化合物またはその塩において、各基が以下に示す基である化合物またはその塩が挙げられる。

[化3]



一般式 (1) において、

(a 1) R^1 が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される 1 または複数個の基を置換基として有してもよく；およびまたは、

(a 2) R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基または複素環カルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基、該低級シクロアルキルカルボニル基、該アリールカルボニル基または該複素環カルボニル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基

、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい化合物またはその塩。

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(a1)および(a2)の各組合せからなる化合物またはその塩。

[0121] (B) 本発明化合物におけるより好ましい例として、一般式(1)で示される化合物またはその塩において、各基が以下に示す基である化合物またはその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(b1) R^1 が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；および／または、

(b2) R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、

カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される 1 または複数個の基を置換基として有してもよい化合物またはその塩。

すなわち、一般式 (1) で示される化合物において、上記 (b 1) および (b 2) の各組合せからなる化合物またはその塩。

[0122] (C) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、一般式 (1) で示される化合物またはその塩において、各基が以下に示す基である化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (1) において、

(c 1) R^1 が、水素原子、低級アルキル基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される 1 または複数個の基を置換基として有してもよく；および／または、

(c 2) R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基またはリン酸基を示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびカルボキシ基から選択される 1 または複数個の基を置換基として有してもよい化合物またはその塩。すなわち、一般式 (1) で示される化合物において、上記 (c 1) および (c 2) の各組合せからなる化合物またはその塩。

[0123] (D) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、一般式 (1) で示される化合物またはその塩において、各基が以下に示す基である化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (1) において、

(d 1) R^1 が、低級アルキル基を示し；該低級アルキル基は 1 または複数個のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；および／または、

(d 2) R^2 が、水素原子または低級アルキルカルボニル基を示し；

R²が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基は1または複数個の低級アルキルアミノ基を置換基として有してもよい化合物またはその塩。

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(d1)および(d2)の各組合せからなる化合物またはその塩。

[0124] (E) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、一般式(1)で示される化合物またはその塩において、各基が以下に示す基である化合物またはその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(e1) R¹が、メチルまたは1-ヒドロキシエチルを示し；および/または、

(e2) R²が、水素原子またはジメチルアミノメチルカルボニルを示す化合物またはその塩。

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(e1)および(e2)の各組合せからなる化合物またはその塩。

[0125] (F) 本発明化合物における特に好ましい具体例として、下記の化合物またはその塩が挙げられる。

・ (S) -8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (R) -8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (R) -8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4

- (2-ヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (S) - 7 - [4 - (2, 4-ジヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2, 4-ジヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ヒドロキシアセトキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ 7 - [4 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、
- ・ (S) - 7 - [4 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン

- 、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン
- 、
- ・ (R) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ (S) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン
- 、
- ・ 7 - [4 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
 - ・ 7 - [4 - (3, 3 - ジメチル - 2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

ン、

・ 7 - [4 - (3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - ピロリジルカルボニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - モルホリノ) カルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [3 - (N - ピペリジノ) カルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (N, N - ジメチルアミノアセトキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - ピロリジルカルボニルオキシ] プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (R) - 7 - [4 - [2 - (N, N - ジメチルアミノアセトキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キ

ノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - (2 - アミノアセトキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - アミノ-3-メチルブタノイルオキシ] プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (3 - カルボキシプロパノイルオキシ) プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロパノイル) オキシプロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - アミノ-3-ヒドロキシプロパノイルオキシ] プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ホスホヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 8 - (5 - フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ホスホヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン

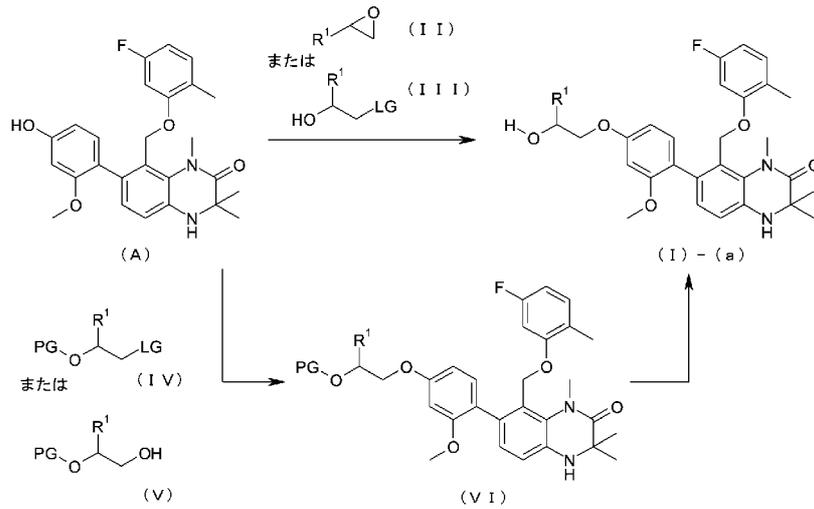
、
・ (S) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン。

[0126] 本発明化合物の製造方法は、以下に示す方法に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。また、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例中の製造例の項で詳細に説明する。なお、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。下記の合成経路中で使用されている「PG」は保護基、「LG」は脱離基を示す。

[0127] 本発明化合物 (I) - (a) (一般式 (1) において、 R^2 が水素原子である化合物。) は、合成経路 1 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (A) (前記特許文献 2 を参考に調製。) と化合物 (I I) または化合物 (I I I) を、エタノールや N , N - ジメチルホルムアミド (以下、「DMF」ともいう。) などの有機溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの塩基存在下、 0°C から 120°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (a) を得ることができる。または、化合物 (A) と化合物 (I V) を前記と同様の条件、または化合物 (A) と化合物 (V) を、テトラヒドロフラン (以下、「THF」ともいう。) や塩化メチレンなどの有機溶媒中、トリブチルホスフィンと 1 , 1 ' - (アゾジカルボニル) ジピペリジンの存在下、 0°C から 80°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより化合物 (V I) を得ることができる。得られた化合物 (V I) を、ヒドロキシ基の一般的な脱保護条件、すなわちメタノールなどの有機溶媒中、酸または塩基存在下、または接触水素化反応条件下などで、 0°C から 100°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (a) を得ることができる。

[0128] 合成経路 1

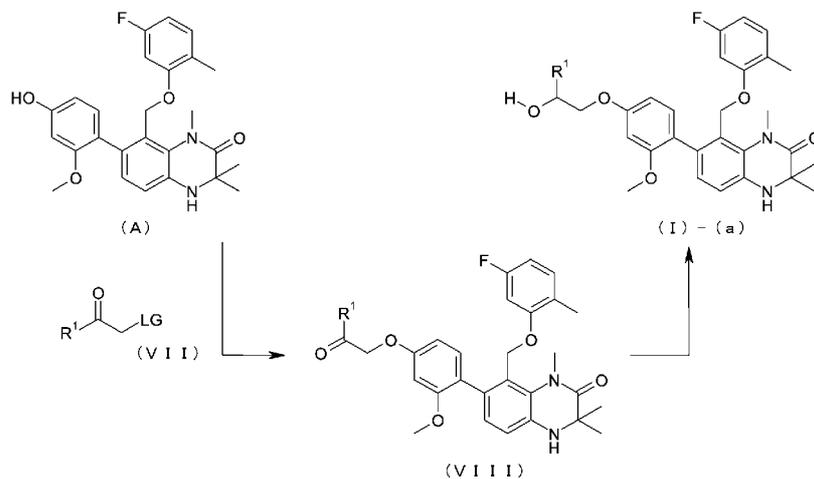
[化4]



[0129] また、本発明化合物 (I) - (a) (一般式 (1) において、 R^2 が水素原子である化合物。) は、合成経路 2 に従い製造することもできる。すなわち、化合物 (A) と化合物 (V I I) を、エタノールや DMF などの有機溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの塩基存在下、 0°C から 120°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより化合物 (V I I I) を得ることができる。さらに得られた化合物 (V I I I) と、水素化ホウ素ナトリウムや水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤とを、メタノールや塩化メチレンなどの有機溶媒中、 0°C から 50°C で 30 分間から 24 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (a) を得ることができる。

[0130] 合成経路 2

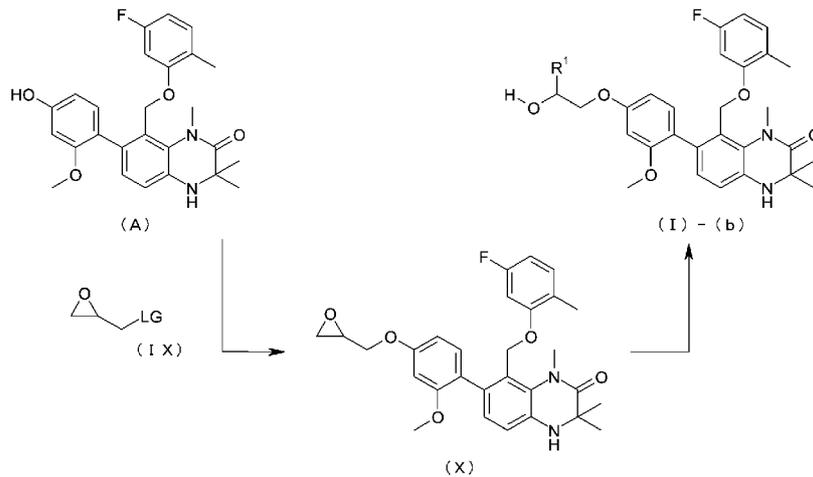
[化5]



[0131] 本発明化合物 (I) - (b) (一般式 (1) において、 R^1 が置換基を有してもよい低級アルキル基、 R^2 が水素原子である化合物。) は、合成経路 3 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (A) と化合物 (IX) を、エタノールや DMF などの有機溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの塩基存在下、 0°C から 120°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより化合物 (X) を得ることができる。さらに得られた化合物 (X) と求核試薬を、DMF や塩化メチレンなどの有機溶媒中、 0°C から 100°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (b) を得ることができる。

[0132] 合成経路 3

[化6]

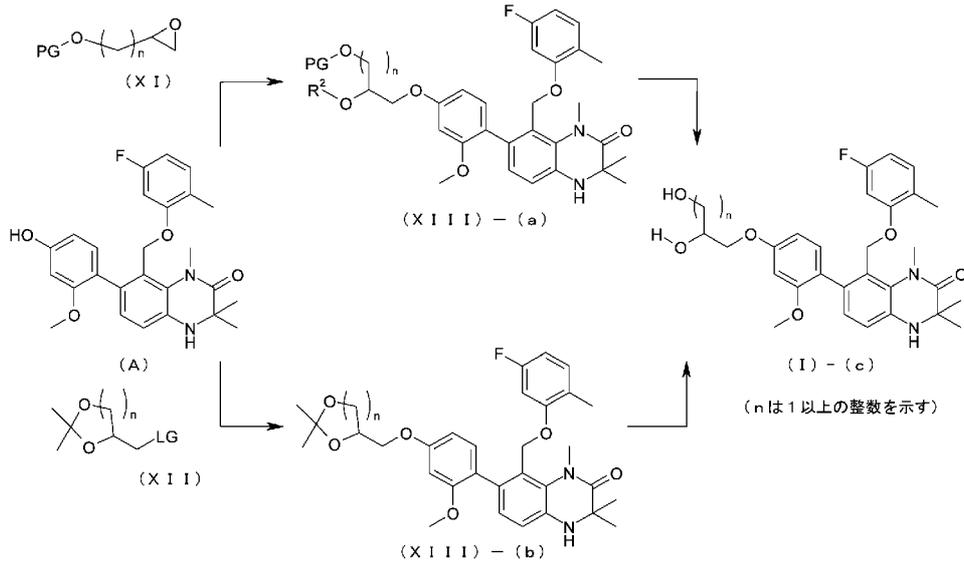


[0133] 本発明化合物 (I) - (c) (一般式 (1) において、 R^1 がヒドロキシ基を有している低級アルキル基、 R^2 が水素原子である化合物。また、合成経路 4 中の n は 1 以上の整数を示す。) は、合成経路 4 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (A) と化合物 (XI) または化合物 (XII) を、エタノールや DMF などの有機溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの塩基存在下、 0°C から 120°C で 1 時間から 24 時間反応させることにより得られる化合物 (XIII) - (a) または化合物 (XIII) - (b) を、ヒドロキシ基の一般的な脱保護条件、すなわちメタノールなどの有機溶媒中、酸または塩基存在下、または接触水素化反応条件下などで、 0°C から

100℃で1時間から24時間反応させることにより本発明化合物(1) - (c)を得ることができる。

[0134] 合成経路4

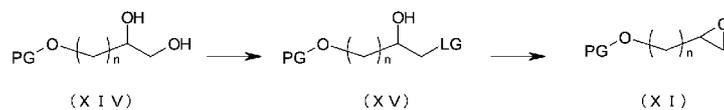
[化7]



[0135] 化合物(X I) (nは1以上の整数を示す)は、合成経路5に従い製造することができる。すなわち、化合物(X I V)と塩化メタンスルホニル、または塩化p-トルエンスルホニルを、塩化メチレンなどの有機溶媒中、ピリジンや2,6-ルチジンなどの塩基存在下、-40℃から室温で30分から24時間で反応させることにより化合物(X V) (L Gはメシル基またはトシル基である化合物)を得ることができる。さらに得られた化合物(X V)を、メタノールなどの有機溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基存在下、室温から80℃で30分から6時間で反応させることにより化合物(X I)を得ることができる。

[0136] 合成経路5

[化8]



[0137] 本発明化合物(1) - (d) (一般式(1)において、R¹が-CH₂CO

OR^m、R²が水素原子である化合物。R^mは低級アルキル基を示す。) 、本発明化合物(1) - (e) (一般式(1)において、R¹が-CH₂COOH、R²が水素原子である化合物。) および本発明化合物(1) - (f) (一般式(1)において、R¹が-CH₂-Rⁿ、R²が水素原子である化合物。Rⁿはカルボキシ基のエステル-COOR^fまたはカルボキシ基のアミド-CONR^gR^hを示す。R^f、R^gおよびR^hは前記と同じ。) は、合成経路6に従い製造することができる。すなわち、化合物(A)とブromo酢酸メチル(XV1)を、アセトニトリルやDMFなどの有機溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの塩基存在下、0℃から120℃で1時間から24時間反応させることにより化合物(XV11)を得ることができる。さらに得られた化合物(XV11)と酢酸エステル(XV111)(R^mは前記と同じ。)を、ジエチルエーテルやTHFなどの有機溶媒中、水素化ナトリウムやリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、-80℃から0℃で15分間から8時間反応させた後で、さらに水素化ホウ素ナトリウムや水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を、メタノールや塩化メチレンなどの有機溶媒中、0℃から50℃で30分間から24時間反応させることにより本発明化合物(1) - (d)を得ることができる。

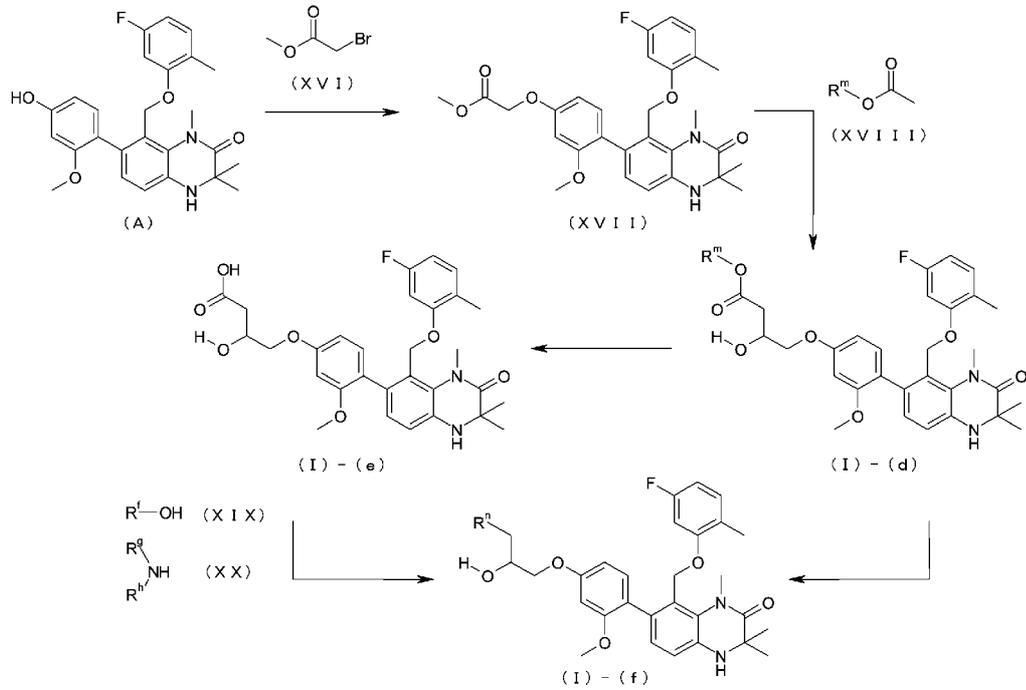
[0138] また、化合物(1) - (d)を、メタノールやエタノールなどの有機溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、0℃から80℃で30分間から24時間反応させることにより本発明化合物(1) - (e)を得ることができる。

[0139] また、化合物(1) - (e)とアルコール(XIX)またはアミン(XX)を、THFやDMFなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(以下、「EDC」ともいう)やO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(以下、「HATU」ともいう)などの縮合剤および4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、0℃から80℃で、1時間から24時間反応させることにより

本発明化合物 (I) - (f) を得ることができる。

[0140] 合成経路 6

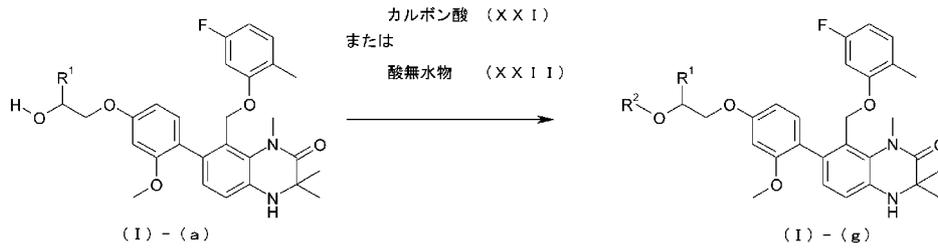
[化9]



[0141] 本発明化合物 (I) - (g) (一般式 (1) において、 R^2 が置換基を有してもよい低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基または置換基を有してもよい複素環カルボニル基である化合物。) は、合成経路 7 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I) - (a) とカルボン酸 (XXI) を、THF や DMF などの有機溶媒中、EDC や HATU などの縮合剤および 4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、 0°C から 80°C で、1 時間から 24 時間反応させることにより、または本発明化合物 (I) - (a) と酸無水物 (XXII) を、THF やピリジンなどの有機溶媒中、4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、 0°C から 80°C で、1 時間から 24 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (g) を得ることができる。

[0142] 合成経路 7

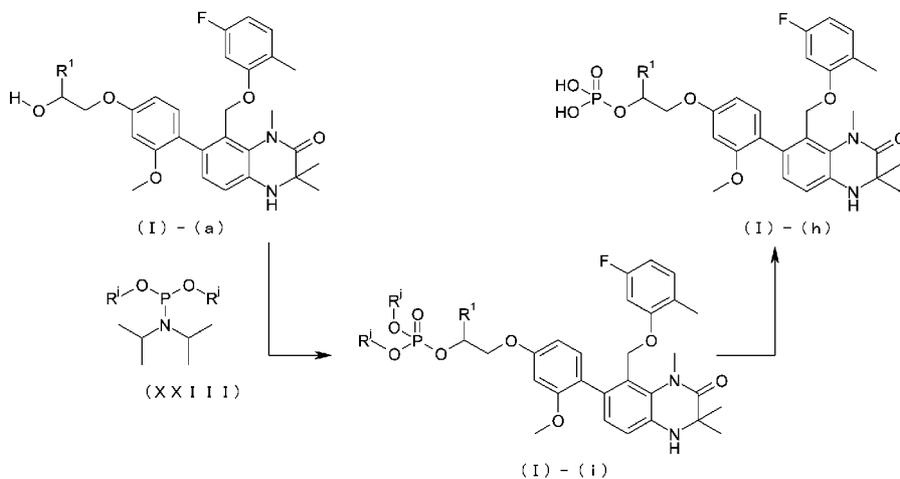
[化10]



[0143] 本発明化合物 (I) - (h) (一般式 (1) において、 R^2 がリン酸基である化合物。) は、合成経路 8 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I) - (a) とジアルコキシ (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (XXIII) (R^j は低級アルキル基を示す。) を、DMF などの有機溶媒中、1 H-テトラゾールおよび m-クロロ安息香酸の存在下、 0°C から 50°C で 10 分から 3 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (i) (一般式 (1) において、 R^2 がリン酸基のエステル $\text{PO}(\text{OR}^j)_2$ である化合物。) を得ることができる。さらに、得られた本発明化合物 (I) - (i) とトリフルオロ酢酸とを、塩化メチレンなどの有機溶媒中、 0°C から 50°C で 10 分から 3 時間反応させることにより本発明化合物 (I) - (h) を得ることができる。

[0144] 合成経路 8

[化11]



[0145] 前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術を使

用して、前述した塩、水和物または溶媒和物の形態とすることもできる。

[0146] 本発明化合物の医薬としての有用性を見出すために、下記の薬理試験を実施した。なお、文献公知の化合物についても同様のアッセイを実施して本発明化合物の試験結果と比較することにより、本発明化合物が医薬として特に有用であることが確認された。

[0147] グルココルチコイド受容体（以下、「GR」ともいう。）競合アッセイキットを使用し、偏光蛍光法によるGR競合アッセイを実施した。その結果、本発明化合物は、優れたGR結合活性を示した。

[0148] また、Lipopolysaccharide（以下、「LPS」ともいう。）刺激後のヒト角膜上皮細胞株におけるIL-6産生抑制作用を検討した。その結果、本発明化合物は、優れたIL-6産生抑制作用、すなわちGRアゴニストとしての作用を示した。

[0149] また、LPS刺激後のラット全血におけるTNF α 産生抑制作用を検討した。その結果、本発明化合物は、優れたTNF α 産生抑制作用、すなわちGRアゴニストとしての作用を示した。

[0150] また、抗CD3/CD28抗体刺激後の正常ヒトCD4⁺T細胞におけるIL-2産生抑制作用を検討した。その結果、本発明化合物は、優れたIL-2産生抑制作用、すなわちGRアゴニストとしての作用を示した。

[0151] また、抗CD3/CD28抗体刺激後の正常ヒトCD4⁺T細胞におけるIL-4産生抑制作用を検討した。その結果、本発明化合物は、優れたIL-4産生抑制作用、すなわちGRアゴニストとしての作用を示した。

[0152] また、LPS刺激後のヒト単球細胞におけるMCP-1産生抑制作用を検討した。その結果、本発明化合物は、優れたMCP-1産生抑制作用、すなわちGRアゴニストとしての作用を示した。

[0153] 以上から、本発明化合物は、複数のサイトカイン、すなわち前述のIL-6、TNF α 、IL-2、IL-4およびMCP-1、の産生抑制作用を有することから、特にGRアゴニストとして有用であり、ステロイド類などのGRアゴニストが有効とされる疾患、特に炎症性疾患（骨・関節疾患、眼炎

症性疾患など)の予防または治療剤として有用であることが確認された。また、本発明化合物は、例えば特許文献2に記載の公知化合物と比較しても、多数のサイトカインの産生抑制作用を有することから、GRアゴニストとして更に有用である。

[0154] また、本発明化合物の前眼部炎症性疾患治療剤としての可能性を評価するために、ラットのカラゲニン惹起結膜炎モデルにおける本発明化合物の浮腫形成に対する抑制効果、ウサギの前房穿刺眼炎症モデルにおける本発明化合物の房水中浸潤細胞数に対する抑制効果、眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルにおける本発明化合物の角膜障害に対する治療効果およびウサギのオボアルブミン能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける本発明化合物の充血に対する抑制効果を検討した。その結果、本発明化合物は、浮腫形成抑制効果、房水中浸潤細胞数抑制効果、角膜障害治療効果および充血抑制効果を示した。

[0155] 従って、本発明化合物は、前眼部炎症性疾患治療剤、特に角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症など、更に好ましくは角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、術後炎症などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0156] さらに、本発明化合物の後眼部炎症性疾患治療剤としての可能性を評価するために、ウサギのVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける本発明化合物の硝子体内への蛍光色素漏出量抑制効果を検討した。その結果、本発明化合物は、網膜血管透過性亢進抑制作用を示した。

[0157] 従って、本発明化合物は、後眼部炎症性疾患治療剤、特に加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎、視神経炎など、更に好ましくは加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜

中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0158] また、前記の薬理試験実施中に、本発明化合物の投与に起因する重篤な副作用は観察されず、眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0159] また、これらの詳細については、後述の実施例の「薬理試験」の項でも、より具体的に説明する。

[0160] 本発明化合物は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与形態としては、経口投与、眼への局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与など）、静脈内投与、筋肉内投与、関節内投与、経鼻投与、吸入投与、経皮投与などが挙げられる。好ましくは非経口の投与形態であり、眼への局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与など）、静脈内投与、筋肉内投与、関節内投与、経鼻投与、吸入投与、経皮投与などが挙げられる。特に好ましくは、眼への局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与など）である。

[0161] 本発明化合物の投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、腸溶剤、注射剤、点眼剤、坐剤、経皮吸収製剤、軟膏剤、エアゾール剤（吸入剤含む）などが挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。眼に局所投与する際に用いられる好ましい剤型としては、点眼剤、特に溶解型点眼剤、懸濁型点眼剤、エマルジョン型点眼剤またはゲル型点眼剤など、眼軟膏剤、特に結膜嚢内塗布剤または眼瞼塗布剤など、または注射剤、特に結膜下投与剤、テノン嚢投与剤または硝子体内投与剤などが挙げられる。

[0162] 例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウムなどの賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウムなどの崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂などのコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコールなどの安定化剤、甘味料、酸味料、香料などの矯味矯臭剤などを必要に応じて、必要量を使用し、調製することができる。

[0163] また、注射剤、点眼剤などの非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトールなどの等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、氷酢酸、トロメタモールなどの緩衝化剤、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などの界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノールなどの防腐剤、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのpH調整剤、ベンジルアルコールなどの無痛化剤などを必要に応じて、必要量を使用し、調製することができる。

[0164] 本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型などにより適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤では通常1日当たり0.01~1000mg、好ましくは1~100mgを1回または数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0.0001%~10%(w/v)、好ましくは0.01%~5%(w/v)の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

[0165] 以下に本発明化合物の製造例、薬理試験および製剤例の結果を示す。なお、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

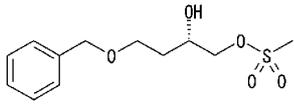
[0166] [製造例]

参考例 1

メタンスルホン酸 (S) - 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシブチルエステル (参考化合物 1 - 1)

(S) - 4 - ベンジルオキシ - 1, 2 - ブタンジオール (10.0 g、51.0 mmol) と 2, 6 - ルチジン (59 mL、507 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、-20°C で塩化メタンスルホン (4.1 mL、53.0 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液を 30 分間で滴下し、室温で 24 時間攪拌した。さらに室温で塩化メタンスルホン (1.3 mL、16.8 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を 30 分間で滴下し、1.5 時間攪拌した。その混合物を 0.5 N 塩酸 (200 mL × 4)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL × 3)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより、標記参考化合物 (12.3 g) を得た (収率 88%)。

[0167] [表1]

<p>参考化合物 1 - 1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.39-7.28 (5H, m), 4.53 (2H, s), 4.30-4.07 (3H, m), 3.80-3.62 (2H, m), 3.20 (1H, d, J = 2.9 Hz), 3.05 (3H, s), 1.93-1.76 (2H, m)</p>
--	---

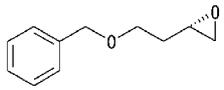
[0168] 参考例 2

(S) - 4 - ベンジルオキシ - 1, 2 - エポキシブタン (参考化合物 2 - 1)

メタンスルホン酸 (S) - 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシブチルエステル (参考化合物 1 - 1、12.3 g、44.8 mmol)、炭酸カリウム (12.3 g、89.0 mmol) およびメタノール (100 mL) の混合物を、室温で 75 分攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、0.5 N 水酸

化ナトリウム（450 mL）と酢酸エチル（200 mL）を加えた。混合物を分配し、水層を酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水（100 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、標記参考化合物（8.0 g）を得た（定量的）。

[0169] [表2]

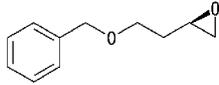
<p>参考化合物 2-1</p> 	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.41-7.27 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.69-3.58 (2H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 5.1, 4.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz), 1.98-1.86 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m)
--	---

[0170] (R)-4-ベンジルオキシ-1,2-エポキシブタン（参考化合物 2-2）

氷冷下、(R)-4-ベンジルオキシ-1,2-ブタンジオール（1.24 g、6.3 mmol）のピリジン（25 mL）溶液に塩化p-トルエンスルホン（1.45 g、7.6 mmol）を加えて5時間攪拌後に、室温で終夜攪拌した。その混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、1 N塩酸（50 mL、30 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（60 mL）に溶解し、室温で水素化ナトリウム（0.38 g、9.5 mmol）を加え、50℃で終夜攪拌した。室温で放冷後、水（200 mL）を加えて酢酸エチル（200 mL）で抽出し、有機層を飽和食塩水（100 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製することにより、標記参考化合物（0.99 g）を得た（収率89%）。

[0171]

[表3]

<p>参考化合物 2-2</p> 	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.38-7.27 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.12-3.03 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 4.9, 4.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz), 1.98-1.87 (1H, m), 1.84-1.73 (1H, m)
--	---

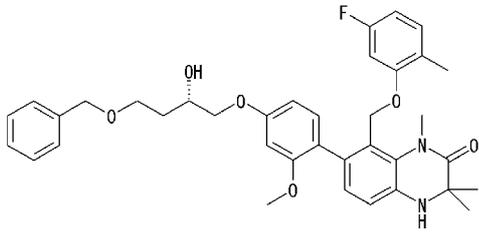
[0172] 参考例 3

(S) - 7 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (参考化合物 3 - 1)

[0173] 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 A (前記特許文献 2 を参考に調製、以下同じ) 、 500 mg 、 1.11 mmol) 、 (S) - 4 - ベンジルオキシ - 1, 2 - エポキシブタン (参考化合物 2 - 1 、 500 mg 、 2.81 mmol) 、 炭酸カリウム (600 mg 、 4.34 mmol) およびエタノール (5 mL) の混合物を 60°C で 7 時間攪拌した。その混合物に水 (30 mL) を加えた後、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記参考化合物 (420 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 60%) 。

[0174]

[表4]

<p>参考化合物 3-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.39-7.28 (5H, m), 7.21 (1H, dd, <i>J</i> = 6.6, 2.2 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.61-6.54 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.56 (2H, s), 4.30-4.21 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.08 (1H, t, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.01 (3H, s), 1.99-1.92 (2H, m), 1.54-1.50 (1H, m), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--	---

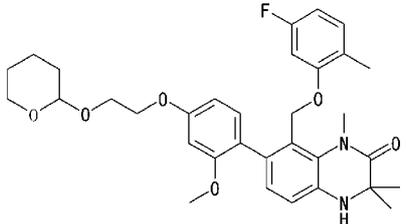
[0175] 参考例 4

8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 4-1)

[0176] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 A、100 mg、0.22 mmol)、2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エタノール (65 μL、0.48 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン (115 μL、0.48 mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (115 mg、0.46 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液を室温で終夜攪拌した。その混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、有機層を飽和食塩水 (30 mL × 2) で洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記参考化合物 (150 mg) を黄色油状物として得た (定量的)。

[0177]

[表5]

<p>参考化合物 4-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.59 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.85 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.26-4.18 (2H, m), 4.14-4.05 (1H, m), 3.98-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.79-3.63 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.84-2.79 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.91-1.48 (6H, m), 1.28 (3H, s), 0.89 (3H, s)</p>
--	--

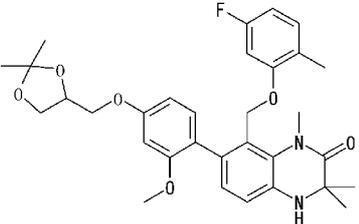
[0178] 参考例 5

7 - [4 - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イルメチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 5-1)

[0179] 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - (4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 A、600 mg、1.3 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルエステル (572 mg、2.0 mmol)、炭酸セシウム (868 mg、2.7 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) の混合物を 80°C で終夜攪拌した。室温で放冷後、その混合物に水 (150 mL) を加えて酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記参考化合物 (710 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 95%)。

[0180]

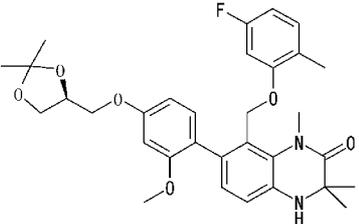
[表6]

<p>参考化合物 5-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.63-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz), 4.11 (1H, dd, <i>J</i> = 9.5, 5.6 Hz), 4.01 (1H, dd, <i>J</i> = 9.5, 5.9 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 5.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

[0181] 参考化合物 5-1 の製造方法に準じて、化合物 A および市販化合物を使用することにより、参考化合物 5-2 ~ 5-6 を得た。

[0182] (R) - 7 - [4 - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イルメチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 5-2)

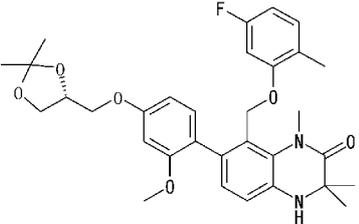
[0183] [表7]

<p>参考化合物 5-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.3 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i> = 8.7, 6.5 Hz), 4.11 (1H, dd, <i>J</i> = 9.4, 5.7 Hz), 4.01 (1H, dd, <i>J</i> = 9.4, 5.7 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 5.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

[0184] (S) - 7 - [4 - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル

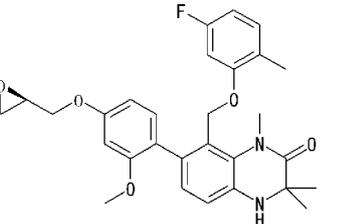
ルメチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物5-3)

[0185] [表8]

<p>参考化合物5-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i>=8.5 Hz), 6.93-6.85 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i>=8.1 Hz), 6.63-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i>=8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i>=11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i>=8.5, 6.3 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 4.01 (1H, dd, <i>J</i>=9.4, 5.7 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i>=8.4, 5.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

[0186] (R) - 7 - [4 - (2, 3-エポキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物5-4)

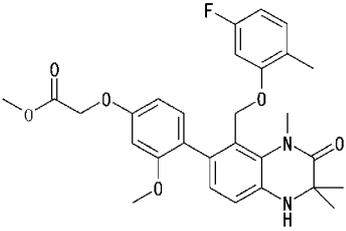
[0187] [表9]

<p>参考化合物5-4</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i>=8.0 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i>=8.0 Hz), 6.65-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i>=8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i>=11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.30 (1H, dd, <i>J</i>=11.1, 3.0 Hz), 4.06-3.97 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.94 (1H, t, <i>J</i>=4.5 Hz), 2.83-2.76 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0188] (S) - 7 - [4 - (2, 3-エポキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物5-4)

[0193] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン(化合物A、2.0g、4.4mmol)、ブromo酢酸メチル(0.64mL、6.8mmol)、炭酸カリウム(0.95g、6.9mmol)および脱水アセトニトリル(45mL)の混合物を100℃で終夜加熱還流した。室温で放冷後、その混合物に水(100mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記参考化合物(2.4g)を薄橙色アモルファスとして得た(定量的)。

[0194] [表12]

<p>参考化合物 6-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.78 (2H, s), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.61 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.86 (2H, s), 4.82 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.32 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
--	---

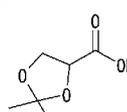
[0195] 参考例 7

2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸(参考化合物7-1)

[0196] 氷冷下、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノール(1.0g、7.6mmol)、水酸化カリウム(1.0g、15mmol)の水(50mL)溶液に、過マンガン酸カリウム(1.8g、11.3mmol)の水(30mL)溶液を滴下し、2時間攪拌した。セライトを用いてこの混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた濾液に、pH4になるまで飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチル(20

0 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより標記参考化合物 (0.33 g) を無色油状物として得た (収率 30%)。

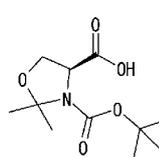
[0197] [表13]

<p>参考化合物 7-1</p> 	<p>¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 4.62 (1H, dd, <i>J</i>=7.6, 4.8 Hz), 4.31 (1H, dd, <i>J</i>=8.9, 7.6 Hz), 4.20 (1H, dd, <i>J</i>=8.9, 4.8 Hz), 1.54 (3H, s), 1.42 (3H, s)</p>
--	--

[0198] 参考化合物 7-1 の製造方法に準じて、市販化合物を使用することにより、参考化合物 7-2 を得た。

[0199] (S) - (-) - N-tert-butylcarbonyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspirindolizine-4-carboxylic acid (参考化合物 7-2)

[0200] [表14]

<p>参考化合物 7-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 4.54-4.04 (3H, m), 1.52 (12H, s), 1.43 (3H, s)</p>
--	---

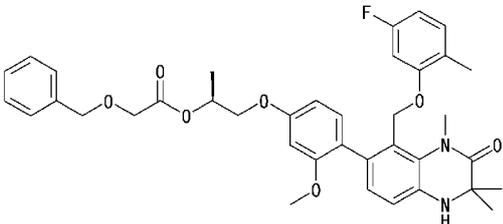
[0201] 参考例 8

(S) - 7 - [4 - (2-ベンジルオキシアセトキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 8-1)

[0202] (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1-1、60 mg、0.12 mmol)、ベンジルオキシ酢酸 (4 mg、0.24 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (45 mg、0.24 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (2.9 mg、0.024 mmol) および無水塩化メチレン (3.

0 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物に水 (10 mL) を加えて酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記参考化合物 (62 mg) を白色固体として得た (収率 81%)。

[0203] [表15]

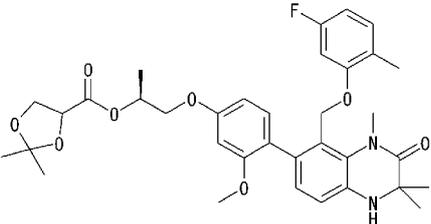
<p>参考化合物 8-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.41-7.27 (5H, m), 7.22 (1H, d, <i>J</i>= 8.8 Hz), 6.93-6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i>= 8.1 Hz), 6.60-6.53 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i>= 8.4, 2.5 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i>= 11.2, 2.4 Hz), 5.47-5.37 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i>= 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i>= 13.7 Hz), 4.65 (2H, s), 4.17-4.01 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.43 (3H, d, <i>J</i>= 6.3 Hz), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--	---

[0204] 参考化合物 8-1 の製造方法に準じて、化合物 1-1、参考化合物 7-1 および 7-2 を使用することにより、参考化合物 8-2 および 8-3 を得た。

[0205] (S)-7-[4-[2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルカルボニルオキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1*H*-キノキサリン-2-オン (参考化合物 8-2)

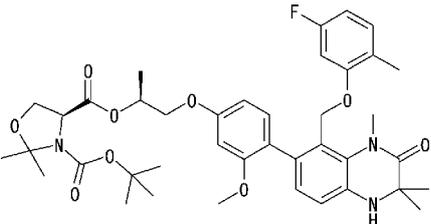
[0206]

[表16]

<p>参考化合物 8-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 1.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.60-6.52 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 5.44-5.35 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 4.17-4.03 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.52 (3H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 1.43 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.40 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--	---

[0207] (S) - 7 - [4 - [2 - (N - t - ブトキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサゾリジン - 4 - イルカルボニルオキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (参考化合物 8 - 3)

[0208] [表17]

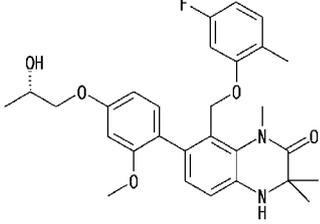
<p>参考化合物 8-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.70-6.59 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz), 6.12-6.02 (2H, m), 5.30-5.16 (2H, m), 4.82 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 4.44-4.37 (1H, m), 4.22-4.06 (3H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.44-1.27 (15H, m), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
--	--

[0209] 実施例 1

(S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 1 - 1)

[0210] 200 mL容積の耐圧反応管2つに、それぞれ8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン(化合物A、7.5g、16.7mmol)、脱水エタノール(113mL)、炭酸カリウム(11.5g、83.2mmol)および(S)-(-)-プロピレンオキシド(5.8mL、82.9mmol)を入れて密封し、100℃で一晩攪拌した。放冷後、2つの反応液をまとめて減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル(150mL)を加えて、水(150mL×2回)、飽和食塩水(150mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した後、残渣に2-プロパノール(90mL)を加えて室温で終夜攪拌した。析出固体を濾取し、2-プロパノール(7.5mL)で洗浄した。固体を60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(11.5g)を白色固体として得た(収率68%)。

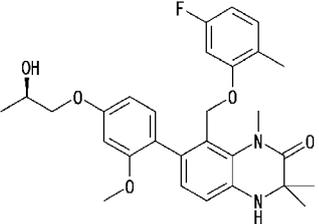
[0211] [表18]

<p>化合物 1-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i>=8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i>=7.7 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i>=8.3, 2.2 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i>=11.4, 2.2 Hz), 5.22 (1H, d, <i>J</i>=13.6 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i>=13.6 Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.91-3.83 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.31 (1H, d, <i>J</i>=3.3 Hz), 2.02 (3H, s), 1.32 (3H, d, <i>J</i>=6.6 Hz), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

[0212] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン(化合物1-2)

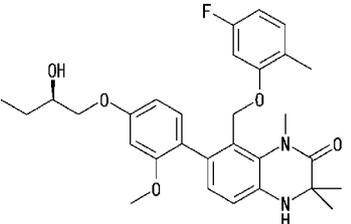
[0213] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒド

[表20]

<p>化合物 1-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.63-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.05 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.30-4.17 (1H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 3.91-3.83 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.77-3.64 (1H, m), 3.46 (3H, s), 2.31 (1H, d, <i>J</i> = 3.4 Hz), 2.01 (3H, s), 1.32 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0218] (R) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-(2-ヒドロキシブチル)オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1-4)

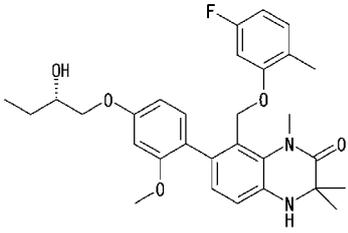
[0219] [表21]

<p>化合物 1-4</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.93-6.85 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.5 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.85 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.05 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz), 4.01-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.25 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 2.01 (3H, s), 1.72-1.60 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

[0220] (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-(2-ヒドロキシブチル)オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1-5)

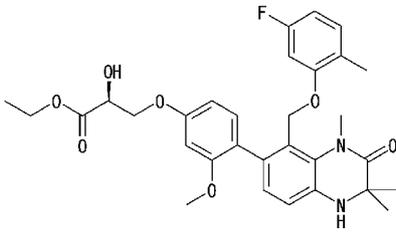
[0221]

[表22]

<p>化合物 1-5</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.5, 2.6 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.05 (1H, dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.02-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.25 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 2.01 (3H, s), 1.71-1.60 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

[0222] (R) - 7 - [4 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 1 - 6)

[0223] [表23]

<p>化合物 1-6</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 4.38-4.26 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (s, 1H), 3.46 (3H, s), 3.20 (1H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 0.90 (3H, s)</p>
--	--

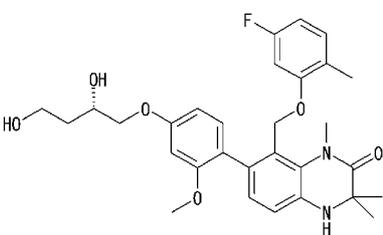
[0224] 実施例 2

(S) - 7 - [4 - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 2 - 1)

[0225] (S) - 7 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ

メチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物3-1、254 mg、0.405 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液にパラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (213 mg) を白色アモルファスとして得た (収率98%)。

[0226] [表24]

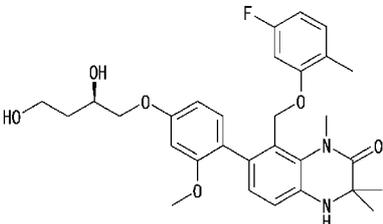
<p>化合物2-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.37-4.25 (1H, m), 4.08-3.90 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.88 (1H, s), 2.23 (1H, t, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.01 (3H, s), 1.93-1.81 (2H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0227] (R) - 7 - [4 - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 2 - 2)

[0228] 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 A, 451 mg, 1.0 mmol)、(R) - 4 - ベンジルオキシ - 1, 2 - エポキシブタン (参考化合物 2 - 2, 267 mg, 1.5 mmol)、炭酸セシウム (828 mg, 2.5 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (4.5 mL) の混合物を 70 °C で終夜攪拌した。室温で放冷後、その混合物に水 (100 mL) を加えて、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニ

ウム水溶液（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた中間体（（R）-7-[4-(4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシブチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン）をメタノール（5.0 mL）に溶解し、パラジウム炭素（30 mg）を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。その混合物をメタノール（30 mL）と共にセライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することにより、標記化合物（341 mg）を白色アモルファスとして得た（収率63%）。

[0229] [表25]

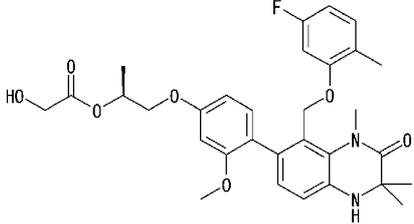
<p>化合物 2-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.36-4.26 (1H, m), 4.08-3.90 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.89 (1H, s), 2.24 (1H, t, <i>J</i> = 4.9 Hz), 2.01 (3H, s), 1.94-1.84 (2H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0230] 化合物 2-1 の製造方法に準じて、参考化合物 8-1 を使用することにより、化合物 2-3 を得た。

[0231] (S)-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシアセトキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン（化合物 2-3）

[0232]

[表26]

<p>化合物 2-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.59-6.54 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 2.4 Hz), 5.48-5.38 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.20 (2H, s), 4.14-4.04 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.38 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.44 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.29 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

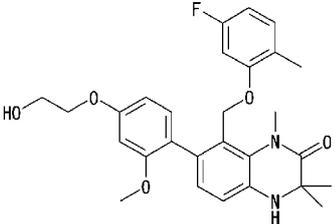
[0233] 実施例 3

8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 3-1)

[0234] 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 4-1、130 mg、0.22 mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液 (1 : 1、4.0 mL) に、1 N 塩酸 (2.0 mL) を加えて室温で終夜攪拌した。その混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、有機層を飽和重層水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (72 mg) を無色油状物として得た (収率 65%)。

[0235]

[表27]

<p>化合物 3-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.85 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.21-4.12 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

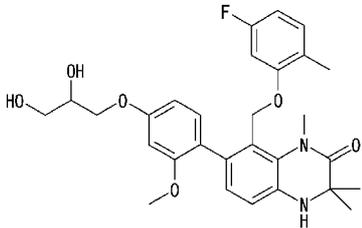
[0236] 実施例 4

7-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 4-1)

[0237] 氷冷下、7-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (参考化合物 5-1、685 mg、1.2 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を加えて室温で 3 時間攪拌した。その混合物に水 (1.0 mL) を添加し、さらに室温で 1 時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈した。有機層を飽和重層水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (556 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 88%)。

[0238]

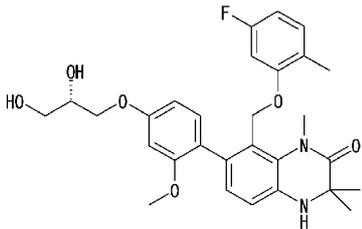
[表28]

<p>化合物 4-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.63-6.57 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.20-4.08 (3H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.58 (1H, d, <i>J</i> = 4.1 Hz), 2.02 (3H, s), 1.98 (1H, t, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)</p>
--	--

[0239] 化合物 4-1 の製造方法に準じて、参考化合物 5-1 および 5-2 を使用することにより、化合物 4-2 および 4-3 を得た。

[0240] (S)-7-[4-(2,3-ジヒドロシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 4-2)

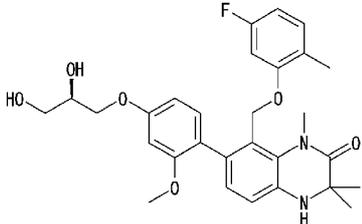
[0241] [表29]

<p>化合物 4-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.20-4.06 (3H, m), 3.93-3.74 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.56 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.02 (3H, s), 1.96 (1H, t, <i>J</i> = 5.9 Hz), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)</p>
--	--

[0242] (R)-7-[4-(2,3-ジヒドロシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 4-3)

[0243]

[表30]

<p>化合物 4-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.94-6.86 (2H, m), 6.73-6.55 (3H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 2.2 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.20-4.08 (3H, m), 3.92-3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.47 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.96 (3H, s)</p>
--	---

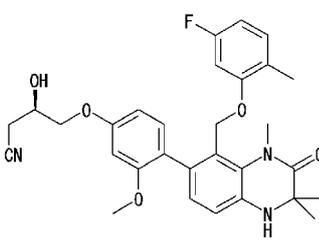
[0244] 実施例 5

(R) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 5 - 1)

[0245] (R) - 7 - [4 - (2, 3 - エポキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (参考化合物 5 - 4、235 mg、0.46 mmol)、シアン化カリウム (66 mg、1.0 mmol)、水 (0.90 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (5.0 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物に飽和食塩水 (30 mL) を加えて酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (208 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 87%)。

[0246]

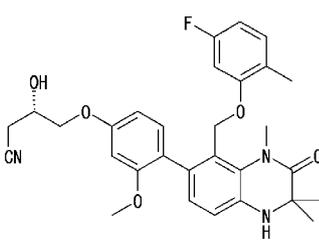
[表31]

<p>化合物 5-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.24 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.90 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.82 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.43-4.34 (1H, m), 4.19-4.08 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.87-2.71 (2H, m), 2.64 (1H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, s)</p>
--	---

[0247] 化合物 5-1 の製造方法に準じて、参考化合物 5-5 および市販化合物を使用することにより、化合物 5-2 を得た。

[0248] (S)-7-[4-(3-シアノ-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 5-2)

[0249] [表32]

<p>化合物 5-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.24 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.90 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.61-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.43-4.31 (1H, m), 4.20-4.07 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.86-2.72 (2H, m), 2.70 (1H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, s)</p>
--	---

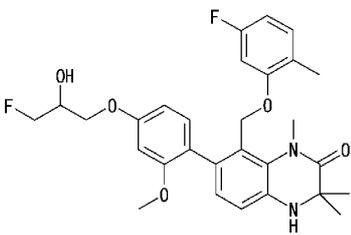
[0250] 実施例 6

7-[4-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (

化合物 6-1)

[0251] 氷冷下、7-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 4-1、200 mg、0.38 mmol) の塩化メチレン (4.0 mL) 溶液に、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (76 μ L、0.58 mmol) を加えて3時間攪拌した。シリカゲルを用いてその混合物を濾過して酢酸エチル (20 mL \times 3) で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (22 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 11%)。

[0252] [表33]

<p>化合物 6-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J=11.3, 2.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.74-4.63 (1H, m), 4.62-4.51 (1H, m), 4.36-4.23 (1H, m), 4.19-4.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)</p>
--	---

[0253] 実施例 7

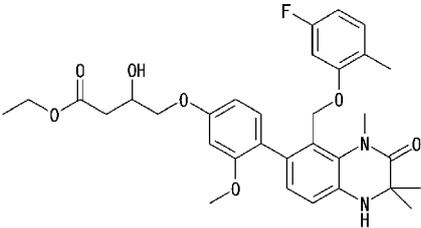
7-[4-(3-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 7-1)

[0254] アルゴンガス雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (8.0 mL) と N,N-ジイソプロピルアミン (0.95 mL、6.8 mmol) の混合液に n-ブチルリチウム 1.6 M ヘキサン溶液 (4.2 mL、6.7 mmol) を氷

冷下で加えて30分間攪拌した。この混合物を -78°C に冷却して、酢酸エチル(0.66 mL、6.8 mmol)を添加して1時間攪拌した。この混合物に、8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(メトキシカルボニルメチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン(参考化合物6-1、2.4 g、4.6 mmol)の無水テトラヒドロフラン(8 mL)溶液を5分間で滴下した。この混合物を温度上昇を伴いながら2.5時間攪拌し、 -16°C で1N塩酸(15 mL)を添加した。この混合物に水(50 mL)を加えて、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた中間体(7-[4-(3-エトキシカルボニル-2-オキソプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン)をテトラヒドロフラン(25 mL)に溶解させた。氷冷下、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.35 g、9.3 mmol)を加えて15分間攪拌した。この混合物に水(50 mL)、1N塩酸(15 mL)を加えて、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄した。その有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(1.4 g)を白色アモルファスとして得た(収率54%)。

[0255]

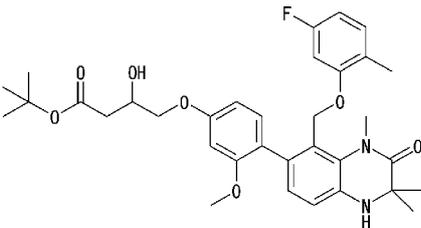
[表34]

<p>化合物 7-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.52-4.40 (1H, m), 4.22 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.07 (2H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.16 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.74-2.68 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.33-1.23 (6H, m), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0256] 化合物 7-1 の製造方法に準じて、参考化合物 6-1 および市販化合物を使用することにより、化合物 7-2 を得た。

[0257] 7-[4-(3-tert-butoxycarbonyl-2-hydroxypropyl)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 7-2)

[0258] [表35]

<p>化合物 7-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.47-4.36 (1H, m), 4.09-4.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.26 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.70-2.56 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

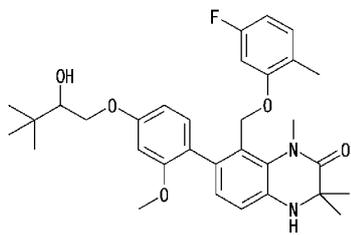
[0259] 実施例 8

7-[4-(3,3-ジメチル-2-ヒドロキシブチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オ

ン（化合物 8-1）

[0260] 氷冷下、7-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン（参考化合物 5-6、55 mg、0.10 mmol）のメタノール（1.0 mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（9.0 mg、0.24 mmol）を加えて1時間攪拌した。この混合物に1N塩酸（20 mL）を加えて、酢酸エチル（15 mL×2）で抽出した。有機層を合わせて飽和重層水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、標記化合物（51 mg）を桃色アモルファスとして得た（収率92%）。

[0261] [表36]

<p>化合物 8-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i>=8.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i>=8.0 Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i>=8.3, 2.4 Hz), 6.05 (1H, dd, <i>J</i>=11.2, 2.4 Hz), 5.22 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.85 (1H, d, <i>J</i>=13.7 Hz), 4.22-4.14 (1H, m), 3.93 (1H, t, <i>J</i>=9.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.77-3.64 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.37 (1H, d, <i>J</i>=2.9 Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

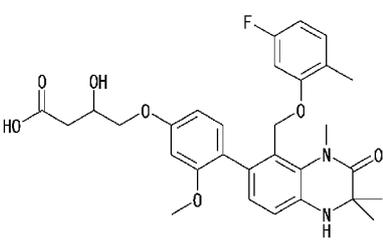
[0262] 実施例 9

7-[4-(3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン（化合物 9-1）

7-[4-(3-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-

2-オン（化合物7-1、1.9g、3.3mmol）、4N水酸化ナトリウム水溶液（10mL）およびメタノール（15mL）の混合物を50℃で終夜撹拌した。室温で放冷後、その混合物に1N塩酸（45mL）を加えた。析出した固体をろ取り、水（50mL）で洗浄した。得られた固体を40℃で4時間減圧下乾燥することにより、標記化合物（1.6g）を赤褐色固体として得た（収率88%）。

[0263] [表37]

<p>化合物9-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 12.19 (1H, s), 7.16 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.81-6.73 (2H, m), 6.68 (1H, d, <i>J</i> = 2.3 Hz), 6.64 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz), 6.12-6.00 (2H, m), 5.31-5.13 (2H, m), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.27-4.16 (1H, m), 3.97 (2H, d, <i>J</i> = 5.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.62-2.34 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

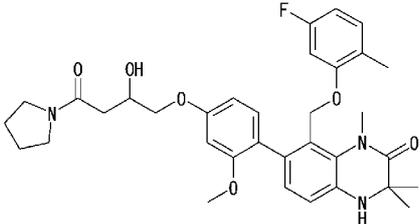
[0264] 実施例10

8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-[3-(N-ピロリジルカルボニル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン（化合物10-1）

[0265] 7-[4-(3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン（化合物9-1、110mg、0.20mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（48mg、0.31mmol）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（59mg、0.31mmol）、ピロリジン（33μL、0.40mmol）、N-メチルモルホリン（88μL、0.80mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド（2.0mL）の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物に飽和食塩水（1

0 mL) を加えて、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより、標記化合物 (24 mg) を淡褐色アモルファスとして得た (収率 20%)。

[0266] [表38]

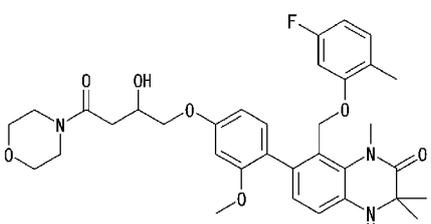
<p>化合物 10-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.94-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.64-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.66 (1H, d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 4.52-4.40 (1H, m), 4.17-4.01 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.55-3.41 (7H, m), 2.75-2.54 (2H, m), 2.06-1.81 (7H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0267] 化合物 10-1 の製造方法に準じて、化合物 9-1 および市販化合物を使用することにより、化合物 10-2 および 10-3 を得た。

[0268] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-[3-(N-モルホリノ)カルボニル-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 10-2)

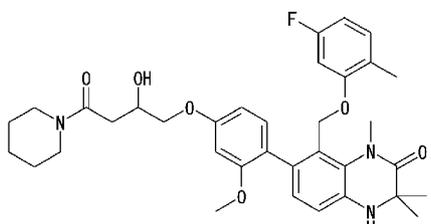
[0269]

[表39]

<p>化合物 10-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.64-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.55-4.42 (1H, m), 4.20 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 4.18-4.01 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.75-3.59 (7H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.79-2.59 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0270] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-[3-(N-ピペリジノ)カルボニル-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 10-3)

[0271] [表40]

<p>化合物 10-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.94-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.65-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.54 (1H, d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 4.51-4.39 (1H, m), 4.18-4.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72-3.50 (3H, m), 3.49-3.38 (5H, m), 2.80-2.56 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.73-1.47 (6H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

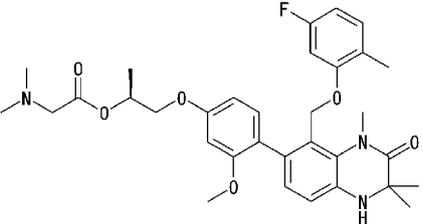
[0272] 実施例 11

(S)-7-[4-[2-(N,N-ジメチルアミノアセトキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 11-1)

[0273] (S)-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4

— (2-ヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1-1、509 mg、1.00 mmol)、N, N-ジメチルグリシン (207 mg、2.01 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (388 mg、2.02 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (10.6 mg、0.087 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド-塩化メチレン混合液 (1:1、12 mL) に加えて、50°C で 6 時間攪拌した。放冷後、その混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (205 mg) を白色アモルファスとして得た (収率 35%)。

[0274] [表41]

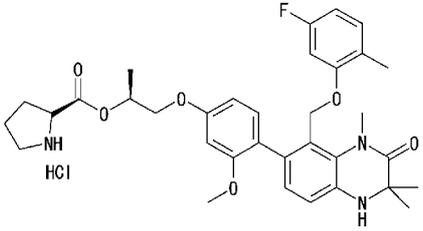
<p>化合物 11-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.71-6.62 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.08 (2H, m), 5.31-5.16 (2H, m), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.15-4.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.16 (2H, s), 2.23 (6H, s), 1.92 (3H, s), 1.31 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
---	--

[0275] 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-[(2S)-[(2S)-ピロリジリルカルボニルオキシ]プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン塩酸塩 (化合物 11-2)

[0276] (S)-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化

物 1-1、306 mg、0.60 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン (258 mg、1.2 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (234 mg、1.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (9.9 mg、0.081 mmol) および塩化メチレン (6.0 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた中間体 (7-[4-[(2S)-[(S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルカルボニルオキシ]プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン) に 4 N 塩酸-1,4-ジオキサン溶液 (8.0 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。この混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加えた。析出した固体を濾取し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。得られた固体を 40°C 減圧下で 3.5 時間乾燥することにより、標記化合物 (284 mg) を白色固体として得た (収率 74%)。

[0277] [表42]

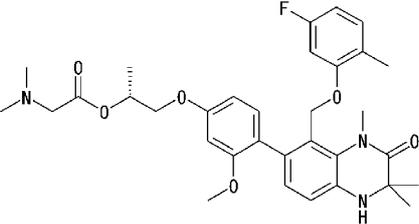
<p>化合物 11-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 9.92 (1H, s), 8.96 (1H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.78 (2H, s), 6.70-6.63 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.19-6.00 (2H, m), 5.40-5.29 (1H, m), 5.23 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.82 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.48-4.10 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.29-3.12 (2H, m), 2.01-1.82 (5H, m), 1.38 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

[0278] 化合物 11-1 または 11-2 の製造方法に準じて、化合物 1-1 および

市販化合物を使用することにより、化合物 11-3 ~ 11-5 を得た。

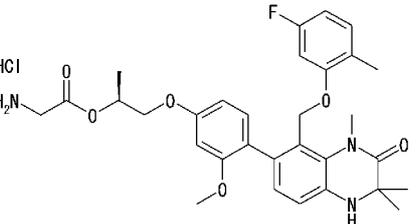
[0279] (R) - 7 - [4 - [2 - (N, N - ジメチルアミノアセトキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 11 - 3)

[0280] [表43]

<p>化合物 11 - 3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, s), 6.71-6.61 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.28-5.17 (2H, m), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.18-4.08 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.15 (2H, s), 2.23 (6H, s), 1.92 (3H, s), 1.31 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
---	---

[0281] (S) - 7 - [4 - (2 - アミノアセトキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン塩酸塩 (化合物 11 - 4)

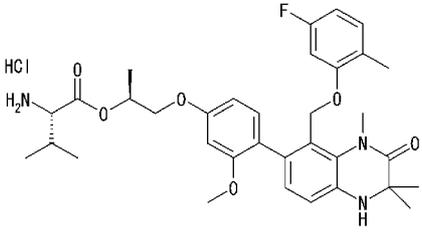
[0282] [表44]

<p>化合物 11 - 4</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 8.33 (3H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.71-6.63 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.17-6.01 (2H, m), 5.36-5.27 (1H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz), 4.81 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz), 4.22-4.11 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.37 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
---	--

[0283] 7 - [4 - [(2 S) - [(2 S) - アミノ - 3 - メチルブタノイルオキシ] プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ -

1 H-キノキサリン-2-オン塩酸塩 (化合物 1 1-5)

[0284] [表45]

<p>化合物 1 1-5</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 8.46 (3H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.68-6.59 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz), 6.18-6.01 (2H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.81 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.29-4.20 (1H, m), 4.19-4.09 (1H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.23-2.10 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.36 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.07 (3H, s), 1.02-0.92 (6H, m), 0.75 (3H, s)</p>
--	---

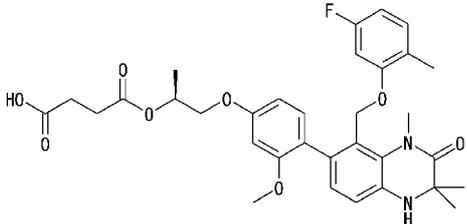
[0285] 実施例 1 2

(S)-7-[4-[2-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1 2-1)

[0286] (S)-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 1-1、52 mg、0.10 mmol)、コハク酸無水物 (16 mg、0.16 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) およびピリジン (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。コハク酸無水物 (65 mg、0.65 mmol) を追加して、さらに終夜攪拌した。この混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、有機層を 1 N 塩酸 (15 mL × 2)、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (58 mg) を白色アモルファスとして得た (定量的)。

[0287]

[表46]

<p>化合物 1 2 - 1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.61-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.37-5.29 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.16-3.99 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.76-2.61 (4H, m), 2.01 (3H, s), 1.40 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--	--

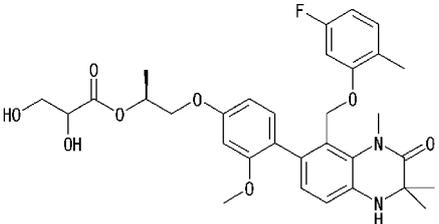
[0288] 実施例 1 3

(S) - 7 - [4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロパノイル) オキシプロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 1 3 - 1)

[0289] (S) - 7 - [4 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イルカルボニルオキシ) プロピル] オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (参考化合物 8 - 2、70 mg、0.11 mmol)、2 N 塩酸 (1.0 mL) およびメタノール (4.0 mL) の混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。室温で放冷後、この混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (35 mg) を白色固体として得た (収率 54 %)

[0290]

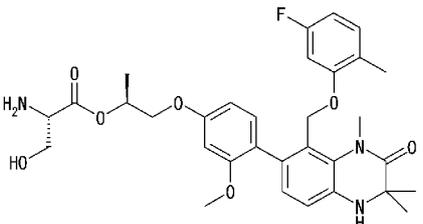
[表47]

<p>化合物 13-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.61-6.53 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.08-6.00 (1H, m), 5.50-5.38 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.34-4.27 (1H, m), 4.15-4.06 (2H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.10 (1H, dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz), 2.01 (3H, s), 1.45 (3H, dd, <i>J</i> = 6.5, 1.6 Hz), 1.28 (3H, s), 1.21 (1H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0291] 化合物 13-1 の製造方法に準じて、参考化合物 8-3 を使用することにより、化合物 13-2 を得た。

[0292] 7- [4- [(2S)- [(2S)-アミノ-3-ヒドロキシプロパノイルオキシ] プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン (化合物 13-2)

[0293] [表48]

<p>化合物 13-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, s), 6.71-6.62 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz), 6.12-6.04 (2H, m), 5.27-5.12 (2H, m), 4.88-4.74 (2H, m), 4.11 (2H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 3.79 (3H, s), 3.56-3.49 (2H, m), 3.30 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.75 (2H, s), 1.32 (3H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.06 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

[0294] 実施例 14

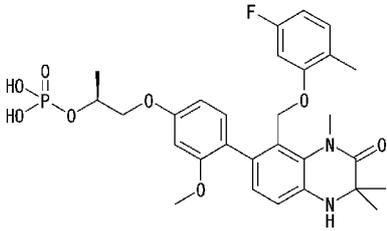
(S)-8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -7- [4- (2-ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン

(化合物 14-1)

[0295] 氷冷下、(S)-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)オキシ-2-メトキシフェニル]-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン(化合物 1-1、100 mg、0.20 mmol)、1H-テトラゾール(62 mg、0.89 mmol)、ジ-*t*-ブトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン(0.19 mL、0.60 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)溶液に、*m*-クロロ過安息香酸(41 mg、0.24 mmol)の塩化メチレン(3.0 mL)溶液を滴下して、1時間攪拌した。この混合物に飽和重層水(5 mL)および水(50 mL)を加えて、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。この有機層を合わせて、飽和食塩水(50 mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた中間体((S)-7-[4-[2-(ジ-*t*-ブチルホスホノヒドロキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル]-8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン)を無水塩化メチレン(1 mL)で溶解した。氷冷下、この溶液にトリフルオロ酢酸(1 mL)を加えて、室温で30分間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にヘキサングジエチルエーテル(1:1、2 mL)を加えた。析出した固体を濾取し、ヘキサングジエチルエーテル(1:1、5 mL)で洗浄した。得られた固体を乾燥することにより、標記化合物(49 mg)を白色固体として得た(収率42%)。

[0296]

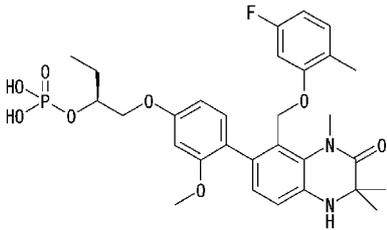
[表49]

<p>化合物 1 4 - 1</p> 	<p>¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.77 (2H, dd, <i>J</i> = 10.2, 8.2 Hz), 6.70 (1H, s), 6.65 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.11-6.04 (2H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.61-4.51 (1H, m), 4.13-4.02 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.36 (3H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
--	---

[0297] 化合物 1 4 - 1 の製造方法に準じて、化合物 1 - 5、5 - 2 および市販化合物を使用することにより、化合物 1 4 - 2 および 1 4 - 3 を得た。

[0298] (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ホスホノヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 1 4 - 2)

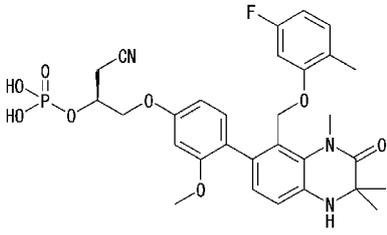
[0299] [表50]

<p>化合物 1 4 - 2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, dd, <i>J</i> = 9.2, 8.3 Hz), 6.71 (1H, s), 6.66 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.23 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.42-4.30 (1H, m), 4.19-4.07 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.84-1.65 (2H, m), 1.07 (3H, s), 0.96 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 0.74 (3H, s)</p>
--	---

[0300] (S) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (化合物 1 4 - 3)

[0301]

[表51]

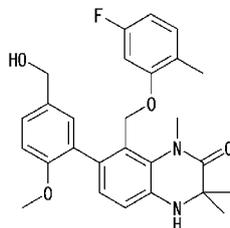
<p>化合物 14-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.22-7.12 (1H, m), 7.02-6.93 (1H, m), 6.81-6.65 (4H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz), 6.13-6.03 (2H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.91-4.59 (2H, m), 4.29-4.17 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.08-3.03 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
---	---

[0302] [薬理試験]

薬理試験を実施する上で、本発明化合物との効果の比較として、前記の特許文献2（特開2008-74829号公報）を参考に、対照化合物B、対照化合物C、対照化合物D、対照化合物Eおよび対照化合物Fを調製し、試験に使用した。

[0303] 対照化合物Bは、以下の構造

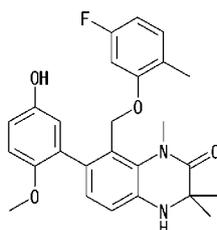
[化12]



を有する8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オンである。

[0304] 対照化合物Cは、以下の構造

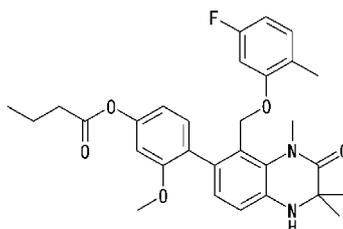
[化13]



を有する 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンである。

[0305] 対照化合物 D は、以下の構造

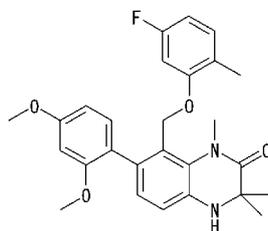
[化14]



を有する 7 - (4 - ブチリルオキシ - 2 - メトキシフェニル) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンである。

[0306] 対照化合物 E は、以下の構造

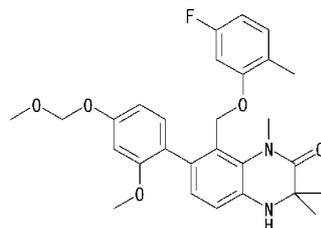
[化15]



を有する 7 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンである。

[0307] 対照化合物 F は、以下の構造

[化16]



を有する 8-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)-7-(2-メトキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-1,3,3-トリメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オンである。

[0308] [薬理試験]

1. GR 結合活性評価試験

本発明化合物の GR に対する結合活性を評価するために、偏光蛍光法による GR 受容体競合アッセイを実施した。アッセイには GR 競合アッセイキット (Invitrogen 社製、Cat No. P2816) を使用して、本キットに添付のプロトコールに準じて行った。以下にその具体的な方法を記載する。

[0309] (試薬の調製)

GR スクリーニング緩衝液: 10 mM リン酸カリウム (pH 7.4)、20 mM モリブデン酸ナトリウム (Na_2MoO_4)、0.1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、5 mM ジチオスレイトール (DTT)、0.1 mM 安定化ペプチドおよび 2% ジメチルスルホキシドの緩衝液を調製した。

[0310] 4 × GS1 溶液: 蛍光グルココルチコイドリガンドである Fluormone™ GS1 を GR スクリーニング緩衝液で希釈して、4 nM の溶液を調製した。

[0311] 4 × GR 溶液: リコンビナントヒト GR を GR スクリーニング緩衝液で希釈して、16 nM の溶液を調製した。

[0312] (被験化合物溶液およびデキサメタゾン (以下、「DEX」ともいう。) 溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した後、この溶液を GR スクリーニング緩衝液で希釈し、20 μM の被験化合物溶液を調製した。また、DEX を同様に溶解して 200 μM 濃度の DEX 溶液を調製し、この溶液を GR スクリーニング緩衝液で希釈し、2 mM の DEX 溶液を調製した。DEX は陽性対照として用いた。

[0313] (試験方法および測定方法)

- 1) 384穴プレートに被験化合物溶液を10 μ L/wellずつ添加した。
- 2) 4 \times GS1溶液および4 \times GR溶液を各々5 μ L/wellずつ添加した。
- 3) 被験化合物溶液の代わりにGRスクリーニング緩衝液を10 μ L/wellずつ添加したものを陰性対照とした。
- 4) 被験化合物溶液の代わりに2mMのDEXを10 μ L/wellずつ添加したものを陽性対照とした。
- 5) 暗所かつ室温で2時間インキュベートし、蛍光偏光を測定した。

[0314] (GR結合率の算出)

GR結合率(%)は以下の式により算出した。

$$\text{GR結合率}(\%) = 100 \times \left\{ 1 - \frac{(\text{各被験化合物溶液の蛍光偏光} - \text{陽性対照溶液の蛍光偏光平均値})}{(\text{陰性対照溶液の蛍光偏光平均値} - \text{陽性対照溶液の蛍光偏光平均値})} \right\}$$

[0315] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物1-3、化合物1-4、化合物1-6、化合物2-1、化合物2-2、化合物3-1、化合物4-1、化合物4-2、化合物4-3、化合物5-1、化合物5-2、化合物7-1、化合物7-2、化合物9-1、化合物10-1、化合物10-2、化合物10-3、化合物11-1、化合物11-5、化合物14-1、対照化合物B、対照化合物C、対照化合物D、対照化合物Eおよび対照化合物Fを使用した場合のGR結合率(%)を表1に示す。

[0316] GR結合活性評価試験の結果、本発明化合物は優れたGR結合活性を示した。

[0317] (表1)

[表52]

被験化合物	GR結合率 (%)	被験化合物	GR結合率 (%)
化合物1-1	>99	化合物7-2	>99
化合物1-3	95	化合物9-1	>99
化合物1-4	>99	化合物10-1	94
化合物1-6	87	化合物10-2	>99
化合物2-1	>99	化合物10-3	>99
化合物2-2	91	化合物11-1	99
化合物3-1	>99	化合物11-5	>99
化合物4-1	>99	化合物14-1	>99
化合物4-2	>99	対照化合物B	>99
化合物4-3	88	対照化合物C	>99
化合物5-1	88	対照化合物D	98
化合物5-2	>99	対照化合物E	98
化合物7-1	>99	対照化合物F	94

[0318] 2. IL-6産生抑制作用評価試験

本発明化合物のGRアゴニストとしての作用を評価するために、LPS刺激後のヒト角膜上皮細胞株におけるIL-6産生抑制作用を検討した。IL-6産生量の測定にはHTRF法(Cisbio Bioassays社製、Cat No. 62IL6PEB)を使用し、添付のプロトコールに準じて行った。以下にその具体的な方法を記載する。

[0319] (試薬の調製)

LPS調製液：LPSをPBS(-)に溶解後、培養液で希釈して1 μ g/mL濃度のLPS溶液を調製した。

[0320] (被験化合物溶液およびDEX溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した後、この溶液を10%FBS-DMEM/Ham's F12培地で希釈して100 μ Mの被験化合物溶液を調製した。IC₅₀値を算出する場合は、100 μ M溶液を1%ジメチルスルホキシド含有10%FBS-DMEM/Ham's F12培地で希釈し、10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ Mおよび0.01 μ Mの被験化合物溶液をそれぞれ調製した。また、DEXを同様に溶解して100 μ M濃度のDEX溶液を調製し、DEXのIL-6産生抑制率を測定

し、E f f i c a c y (% D E X) の算出に用いた。

[0321] (使用細胞および培養方法)

使用細胞：ヒト角膜上皮細胞株 (H C E - T) (理化学研究所)

培養方法：

1) サブコンフルエントな状態まで増殖したH C E - TをP B S (-) で洗浄し、t r y p s i n - E D T A処理により細胞を剥離した。

2) S H E M培地 (s u p p l e m e n t e d h o r m o n e e p i t h e l i a l m e d i u m : 1 5 % F B S、5 μ g / m L i n s u l i n、1 0 n g / m L h u m a n E G F、4 0 μ g / m L g e n t a m i c i n含有D M E M / H a m ' s F 1 2) を添加し、t r y p s i nを不活性化した。

3) 上記懸濁液を回収し、1 0 0 0 r p mで5分間遠心後の細胞沈渣を得た。

4) 細胞沈渣をS H E M培地で懸濁し、培養フラスコに播種後、C O ₂ インキュベーター (温度 : 3 7 ° C、C O ₂ 濃度 : 5 %) 内で培養した。本方法により、継代培養を続けた細胞を試験に使用した。

[0322] (試験方法および測定方法)

1) 継代培養したH C E - Tを回収し、9 6 穴平底培養プレートに細胞を2 . 0 \times 1 0 ⁴ c e l l s / 0 . 1 m L / w e l l ずつ播種した。

2) 一晚培養した後、培地を除去し、1 0 % F B S - D M E M / H a m ' s F 1 2培地を8 0 μ L / w e l l ずつ添加した。

3) 各被験化合物溶液を1 0 μ L / w e l l ずつ添加した。

4) L P S溶液を1 0 μ L / w e l l ずつ添加した。

5) 各被験化合物溶液の代わりに1 %ジメチルスルホキシド含有1 0 % F B S - D M E M / H a m ' s F 1 2培地を1 0 μ L / w e l l ずつ添加し、L P S溶液の代わりに1 0 % F B S - D M E M / H a m ' s F 1 2培地を添加したものを陰性対照とした。

6) 各被験化合物溶液の代わりに1 %ジメチルスルホキシド含有1 0 % F B

S-DMEM/Ham's F12培地を10 μ L/wellずつ添加したものを陽性対照とした。

7) 4時間の培養終了後、上清を回収し、上清中に遊離しているIL-6量をHTRF human IL-6 Kitを用いて測定した。

8) 以下の計算式に従いIL-6産生抑制率を算出した。

[0323] (IL-6産生抑制率の算出)

IL-6産生抑制率(%)は以下の式により算出した。

IL-6産生抑制率(%) = 100 × { 1 - (各被験化合物溶液のIL-6産生量 - 陰性対照群のIL-6産生量平均値) / (陽性対照群のIL-6産生量平均値 - 陰性対照群のIL-6産生量平均値) } (%)

[0324] さらに、DEX処置群を100としたときのIL-6産生抑制率(Efficacy(%DEX))を算出した。

Efficacy(%DEX) = 100 × { (各被験化合物溶液のIL-6産生抑制率の平均値) / (DEX処置群IL-6産生抑制率の平均値) } (%)

[0325] また、常法に従いIC₅₀を算出した。計算にはIDBS XLfit4を用いた。

[0326] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物1-4、化合物1-6、化合物2-1、化合物5-1、化合物5-2、化合物7-2、化合物11-4、化合物11-5、対照化合物B、対照化合物C、対照化合物D、対照化合物Eおよび対照化合物Fを使用した場合のIL-6産生抑制率(%DEX)およびIC₅₀(μ M)を表11に示す。

[0327] IL-6産生抑制作用評価試験の結果、本発明化合物は優れたIL-6産生抑制作用を示した。

[0328] (表11)

[表53]

被験化合物	IL-6 産生抑制率 (%DEX)	IC ₅₀ (μM)
化合物1-1	86	0.033
化合物1-4	92	0.034
化合物1-6	89	<0.001
化合物2-1	82	0.015
化合物5-1	98	0.014
化合物5-2	>99	0.013
化合物7-2	>99	0.083
化合物11-4	94	未測定
化合物11-5	94	未測定
対照化合物B	62	0.123
対照化合物C	71	0.093
対照化合物D	69	未測定
対照化合物E	10	未測定
対照化合物F	62	未測定

[0329] 3. TNF α 産生抑制作用評価試験

本発明化合物のGRアゴニストとしての作用を評価するために、*ex vivo*でLPS刺激したラット全血におけるTNF α 産生抑制作用を検討した。TNF α 産生量の測定にはELISA法（R&D systems社製、Cat No. RTA00）を使用し、添付のプロトコールに従って行った。以下にその具体的な方法を記載する。

[0330] （試薬の調製）

LPS調製液：LPSをPBS（-）に溶解後、RPMI 1640で希釈して2 μg/mL濃度のLPS溶液を調製した。

[0331] （被験化合物溶液およびDEX溶液の調製）

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した後、この溶液をPBS（-）で希釈して200 μMの被験化合物溶液を調製した。また、DEXを同様に溶解して200 μMのDEX溶液を調製し、DEXのTNF α 産生抑制率を測定し、Efficacy (%DEX)の算出に用いた。

[0332] （試験方法および測定方法）

1) 3~5匹のラットより、イソフルラン麻酔下にて腹部大動脈よりヘパリ

ン処理した注射筒を用いて採血した。ラットは全採血致死させた後、死亡を確認した。

2) 96穴丸底培養プレートに3~5匹分をプールした血液を180 μ L/wellずつ播種した。

3) 約1時間、培養した(37°C、5%CO₂、95% air)。

4) 各被験化合物溶液を10 μ L/wellずつ添加し、1時間培養した。

5) LPS溶液を10 μ L/wellずつ添加した。

6) 各被験化合物溶液の代わりに2%ジメチルスルホキシド含有PBS(−)を10 μ L/wellずつ添加し、LPS溶液の代わりにRPMI1640を10 μ L/wellずつ添加したものを陰性対照とした。

7) 各被験化合物溶液の代わりに2%ジメチルスルホキシド含有PBS(−)を10 μ L/wellずつ添加したものを陽性対照とした。

8) 20時間の培養終了後、上清を回収し、上清中に遊離しているTNF α 量をELISA Kitを用いて測定した。

9) 以下の計算式に従いTNF α 産生抑制率を算出した。

[0333] (TNF α 産生抑制率の算出)

TNF α 産生抑制率(%)は以下の式により算出した。

$$\text{TNF}\alpha\text{産生抑制率}(\%) = 100 \times \{1 - (\text{各被験化合物溶液のTNF}\alpha\text{産生量} - \text{陰性対照群のTNF}\alpha\text{産生量}) / (\text{陽性対照群のTNF}\alpha\text{産生量} - \text{陰性対照群のTNF}\alpha\text{産生量})\}(\%)$$

[0334] さらに、DEX処置群を100としたときのTNF α 産生抑制率(Efficacy(%DEX))を算出した。

$$\text{Efficacy}(\% \text{DEX}) = 100 \times \{(\text{各被験化合物溶液のTNF}\alpha\text{産生抑制率の平均値}) / (\text{DEX処置群TNF}\alpha\text{産生抑制率の平均値})\}(\%)$$

[0335] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物1-2、化合物1-3、化合物1-4、化合物2-1、化合物2-2、化合物5-2、化合物10-2、化

化合物 1 4 - 1、対照化合物 B、対照化合物 E および対照化合物 F を使用した場合の TNF α 産生抑制率 (E f f i c a c y (% D E X)) を表 1 1 1 に示す。

[0336] TNF α 産生抑制作用評価試験の結果、本発明化合物は優れた TNF α 産生抑制作用を示した。

[0337] (表 1 1 1)

[表54]

被験化合物	TNF α 産生抑制率 (%DEX)
化合物 1 - 1	8 1
化合物 1 - 2	9 4
化合物 1 - 3	9 3
化合物 1 - 4	9 4
化合物 2 - 1	9 7
化合物 2 - 2	9 5
化合物 5 - 2	> 9 9
化合物 1 0 - 2	> 9 9
化合物 1 4 - 1	8 6
対照化合物 B	7 7
対照化合物 E	0
対照化合物 F	6 9

[0338] 4. IL - 2 および IL - 4 産生抑制作用評価試験

本発明化合物の GR アゴニストとしての作用を評価するために、抗 CD 3 / CD 2 8 抗体刺激後の正常ヒト CD 4 + T 細胞における IL - 2 および IL - 4 産生抑制作用を検討した。IL - 2 および IL - 4 産生量の測定には ELISA 法 (R & D systems 社製、Cat No. D 2 0 5 0、H S 4 0 0) を使用し、添付のプロトコールに従って行った。以下にその具体的な方法を記載する。

[0339] (試薬の調製)

Dynabeads (登録商標) Human T-Activator CD 3 / CD 2 8 (4×10^7 beads / mL) (Dynabeads) を使用し、添付されたプロトコールに従って調製した。

[0340] (被験化合物溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した後、この溶液をRPMI培地で希釈して400 μ Mの被験化合物溶液を調製した。この溶液を4%ジメチルスルホキシド含有RPMI培地で希釈して40 μ Mの被験化合物溶液を調製した。

[0341] (使用細胞および培養方法)

使用細胞：正常末梢血ヒトCD4⁺T細胞 (ヒトCD4⁺T細胞) (Lonza)

培養方法：

- 1) 凍結ヒトCD4⁺T細胞を37 $^{\circ}$ C温水槽にて融解し、RPMI培地(10%FBS、100U/mL Penicillin、100 μ g/mL Streptomycin含有RPMI1640)に添加した。
- 2) 上記懸濁液を回収し、900rpmで10分間遠心後の細胞沈渣を得た。
- 3) 細胞沈渣をRPMI培地で懸濁し、2)の操作を行った。
- 4) 細胞沈渣をRPMI培地で4 \times 10⁵cells/mLに調製した。
- 5) 上記懸濁液をCO₂インキュベーター(温度：37 $^{\circ}$ C、CO₂濃度：5%)内で1時間以上培養した。

[0342] (試験方法および測定方法)

- 1) 培養したヒトCD4⁺T細胞を回収し、96穴平底培養プレートに細胞を8.0 \times 10⁴cells/0.2mL/wellずつ播種した。
- 2) 各被験化合物溶液を5 μ L/wellずつ添加した。
- 3) 調製したDynabeadsを2 μ L/wellずつ添加した。
- 4) 各被験化合物溶液の代わりに4%ジメチルスルホキシド含有RPMI培地を5 μ L/wellずつ添加し、Dynabeadsの代わりにRPMI培地を2 μ L/wellずつ添加したものを陰性対照とした。
- 5) 各被験化合物溶液の代わりに4%ジメチルスルホキシド含有RPMI培地を5 μ L/wellずつ添加したものを陽性対照とした。
- 6) 24時間の培養終了後、上清を回収し、上清中に遊離しているIL-2

および IL-4 量を ELISA Kit を用いて測定した。

7) 以下の計算式に従い IL-2 および IL-4 産生抑制率をそれぞれ算出した。

[0343] (IL-2 および IL-4 産生抑制率の算出)

IL-2 および IL-4 産生抑制率 (%) は以下の式によりそれぞれ算出した。

IL-2、IL-4 産生抑制率 (%) = $100 \times \{1 - (\text{各被験化合物溶液の IL-2、IL-4 産生量} - \text{陰性対照群の IL-2、IL-4 産生量平均値}) / (\text{陽性対照群の IL-2、IL-4 産生量平均値} - \text{陰性対照群の IL-2、IL-4 産生量平均値})\}$ (%)

[0344] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物 1-1、化合物 2-1、化合物 11-1、対照化合物 B、対照化合物 C、対照化合物 D、対照化合物 E および対照化合物 F を使用した場合の IL-2 および IL-4 産生抑制率 (% of 1 μ M) を表 IV に示す。

[0345] IL-2 および IL-4 産生抑制作用評価試験の結果、本発明化合物は優れた IL-2 および IL-4 産生抑制作用を示した。

[0346] (表 IV)

[表55]

被験化合物	IL-2 産生抑制率 (% of 1 μ M)	IL-4 産生抑制率 (% of 1 μ M)
化合物 1-1	73	91
化合物 2-1	79	83
化合物 11-1	72	87
対照化合物 B	35	51
対照化合物 C	26	56
対照化合物 D	< 0	46
対照化合物 E	< 0	32
対照化合物 F	< 0	29

[0347] 5. MCP-1 産生抑制作用評価試験

本発明化合物の GR アゴニストとしての作用を評価するために、LPS 刺

激後のヒト単球細胞におけるMCP-1産生抑制作用を検討した。サンプル中のMCP-1産生量の測定にはELISA法（R&D systems社製、Cat No. DCP00）を使用し、添付のプロトコールに従って行った。以下にその具体的な方法を記載する。

[0348] （試薬の調製）

LPS調製液：LPSをPBS（-）に溶解後、10%FBS含有RPMI 1640で希釈して40 μ g/mL濃度のLPS溶液を調製した。

[0349] （被験化合物溶液の調製）

被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した後、この溶液をRPMI培地で希釈して400 μ Mの被験化合物溶液を調製した。この溶液を4%ジメチルスルホキシド含有RPMI 1640培地で希釈して40 μ Mの被験化合物溶液を調製した。

[0350] （使用細胞および培養方法）

使用細胞：ヒト単球細胞（THP-1）（ATCC）

培養方法：

- 1) 継代培養したTHP-1を回収し、1100rpmで5分間遠心後の細胞沈渣を得た。
- 2) RPMI培地（10%FBS、100U/mL penicillin、100 μ g/mL streptomycin、55 μ M 2-Mercaptoethanol、10ng/mL human EGF、40 μ g/mL gentamicin含有RPMI 1640）を添加した。
- 3) 上記懸濁液を培養フラスコに播種後、CO₂インキュベーター（温度：37 $^{\circ}$ C、CO₂濃度：5%）内で培養した。本方法により、継代培養を続けた細胞を試験に使用した。

[0351] （試験方法および測定方法）

- 1) 継代培養したTHP-1を回収し、96穴丸底培養プレートに細胞を1.9 \times 10⁵ cells/0.19mL/wellずつ播種した。
- 2) 各被験化合物溶液を5 μ L/wellずつ添加し、2時間培養した。

- 3) L P S 溶液を $5 \mu\text{L} / \text{well}$ ずつ添加した。
- 4) 各被験化合物溶液の代わりに 4%ジメチルスルホキシド含有 R P M I 培地を $5 \mu\text{L} / \text{well}$ ずつ添加し、L P S 溶液の代わりに 10% F B S - R P M I 1 6 4 0 を各 $5 \mu\text{L} / \text{well}$ ずつ添加したものを添加したものを陰性対照とした。
- 5) 各被験化合物溶液の代わりに 4%ジメチルスルホキシド含有 R P M I 培地を $5 \mu\text{L} / \text{well}$ ずつ添加したものを陽性対照とした。
- 6) 18時間の培養終了後、上清を回収し、上清中に遊離している M C P - 1 量を E L I S A K i t を用いて測定した。
- 7) 以下の計算式に従い M C P - 1 産生抑制率を算出した。

[0352] (M C P - 1 産生抑制率の算出)

M C P - 1 産生抑制率 (%) は以下の式により算出した。

$$\text{M C P - 1 産生抑制率 (\%)} = 100 \times \{ 1 - (\text{各被験化合物溶液の M C P - 1 産生量} - \text{陰性対照群の M C P - 1 産生量 平均値}) / (\text{陽性対照群の M C P - 1 産生量 平均値} - \text{陰性対照群の M C P - 1 産生量 平均値}) \} (\%)$$

[0353] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物 1 - 1、化合物 2 - 1、化合物 1 1 - 1、対照化合物 B、対照化合物 C、対照化合物 E および対照化合物 F を使用した場合の M C P - 1 産生抑制率 (% o f 1 μM) を表 V に示す。

[0354] M C P - 1 産生抑制作用評価試験の結果、本発明化合物は優れた M C P - 1 産生抑制作用を示した。

[0355] (表 V)

[表56]

被験化合物	MCP-1 産生抑制率 (% of 1 μ M)
化合物 1-1	86
化合物 2-1	91
化合物 11-1	88
対照化合物B	65
対照化合物C	65
対照化合物E	40
対照化合物F	27

[0356] 以上の結果より、本発明化合物は対照化合物よりもGRアゴニストとして有用であり、ステロイド類などのGRアゴニストが有効とされる疾患、特に炎症性疾患（骨・関節疾患、眼炎症性疾患など）の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0357] 6. 結膜炎モデル評価試験

本発明化合物の結膜炎に対する抗炎症作用を評価するため、ラットのカラゲニン惹起結膜炎モデルにおける浮腫形成に対する抑制効果を検討した。なお、本効果は基剤投与群（コントロール群）の浮腫重量と被験化合物投与群の浮腫重量から浮腫形成抑制率を算出した。

[0358] （被験化合物点眼液の調製）

被験化合物に一般的な添加剤を含む基剤を加えて、0.001% (W/V)、0.003% (W/V)、0.01% (W/V) および1% (W/V) の被験化合物懸濁液を調製した。

[0359] （カラゲニン惹起結膜炎モデルの作製および評価方法）

雄性Wistar/STラットを用い、ウレタン溶液を投与して全身麻酔を施した後、カラゲニン1.0% (W/V) を溶解した生理食塩液を両眼の上眼瞼結膜内にそれぞれ50 μ L/眼ずつ注射することにより、炎症を惹起した。

[0360] 化合物1-1は惹起30分前に、両眼に1回点眼（点眼量：5 μ L/回）した。なお、基剤投与群（コントロール群）には、基剤を同様に点眼した。対照化合物BおよびCは惹起1時間前から1時間間隔で惹起3時間後までの

計5回点眼（点眼量：5 μ L／回）した。なお、基剤投与群（コントロール群）には、基剤を同様に点眼した。

[0361] 惹起4時間後、全身麻酔下のラットを断頭法により屠殺し、両眼の結膜浮腫部域を摘出し、それぞれの重量を測定した。浮腫重量の平均値から浮腫形成抑制率を算出した。

[0362] （抑制率の算出）

基剤投与群（コントロール群）の浮腫重量の平均値を基準にして下記計算式により被験化合物懸濁液点眼群の浮腫形成抑制率を算出した。

[0363] 浮腫形成抑制率（％）＝100×{1－（被験化合物点眼群の浮腫重量の平均値）／（基剤投与群（コントロール群）の浮腫重量の平均値）}（％）

[0364] （試験結果および考察）

被験化合物として、化合物1－1、対照化合物B、対照化合物C、既存の点眼液である市販薬A（有効成分：エタボン酸ロテプレドノール0.5％）および市販薬B（有効成分：フルオロメトロン0.1％）を使用した場合の浮腫形成抑制率（％）を表V1に示す。なお、浮腫重量の平均値は各8－10眼（4－5匹）である。

[0365] 結膜炎モデル評価試験の結果、本発明化合物は優れた浮腫形成抑制効果を示した。

[0366] （表V1）

[表57]

被験化合物	浮腫形成抑制率（％）
化合物1－1（0.001％）	26
化合物1－1（0.003％）	30
化合物1－1（0.01％）	37
対照化合物B（1％）	14
対照化合物C（1％）	14
市販薬A（0.5％）	33
市販薬B（0.1％）	37

[0367] 以上の結果より、本発明化合物は前眼部炎症性疾患治療剤、特に角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎による炎症などの眼炎症性疾患の予防または治療

剤として有用であることが確認された。

[0368] 7. 前眼部炎症モデル評価試験

本発明化合物の前眼部炎症に対する抗炎症作用を評価するため、ウサギの前房穿刺眼炎症モデルにおける房水中浸潤細胞数に対する抑制効果を検討した。なお、本効果は基剤投与群（コントロール群）の房水中浸潤細胞数と被験化合物投与群の房水中浸潤細胞数から抑制率を算出した。

[0369] （被験化合物点眼液の調製）

被験化合物に一般的な添加剤を含む基剤を加えて、3%（W/V）の被験化合物懸濁液を調製した。

[0370] （前房穿刺眼炎症モデルの作製および評価方法）

1) 雄性JWウサギに0.4%オキシプロカイン塩酸塩（商品名：ベノキシル点眼液0.4%）で局所麻酔を施し、ツベルクリン用シリンジを用いて虹彩に触れないように前房水を約0.1mL採取して1次穿刺し、炎症反応を惹起した。

2) 1次穿刺の30分前に、ヘパリンを約50単位/kgになるように静脈内投与した。

3) 被験化合物懸濁液を1次穿刺210分前、60分前、15分後および90分後の計4回、両眼に点眼（点眼量：50μL/回）した。基剤投与群（コントロール群）には、基剤を同様に点眼した。

4) 1次穿刺120分後、ウサギ耳静脈より約1.5mL/kgのペントバルビタールナトリウム（商品名：ソムノペンチル）を静脈内投与した。その後、ツベルクリン用シリンジを用いて、約0.1mLの前房水を採取し、サンプルは氷中で保存した。

5) TC10全自動セルカウンター（Bio-Rad）を用いて房水中浸潤細胞数を計測した。

[0371] （計算式）

被験化合物投与群の房水中細胞浸潤抑制率（%）＝100×{1－（被験化合物点眼群の房水中浸潤細胞数の平均値）／（基剤投与群（コントロール群

）の房水中浸潤細胞数の平均値} (%)

[0372] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物11-1を使用した場合の房水中浸潤細胞数抑制率(%)は37%を示した。なお、スコアの平均値は各7眼(14匹)である。

[0373] 前眼部炎症モデル評価試験の結果、本発明化合物は優れた房水中浸潤細胞数抑制効果を示した。

[0374] 以上の結果より、本発明化合物は前眼部炎症性疾患治療剤、特にぶどう膜炎、術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0375] 8. 眼球乾燥症候群(ドライアイ)モデル評価試験

本発明化合物の眼球乾燥症候群(ドライアイ)に伴う角膜障害の治療効果を評価するため、眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルにおける角膜障害に対する治療効果を検討した。本モデルは、Fujiharaらの方法(*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42(1):96-100(2001))に準じて作製した。なお、本効果は村上らの方法(あたらしい眼科 21(1):87-90(2004))に準じて、角膜障害の程度をスコア化し、基剤投与群(コントロール群)の角膜障害スコア、被験化合物投与群の角膜障害スコアおよび正常ラットの角膜障害スコアから改善率を算出した。

[0376] (被験化合物点眼液の調製)

被験化合物に一般的な添加剤を含む基剤を加えて、0.03%(W/V)および0.1%(W/V)の被験化合物懸濁液を調製した。また、市販薬Aに基剤を加えて、0.05%(V/V)の希釈溶液を調製した。

[0377] (眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルの作製および評価方法)

1) 雄性SDラットを用い、ソムノペンチルを投与して全身麻酔を施した後、眼窩外涙腺を摘出し、その後8週間かけて角膜障害を誘発させた。

2) 被験化合物懸濁液を両眼に1日4回、14日間点眼(点眼量:5 μ L/

回)した。なお、基剤投与群(コントロール群)には基剤を同様に点眼し、市販薬Aおよびその希釈液も同様に点眼した。

3)点眼開始14日後、角膜をフルオレセインにて染色した。角膜の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、それらのスコアの合計の平均値を算出した。なお、0、1、2、3の各スコア間に中間値として0.5を設けた。

[0378] 《判定基準》

0 : 染色されていない

1 : 染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている

2 : 染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している

3 : 染色が密であり、各点状の染色部分はほとんど隣接している

[0379] (計算式)

被験化合物投与群の角膜障害改善率 (%) = $(A_o - A_x) / (A_o - A_n) \times 100$

A_o : 基剤投与群(コントロール群)の角膜障害スコア平均値

A_x : 被験化合物投与群の角膜障害スコア平均値

A_n : 正常ラットの角膜障害スコア平均値

[0380] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物2-1、化合物11-1、化合物12-1、化合物13-1、既存の点眼液である市販薬A(有効成分:エタボン酸ロテプレドノール 0.5%)およびその市販薬Aの希釈溶液を使用した場合の角膜障害改善率(%)を表V11に示す。なお、スコアの平均値は各8眼(4匹)である。

[0381] 眼球乾燥症候群(ドライアイ)モデル評価試験の結果、本発明化合物は優れた角膜障害改善率を示した。

[0382] (表V11)

[表58]

被験化合物	角膜障害改善率 (%)	
	7日点眼後	14日点眼後
化合物1-1 (0.03%)	22	41
化合物1-1 (0.1%)	36	61
化合物2-1 (0.1%)	40	45
化合物11-1 (0.03%)	35	33
化合物11-1 (0.1%)	44	64
化合物12-1 (0.03%)	33	48
化合物12-1 (0.1%)	42	58
化合物13-1 (0.1%)	38	46
市販薬A希釈溶液(0.05%)	21	38
市販薬A(0.5%)	54	54

[0383] 以上の結果より、本発明化合物は前眼部炎症性疾患治療剤、特に角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群（ドライアイ）などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0384] 9. アレルギー性結膜炎モデル評価試験

本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する抗アレルギー作用を評価するため、ウサギのオボアルブミン能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける充血に対する抑制効果を検討した。なお、本効果は基剤投与群（コントロール群）のスコアと被験化合物投与群のスコアから抑制率を算出した。

[0385] （被験化合物点眼液の調製）

被験化合物に一般的な添加剤を含む基剤を加えて、1%（W/V）および3%（W/V）の被験化合物懸濁液を調製した。

[0386] （オボアルブミン能動感作アレルギー性結膜炎モデルの作製および評価方法）

雄性JWウサギを用い、水酸化アルミニウムゲルに吸着したオボアルブミン（200 μ g/mL/生理食塩液）を、ウサギの両眼の眼球結膜下にそれぞれ200 μ L/眼ずつ注射し、能動感作を行った。

[0387] 感作14日以降に、被験化合物懸濁液を1日4回、4日間点眼後、翌日1回、両眼に点眼（点眼量：50 μ L/回）した。なお、基剤投与群（コント

ロール群)には、基剤を同様に点眼した。

[0388] 被験化合物懸濁液を最終点眼した1時間後に、オボアルブミン0.02% (W/V)含有生理食塩液溶液をウサギ1kgあたり1.5mLの投与量で、ウサギの耳翼辺縁静脈から投与して、アレルギー性結膜炎を惹起させた。

[0389] 惹起の0.5時間後に、ウサギの両眼球結膜の充血症状の程度を下記の基準に従って、スコア判定し、それらのスコアの合計の平均値を算出した。

[0390] 《判定基準》

0 : 所見なし

1 : 眼球上直筋または角膜輪部の一部に、細い血管の拡張が数本認められる状態

2 : 眼球上直筋に拡張した血管が多数認められる状態。または、眼球上直筋に細い血管が数本拡張及び角膜輪部の一部に、細い血管の拡張が数本認められる状態

3 : 眼球上直筋及び角膜輪部の一部に、拡張した血管が多数認められる状態

4 : 眼球上直筋及び角膜輪部の全周に、拡張した血管が多数認められる状態

5 : 眼球上直筋、角膜輪部の全周及びこれら以外の眼球結膜上に、拡張した血管が認められる状態

[0391] (計算式)

被験化合物投与群の充血抑制率 (%) = { (A_o - A_{p1}) - (A_x - A_{p2}) } / (A_o - A_{p1}) × 100

A_o : 基剤投与群 (コントロール群) の充血スコア平均値

A_x : 被験化合物投与群の充血スコア平均値

A_{p1} : 基剤投与群のpre値の充血スコア平均値

A_{p2} : 被験化合物投与群のpre値の充血スコア平均値

[0392] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物2-1、化合物5-2、化合物

11-1および化合物14-1を使用した場合の充血抑制率(%)を表V111に示す。なお、スコアの平均値は各8眼(8匹)である。

[0393] アレルギー性結膜炎モデル評価試験の結果、本発明化合物は優れた充血抑制効果を示した。

[0394] (表V111)

[表59]

被験化合物	充血抑制率 (%)
化合物1-1 (1%)	3.5
化合物2-1 (1%)	2.9
化合物5-2 (3%)	3.5
化合物11-1 (1%)	4.4
化合物14-1 (1%)	2.2

[0395] 以上の結果より、本発明化合物は前眼部炎症性疾患治療剤、特に角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、アレルギー性結膜炎などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0396] 10. 網膜血管透過性亢進モデル評価試験

本発明化合物のVEGF惹起網膜血管透過性亢進に対する抑制効果を評価するため、ウサギのVEGF惹起網膜血管透過性亢進モデルにおける本発明化合物の網膜血管透過性亢進抑制効果を検討した。なお、本効果は基剤投与群(非惹起群)の蛍光色素漏出量、基剤投与群(コントロール群)の蛍光色素漏出量および被験化合物投与群の蛍光色素漏出量とから算出した。

[0397] (被験化合物懸濁液または被験化合物溶液の調製)

被験化合物に0.01%ポリソルベート80/0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム/PBS(以下「基剤A」という。)を加えて、2%(W/V)または8%(W/V)の被験化合物懸濁液を調製した。または被験化合物にPEG400(以下「基剤B」という。)を加えて、6%(W/W)の被験化合物溶液を調製した。

[0398] (試薬の調製)

VEGF投与液：human VEGF 165をPBSで溶解して、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ VEGF投与液を調製した。

[0399] (VEGF惹起網膜血管透過性亢進モデルの作製および評価方法)

1) ウサギ (Dutch 雄性ウサギ) に5%塩酸ケタミン注射液と2%塩酸キシラジン注射液の7:1混合液 ($1\text{mL}/\text{kg}$) を筋肉内投与し、全身麻酔した。

2) トロピカミド・塩酸フェニレフリン点眼液 (商品名: ミドリンP) を点眼して散瞳させた後、VEGF投与液を硝子体内投与した。なお、基剤投与群 (非惹起群) にはPBSを硝子体内投与した。

3) VEGFを硝子体内投与の2日後にフルオレセインを静脈内投与した。フルオレセイン静脈内投与の2時間後にフルオロフォトメーターを用いて硝子体内の漏出蛍光色素量を測定した。

[0400] (試験方法)

1) VEGF惹起の1週間前もしくは4週間前に、被験化合物懸濁液 (基剤Aによる調製) は1回 $50\mu\text{L}$ を、被験化合物溶液 (基剤Bによる調製) は1回 $5\mu\text{L}$ を硝子体内投与した。なお、基剤投与群 (非惹起群) および基剤投与群 (コントロール群) には被験化合物懸濁液に代えて基剤Aを、または被験化合物溶液に代えて基剤Bを用いた。

2) 以下の計算式に従って、網膜血管透過性亢進の抑制率を算出した。

[0401] (計算式)

被験化合物投与群の網膜血管透過性亢進抑制率 (%) = $100 \times \{1 - (\text{被験化合物投与群の漏出蛍光色素量平均値} - \text{基剤投与群 (非惹起群) の漏出蛍光色素量平均値}) / (\text{基剤投与群 (コントロール群) の漏出蛍光色素量平均値} - \text{基剤投与群 (非惹起群) の漏出蛍光色素量平均値})\}$

[0402] (試験結果および考察)

被験化合物として、化合物1-1、化合物2-1、化合物5-2、化合物11-2、化合物14-3、対照化合物B、対照化合物Dおよび対照化合物Eを使用した場合の血管透過性亢進抑制率 (%) を表IXに示した。なお、

漏出蛍光色素量の平均値は各 4 - 6 眼 (2 - 3 匹) である。

[0403] 網膜血管透過性亢進モデル評価試験の結果、本発明化合物は優れた網膜血管透過性亢進に対する抑制効果を示した。

[0404] (表 I X)

[表60]

被験化合物	投与量/基剤	被験化合物投与から 惹起までの期間	血管透過性亢進 抑制率 (%)
化合物 1-1	6% 5 μ L / B	4 週間	8 0
化合物 2-1	2% 5 0 μ L / A	1 週間	> 9 9
化合物 2-1	2% 5 0 μ L / A	4 週間	9 1
化合物 5-2	2% 5 0 μ L / A	1 週間	9 6
化合物 5-2	2% 5 0 μ L / A	4 週間	9 1
化合物 1 1-2	2% 5 0 μ L / A	4 週間	9 2
化合物 1 4-3	8% 5 0 μ L / A	4 週間	8 9
対照化合物 B	2% 5 0 μ L / A	1 週間	3 6
対照化合物 D	2% 5 0 μ L / A	4 週間	3 8
対照化合物 E	2% 5 0 μ L / A	1 週間	4 7

[0405] 以上の結果より、本発明化合物は後眼部炎症性疾患治療剤、特に加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症などの眼炎症性疾患の予防または治療剤として有用であることが確認された。

[0406] [製剤例]

本発明化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

(製剤例 1 : 錠剤)

1 5 0 m g 中

本発明化合物	1 m g
乳糖	1 0 0 m g
トウモロコシデンプン	4 0 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 . 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g

[0407] 上記処方錠剤にコーティング剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂などの通常使用されるコーティン

グ剤) 3 m g を用いて、コーティングを施し、目的とする錠剤を得ることができる。また、本発明化合物、添加物の種類および／または添加物の量を適宜変更することで、所望の錠剤を得ることもできる。

[0408] (製剤例 2 : カプセル剤)

1 5 0 m g 中

本発明化合物	5 m g
乳糖	1 3 5 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 . 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g

[0409] 本発明化合物、添加剤の種類およびまたは添加剤の量を適宜変更することで、所望のカプセル剤を得ることができる。

[0410] (製剤例 3 : 点眼剤)

1 0 0 m L 中

本発明化合物	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	9 0 0 m g
ポリソルベート 8 0	5 0 0 m g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

[0411] (製剤例 4 : 硝子体内投与剤)

1 0 0 m L 中

本発明化合物	1 0 0 0 m g
ポリエチレングリコール 4 0 0	適量

[0412] 本発明化合物、添加物の種類および／または添加剤の量を適宜変更することで、所望の点眼剤を得ることができる。

産業上の利用可能性

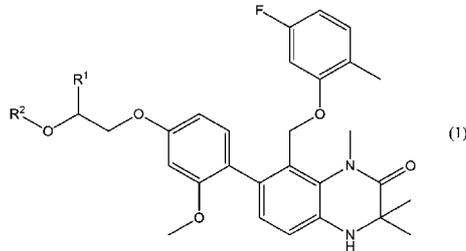
[0413] 本発明による新規な [4 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 3,

4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-7-イル)フェノキシ]エチルオキシ化合物またはその塩は、グルココルチコイド受容体アゴニスト活性を有し、医薬として、特にグルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）で表される化合物またはその塩。

[化17]



[式中、R¹は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R²は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよい複素環カルボニル基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示す。]

[請求項2] 一般式（1）において、

R¹が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドまたはシアノ基を示し；

R¹が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリー

ルカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミド、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基または複素環カルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基、該低級シクロアルキルカルボニル基、該アリールカルボニル基または該複素環カルボニル基はハロゲン原子、低級シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アミノ基のアミド、低級アルキルアミノ基のアミド、低級シクロアルキルアミノ基のアミド、アリールアミノ基のアミド、複素環アミノ基のアミド、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項3]

一般式(1)において、

R^1 が、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カル

ボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基、リン酸基またはリン酸基のエステルを示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基のエステル、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

一般式(1)において、 R^1 が、水素原子、低級アルキル基またはカルボキシ基のエステルを示し；

R^1 が低級アルキル基の場合、該低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルボキシ基のエステル、カルボキシ基のアミドおよびシアノ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子、低級アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基またはリン酸基を示し；

R^2 が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基はヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基およびカルボキシ基から選択される1または複数個の基を置換基として有してもよい請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

一般式(1)において、 R^1 が、低級アルキル基を示し；

該低級アルキル基は1または複数個のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；

R^2 が、水素原子または低級アルキルカルボニル基を示し；

R²が低級アルキルカルボニル基の場合、該低級アルキルカルボニル基は1または複数個の低級アルキルアミノ基を置換基として有してもよい請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 一般式(1)において、R¹が、メチルまたは1-ヒドロキシエチルを示し；

R²が、水素原子またはジメチルアミノメチルカルボニルを示す請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項7]

- ・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、
- ・ (R) - 7 - [4 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエ

チル) オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) -7- [4- (2, 4-ジヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (R) -7- [4- (2, 4-ジヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -7- [4- (2-ヒドロキシアセトキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -7- [4- (2-ヒドロキシエチル) オキシ-2-メトキシフェニル] -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) -7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] -8- (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) -1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (R) -7- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-2

ーメトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (R) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ (S) - 7 - [4 - (3 - シアノ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - (3 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - (3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - (3, 3 - ジメチル - 2 - ヒドロキシブチル) オキシ - 2 - メトキシフェニル] - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

・ 7 - [4 - (3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ -

2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-[3-(N-ピロリジルカルボニル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-[3-(N-モルホリノ)カルボニル-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-[3-(N-ペリジノ)カルボニル-2-ヒドロキシプロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4-[2-(N, N-ジメチルアミノアセトキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4-[(2S) - [(2S) -ピロリジルカルボニルオキシ] プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (R) - 7 - [4-[2-(N, N-ジメチルアミノアセトキシ)プロピル]オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4-(2-アミノアセトキシプロピル)オキシ-2

ーメトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7 - [4 - [(2S) - [(2S) - アミノ-3-メチルブタノイルオキシ] プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (3-カルボキシプロパノイルオキシ) プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 7 - [4 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロパノイル) オキシプロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ 7 - [4 - [(2S) - [(2S) - アミノ-3-ヒドロキシプロパノイルオキシ] プロピル] オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ホスホノヒドロキシプロピル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン、

・ (S) - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 7 - [4 - (2-ホスホノヒドロキシブチル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オンおよび、

・ (S) - 7 - [4 - (3-シアノ-2-ホスホノヒドロキシプロピ

ル) オキシ-2-メトキシフェニル] - 8 - (5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) - 1, 3, 3-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オンからなる群より選択される化合物またはその塩。

[請求項8] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

[請求項9] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とするグルココルチコイド受容体アゴニスト。

[請求項10] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するグルココルチコイド受容体活性化剤。

[請求項11] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療剤。

[請求項12] グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項11に記載の予防または治療剤。

[請求項13] 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項12に記載の予防または治療剤。

[請求項14] 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項13に記載の予防または治療剤。

[請求項15] 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、請求項13に記載の予防または治療剤。

- [請求項16] 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、請求項13に記載の予防または治療剤。
- [請求項17] 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項15に記載の予防または治療剤。
- [請求項18] 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項16に記載の予防または治療剤。
- [請求項19] グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療における使用のための、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項20] グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗癌性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項19に記載の化合物またはその塩。
- [請求項21] 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項20に記載の化合物またはその塩。
- [請求項22] 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項21に記載の化合物またはその塩。

- [請求項23] 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、請求項21に記載の化合物またはその塩。
- [請求項24] 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、請求項21に記載の化合物またはその塩。
- [請求項25] 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項23に記載の化合物またはその塩。
- [請求項26] 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項24に記載の化合物またはその塩。
- [請求項27] グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療用の医薬の製造における使用のための、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項28] グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗癌性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項27に記載の使用。
- [請求項29] 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項28に記載の使用。
- [請求項30] 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変

形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項29に記載の使用。

[請求項31] 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、請求項29に記載の使用。

[請求項32] 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、請求項29に記載の使用。

[請求項33] 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項31に記載の使用。

[請求項34] 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項32に記載の使用。

[請求項35] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療方法。

[請求項36] グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項35に記載の予防または治療方法。

[請求項37] 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少

なくとも1種である、請求項36に記載の予防または治療方法。

[請求項38] 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項37に記載の予防または治療方法。

[請求項39] 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、請求項37に記載の予防または治療方法。

[請求項40] 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、請求項37に記載の予防または治療方法。

[請求項41] 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項39に記載の予防または治療方法。

[請求項42] 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項40に記載の予防または治療方法。

[請求項43] 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、グルココルチコイド受容体が関与する疾患の予防または治療のための、医薬組成物。

[請求項44] グルココルチコイド受容体が関与する疾患が、内分泌疾患、膠原病、腎疾患、心疾患、アレルギー性疾患、血液疾患、消化器疾患、肝疾患、肺疾患、重症感染症、結核性疾患、神経疾患、悪性腫瘍、抗癌性腫瘍剤投与に伴う消化器症状、外科疾患、産婦人科疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、耳鼻咽喉科疾患、口腔外科疾患、緑内障、リウマチ性疾患および炎症性疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項43に記載の予防または治療のための医薬組成物。

- [請求項45] 炎症性疾患が、炎症性の骨・関節疾患、眼炎症性疾患、喘息、気管支炎、鼻炎、皮膚炎および炎症性腸疾患からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項44に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [請求項46] 炎症性の骨・関節疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症および脊椎関節炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項45に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [請求項47] 眼炎症性疾患が、前眼部炎症性疾患である、請求項45に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [請求項48] 眼炎症性疾患が、後眼部炎症性疾患である、請求項45に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [請求項49] 前眼部炎症性疾患が、角膜炎、角結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼球乾燥症候群、アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、前眼部の手術後炎症および眼組織移植拒絶反応による炎症からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項47に記載の予防または治療のための医薬組成物。
- [請求項50] 後眼部炎症性疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、血管新生黄斑症、増殖性硝子体網膜症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、外傷を起因とした後眼部の炎症や変性、網膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎および視神経炎からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項48に記載の予防または治療のための医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/074863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D241/44(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/675(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i

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)

C07D241/44, A61K31/498, A61K31/5377, A61K31/675, A61P27/14, C07D403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-74829 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 April 2008 (03.04.2008), claims; paragraph [0270], table 56-14, compound 6-41 & US 2009/0111807 A1 & WO 2007/105766 A1 & EP 1995242 A1 & KR 10-2008-0100281 A & CN 101400659 A	1-50
A	JP 2009-84273 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 April 2009 (23.04.2009), claims; paragraph [0385], referential compound 7-1 & WO 2009/035067 A1	1-50

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 September 2016 (16.09.16)

Date of mailing of the international search report
27 September 2016 (27.09.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/074863

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-84274 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 April 2009 (23.04.2009), claims; paragraph [0133], referential compound 6-1 & WO 2009/035068 A1	1-50
A	JP 2009-298775 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 December 2009 (24.12.2009), claims; paragraph [0218], compound 1-32 & US 2011/0118260 A1 & WO 2009/139361 A1 & EP 2319835 A1 & KR 10-2011-0010634 A & CN 102089283 A	1-50

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D241/44(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D241/44, A61K31/498, A61K31/5377, A61K31/675, A61P27/14, C07D403/12</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年	
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2016年											
日本国実用新案登録公報	1996-2016年											
日本国登録実用新案公報	1994-2016年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:70%;">引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th style="width:20%;">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>JP 2008-74829 A (参天製薬株式会社) 2008.04.03, 特許請求の範囲、段落【0270】【表56-14】の化合物6-4 1 & US 2009/0111807 A1 & WO 2007/105766 A1 & EP 1995242 A1 & KR 10-2008-0100281 A & CN 101400659 A</td> <td style="text-align:center;">1-50</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>JP 2009-84273 A (参天製薬株式会社) 2009.04.23, 特許請求の範囲、段落【0385】の参考化合物7-1 & WO 2009/035067 A1</td> <td style="text-align:center;">1-50</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	JP 2008-74829 A (参天製薬株式会社) 2008.04.03, 特許請求の範囲、段落【0270】【表56-14】の化合物6-4 1 & US 2009/0111807 A1 & WO 2007/105766 A1 & EP 1995242 A1 & KR 10-2008-0100281 A & CN 101400659 A	1-50	A	JP 2009-84273 A (参天製薬株式会社) 2009.04.23, 特許請求の範囲、段落【0385】の参考化合物7-1 & WO 2009/035067 A1	1-50
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
A	JP 2008-74829 A (参天製薬株式会社) 2008.04.03, 特許請求の範囲、段落【0270】【表56-14】の化合物6-4 1 & US 2009/0111807 A1 & WO 2007/105766 A1 & EP 1995242 A1 & KR 10-2008-0100281 A & CN 101400659 A	1-50										
A	JP 2009-84273 A (参天製薬株式会社) 2009.04.23, 特許請求の範囲、段落【0385】の参考化合物7-1 & WO 2009/035067 A1	1-50										
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align:center;">16.09.2016</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align:center;">27.09.2016</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align:center;">日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align:center;">伊藤 佑一</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-84274 A (参天製薬株式会社) 2009. 04. 23, 特許請求の範囲、段落【0133】の参考化合物6-1 & WO 2009/035068 A1	1-50
A	JP 2009-298775 A (参天製薬株式会社) 2009. 12. 24, 特許請求の範囲、段落【0218】の化合物1-32 & US 2011/0118260 A1 & WO 2009/139361 A1 & EP 2319835 A1 & KR 10-2011-0010634 A & CN 102089283 A	1-50



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107922356 A

(43)申请公布日 2018.04.17

(21)申请号 201680049254.X

(22)申请日 2016.08.25

(30)优先权数据

2015-166247 2015.08.25 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.02.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/074863 2016.08.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/034006 JA 2017.03.02

(71)申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 川岛健二 山崎裕辅 高冈慎治

椎大介 小田知子 松山高央

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 李国卿

(51)Int.Cl.

C07D 241/44(2006.01)

A61P 27/14(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

A61K 31/498(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

权利要求书7页 说明书66页

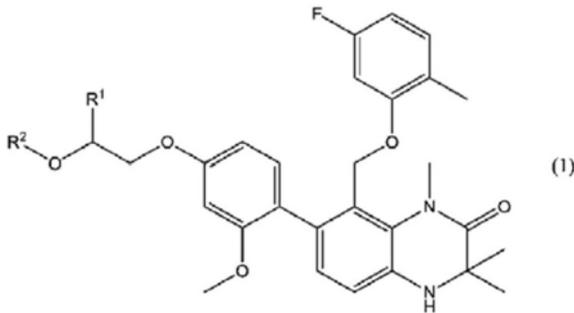
(54)发明名称

[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐

(57)摘要

本发明涉及新型的[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐。本发明的化合物或其盐具有糖皮质激素受体激动活性,其作为药物、尤其作为糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗剂是有用的。

1. 下述通式 (1) 表示的化合物或其盐，
[化学式17]



式 (1) 中, R^1 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺或氰基;

R^2 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基羰基、可具有取代基的低级环烷基羰基、可具有取代基的芳基羰基、可具有取代基的杂环羰基、羧基的酯、羧基的酰胺、磷酸基或磷酸基的酯。

2. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中,
通式 (1) 中,

R^1 表示氢原子、低级烷基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺或氰基;

R^1 为低级烷基的情况下, 所述低级烷基可以具有选自卤原子、低级环烷基、芳基、杂环基、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、低级环烷基氧基、芳氧基、杂环氧基、氨基、低级烷基氨基、低级环烷基氨基、芳基氨基、杂环氨基、氨基的酰胺、低级烷基氨基的酰胺、低级环烷基氨基的酰胺、芳基氨基的酰胺、杂环氨基的酰胺、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺、磷酸基或磷酸基的酯;

R^2 为低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基或杂环羰基的情况下, 所述低级烷基羰基、所述低级环烷基羰基、所述芳基羰基或所述杂环羰基可以具有选自卤原子、低级环烷基、芳基、杂环基、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、低级环烷基氧基、芳氧基、杂环氧基、氨基、低级烷基氨基、低级环烷基氨基、芳基氨基、杂环氨基、氨基的酰胺、低级烷基氨基的酰胺、低级环烷基氨基的酰胺、芳基氨基的酰胺、杂环氨基的酰胺、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中,
通式 (1) 中,

R^1 表示氢原子、低级烷基、羧基或羧基的酯;

R^1 为低级烷基的情况下, 所述低级烷基可以具有选自卤原子、羟基、低级烷氧基、低级烷基羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、杂环羰基、磷酸基或磷酸基的酯;

R^2 为低级烷基羰基的情况下, 所述低级烷基羰基可以具有选自卤原子、羟基、羟基的酯、

低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级烷基羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

通式(1)中, R^1 表示氢原子、低级烷基或羧基的酯;

R^1 为低级烷基的情况下,所述低级烷基可以具有选自卤原子、羟基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、杂环羰基或磷酸基;

R^2 为低级烷基羰基的情况下,所述低级烷基羰基可以具有选自羟基、氨基、低级烷基氨基及羧基中的一个或多个基团作为取代基。

5. 如权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

通式(1)中, R^1 表示低级烷基;

所述低级烷基可以具有一个或多个羟基作为取代基;

R^2 表示氢原子或低级烷基羰基;

R^2 为低级烷基羰基的情况下,所述低级烷基羰基可以具有一个或多个低级烷基氨基作为取代基。

6. 如权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

通式(1)中,

R^1 表示甲基或1-羟基乙基;

R^2 表示氢原子或二甲基氨基甲基羰基。

7. 化合物或其盐,其选自由下述化合物组成的组:

• (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基-3,3,3-三氟丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-7-[4-(2-乙氧基羰基-2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三

甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(3-氟-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(3-乙氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(3-叔丁氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(3,3-二甲基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-(3-羧基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吡咯烷基羰基)-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吗啉代)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-哌啶子基)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[2(S)-[(2S)-吡咯烷基羰基氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (R)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-(2-氨基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-甲基丁酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

• (S)-7-[4-[2-(3-羧基丙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

- (S)-7-[4-[2-(2,3-二羟基丙酰基)氧基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-羟基丙酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、及
- (S)-7-[4-(3-氰基-2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

8. 药物组合物,其含有权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐。

9. 糖皮质激素受体激动剂,其以权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

10. 糖皮质激素受体激活剂,其含有权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

11. 糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗剂,其含有权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

12. 如权利要求11所述的预防或治疗剂,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

13. 如权利要求12所述的预防或治疗剂,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

14. 如权利要求13所述的预防或治疗剂,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

15. 如权利要求13所述的预防或治疗剂,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

16. 如权利要求13所述的预防或治疗剂,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

17. 如权利要求15所述的预防或治疗剂,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

18. 如权利要求16所述的预防或治疗剂,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

19. 如权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐,其用于预防或治疗糖皮质激素受体相关的疾病。

20. 如权利要求19所述的化合物或其盐,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内

分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

21. 如权利要求20所述的化合物或其盐,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

22. 如权利要求21所述的化合物或其盐,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

23. 如权利要求21所述的化合物或其盐,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

24. 如权利要求21所述的化合物或其盐,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

25. 如权利要求23所述的化合物或其盐,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

26. 如权利要求24所述的化合物或其盐,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

27. 权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐在制造用于预防或治疗糖皮质激素受体相关的疾病的药物中的应用。

28. 如权利要求27所述的应用,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

29. 如权利要求28所述的应用,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

30. 如权利要求29所述的应用,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

31. 如权利要求29所述的应用,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

32. 如权利要求29所述的应用,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

33. 如权利要求31所述的应用,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

34. 如权利要求32所述的应用,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

35. 糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗方法,其中,施予有效量的权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐。

36. 如权利要求35所述的预防或治疗方法,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

37. 如权利要求36所述的预防或治疗方法,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

38. 如权利要求37所述的预防或治疗方法,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

39. 如权利要求37所述的预防或治疗方法,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

40. 如权利要求37所述的预防或治疗方法,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

41. 如权利要求39所述的预防或治疗方法,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

42. 如权利要求40所述的预防或治疗方法,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

43. 糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗用的药物组合物,其含有权利要求1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

44. 如权利要求43所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

45. 如权利要求44所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

46. 如权利要求45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

47. 如权利要求45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

48. 如权利要求45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎

症性疾病。

49. 如权利要求47所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

50. 如权利要求48所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐。本发明的化合物或其盐具有糖皮质激素受体激动活性,其作为药物、尤其是作为糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗剂是有用的。

背景技术

[0002] 糖皮质激素受体是属于核内受体超家族的94kDa的配体-激活细胞内转录调节因子。已知该受体通过其转录调节作用对碳水化合物·蛋白质·脂肪等的代谢调节、免疫·炎症反应的抑制、中枢神经系统的激活、心血管系统功能的调节、基础·应激相关的体内平衡等产生影响(非专利文献1、专利文献1)。

[0003] 因此,对糖皮质激素受体具有结合活性的化合物、尤其是对糖皮质激素受体具有激动作用的化合物(以下也称为“糖皮质激素受体激动剂”)被认为作为这些疾病的预防及/或治疗剂是有用的。

[0004] 专利文献2公开了作为糖皮质激素受体调节剂的1,2,3,4-四氢喹唑酮衍生物。

[0005] 专利文献3公开了作为糖皮质激素受体激动剂的1,3,3-三甲基-7-苯基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮衍生物。

[0006] 但是,尚无任何文献具体公开了[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:日本特开2002-193955号公报

[0010] 专利文献2:日本特开2008-74829号公报

[0011] 专利文献3:日本特开2009-84273号公报

[0012] 非专利文献

[0013] 非专利文献1:综合临床,54(7),1951-2076(2005)

发明内容

[0014] 发明要解决的课题

[0015] 提供新型的[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐是一个非常有趣的课题。

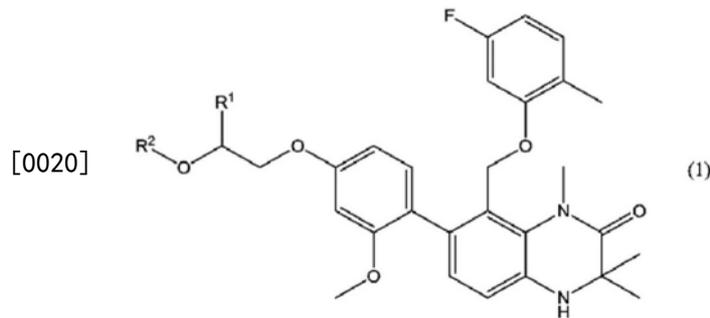
[0016] 用于解决课题的手段

[0017] 本申请发明人进行了[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐的合成研究,成功制备了大量的新型化合物。进而,对这些化合物的药理作用进行了研究,结果发现[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹喔啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐具有糖皮质激素受体激动活性,其作为药物是有用

的,从而完成了本发明。

[0018] 本发明涉及下述通式(1)表示的化合物或其盐(以下也称为“本发明化合物”)以及包含该化合物或其盐的药物组合物。此外,其药物用途中的优选发明涉及糖皮质激素受体激动剂,作为其对象疾病,可举出糖皮质激素作用相关的疾病,即,内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病(日语:リウマチ性疾患)、炎症性疾病等。特别优选的发明为涉及预防或治疗上述疾病剂的发明。此外,本发明还涉及:本发明化合物在预防或治疗上述疾病中的应用;本发明化合物在制造用于预防或治疗上述疾病的药物中的应用;用于预防或治疗上述疾病的方法,其中,施予有效量的本发明化合物。

[0019] [化学式1]



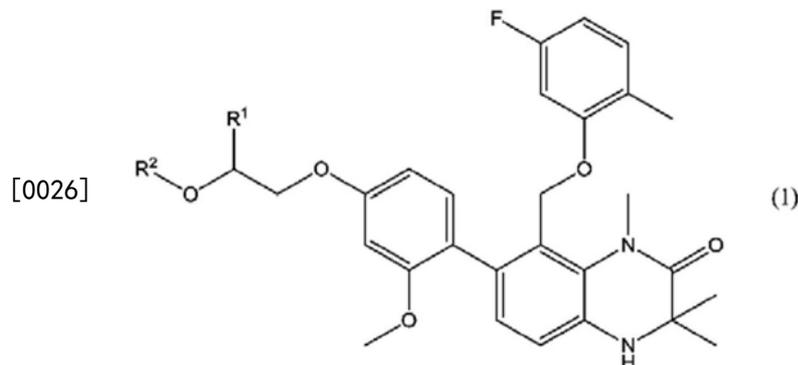
[0021] [式中, R^1 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺或氰基;

[0022] R^2 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基羰基、可具有取代基的低级环烷基羰基、可具有取代基的芳基羰基、可具有取代基的杂环羰基、羧基的酯、羧基的酰胺、磷酸基或磷酸基的酯。]

[0023] 即本发明涉及以下方案。

[0024] 项1. 下述通式(1)表示的化合物或其盐。

[0025] [化学式2]



[0027] [式中, R^1 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺或氰基;

[0028] R^2 表示氢原子、可具有取代基的低级烷基羰基、可具有取代基的低级环烷基羰基、可具有取代基的芳基羰基、可具有取代基的杂环羰基、羧基的酯、羧基的酰胺、磷酸基或磷

酸基的酯。]

[0029] 项2.如项1所述的化合物或其盐,其中,

[0030] 通式(1)中,

[0031] R^1 表示氢原子、低级烷基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺或氰基;

[0032] R^1 为低级烷基的情况下,该低级烷基可以具有选自卤原子、低级环烷基、芳基、杂环基、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、低级环烷基氧基、芳氧基、杂环氧基、氨基、低级烷基氨基、低级环烷基氨基、芳基氨基、杂环氨基、氨基的酰胺、低级烷基氨基的酰胺、低级环烷基氨基的酰胺、芳基氨基的酰胺、杂环氨基的酰胺、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

[0033] R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺、磷酸基或磷酸基的酯;

[0034] R^2 为低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基或杂环羰基的情况下,该低级烷基羰基、该低级环烷基羰基、该芳基羰基或该杂环羰基可以具有选自卤原子、低级环烷基、芳基、杂环基、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、低级环烷基氧基、芳氧基、杂环氧基、氨基、低级烷基氨基、低级环烷基氨基、芳基氨基、杂环氨基、氨基的酰胺、低级烷基氨基的酰胺、低级环烷基氨基的酰胺、芳基氨基的酰胺、杂环氨基的酰胺、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基。

[0035] 项3.如项1所述的化合物或其盐,其中,

[0036] 通式(1)中,

[0037] R^1 表示氢原子、低级烷基、羧基或羧基的酯;

[0038] R^1 为低级烷基的情况下,该低级烷基可以具有选自卤原子、羟基、低级烷氧基、低级烷基羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

[0039] R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、杂环羰基、磷酸基或磷酸基的酯;

[0040] R^2 为低级烷基羰基的情况下,该低级烷基羰基可以具有选自卤原子、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级烷基羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基。

[0041] 项4.如项1所述的化合物或其盐,其中,

[0042] 通式(1)中, R^1 表示氢原子、低级烷基或羧基的酯;

[0043] R^1 为低级烷基的情况下,该低级烷基可以具有选自卤原子、羟基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;

[0044] R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、杂环羰基或磷酸基;

[0045] R^2 为低级烷基羰基的情况下,该低级烷基羰基可以具有选自羟基、氨基、低级烷基氨基及羧基中的一个或多个基团作为取代基。

[0046] 项5.如项1所述的化合物或其盐,其中,

[0047] 通式(1)中, R^1 表示低级烷基;

[0048] 该低级烷基可以具有一个或多个羟基作为取代基;

[0049] R^2 表示氢原子或低级烷基羰基;

[0050] R^2 为低级烷基羰基的情况下,该低级烷基羰基可以具有一个或多个低级烷基氨基作为取代基。

[0051] 项6.如项1所述的化合物或其盐,其中,

[0052] 通式(1)中, R^1 表示甲基或1-羟基乙基;

[0053] R^2 表示氢原子或二甲基氨基甲基羰基。

[0054] 项7.化合物或其盐,其选自由下述化合物组成的组:

[0055] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0056] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基-3,3,3-三氟丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0057] • (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0058] • (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0059] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0060] • (R)-7-[4-(2-乙氧基羰基-2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0061] • (S)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0062] • (R)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0063] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0064] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0065] • 7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0066] • (S)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0067] • (R)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0068] • (R)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0069] • (S)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0070] • 7-[4-(3-氟-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮、

[0071] • 7-[4-(3-乙氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基

- 基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0072] • 7-[4-(3-叔丁氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0073] • 7-[4-(3,3-二甲基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0074] • 7-[4-(3-羧基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0075] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吡咯烷基羰基)-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0076] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吗啉代)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0077] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-哌啶子基)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0078] • (S)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0079] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[(2S)-[(2S)-吡咯烷基羰基氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0080] • (R)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0081] • (S)-7-[4-(2-氨基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0082] • 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-甲基丁酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0083] • (S)-7-[4-[2-(3-羧基丙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0084] • (S)-7-[4-[2-(2,3-二羟基丙酰基)氧基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0085] • 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-羟基丙酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0086] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0087] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、及
- [0088] • (S)-7-[4-(3-氰基-2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。
- [0089] 项8. 药物组合物,其含有项1~7中任一项所述的化合物或其盐。
- [0090] 项9. 糖皮质激素受体激动剂,其以项1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。
- [0091] 项10. 糖皮质激素受体激活剂,其含有项1~7中任一项所述的化合物或其盐作为

有效成分。

[0092] 项11.糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗剂,其含有项1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

[0093] 项12.如项11所述的预防或治疗剂,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

[0094] 项13.如项12所述的预防或治疗剂,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

[0095] 项14.如项13所述的预防或治疗剂,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎(日语:関節リウマチ)、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

[0096] 项15.如项13所述的预防或治疗剂,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

[0097] 项16.如项13所述的预防或治疗剂,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

[0098] 项17.如项15所述的预防或治疗剂,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

[0099] 项18.如项16所述的预防或治疗剂,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变(neovascular maculopathy)、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎(scleritis)及视神经炎组成的组中的至少一种。

[0100] 项19.如项1~7中任一项所述的化合物或其盐,其用于预防或治疗糖皮质激素受体相关的疾病。

[0101] 项20.如项19所述的化合物或其盐,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

[0102] 项21.如项20所述的化合物或其盐,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

[0103] 项22.如项21所述的化合物或其盐,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

[0104] 项23.如项21所述的化合物或其盐,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

[0105] 项24.如项21所述的化合物或其盐,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

[0106] 项25.如项23所述的化合物或其盐,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

[0107] 项26.如项24所述的化合物或其盐,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

[0108] 项27.项1~7中任一项所述的化合物或其盐在制造用于预防或治疗糖皮质激素受体相关的疾病的药物中的应用。

[0109] 项28.如项27所述的应用,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

[0110] 项29.如项28所述的应用,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

[0111] 项30.如项29所述的应用,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

[0112] 项31.如项29所述的应用,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。

[0113] 项32.如项29所述的应用,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。

[0114] 项33.如项31所述的应用,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。

[0115] 项34.如项32所述的应用,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。

[0116] 项35.糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗方法,其中,施予有效量的项1~7中任一项所述的化合物或其盐。

[0117] 项36.如项35所述的预防或治疗方法,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。

[0118] 项37.如项36所述的预防或治疗方法,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮肤炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。

[0119] 项38.如项37所述的预防或治疗方法,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。

- [0120] 项39.如项37所述的预防或治疗方法,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。
- [0121] 项40.如项37所述的预防或治疗方法,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。
- [0122] 项41.如项39所述的预防或治疗方法,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。
- [0123] 项42.如项40所述的预防或治疗方法,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。
- [0124] 项43.糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗用的药物组合物,其含有项1~7中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。
- [0125] 项44.如项43所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,糖皮质激素受体相关的疾病为选自由内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病及炎症性疾病组成的组中的至少一种。
- [0126] 项45.如项44所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,炎症性疾病为选自由炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮炎及炎症性肠病组成的组中的至少一种。
- [0127] 项46.如项45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,炎症性的骨/关节疾病为选自由类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、骨关节炎、骨质疏松症及脊柱关节炎组成的组中的至少一种。
- [0128] 项47.如项45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,眼炎症性疾病为前眼部炎症性疾病。
- [0129] 项48.如项45所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,眼炎症性疾病为后眼部炎症性疾病。
- [0130] 项49.如项47所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,前眼部炎症性疾病为选自由角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症组成的组中的至少一种。
- [0131] 项50.如项48所述的预防或治疗用的药物组合物,其中,后眼部炎症性疾病为选自由老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及视神经炎组成的组中的至少一种。
- [0132] 发明的效果
- [0133] 本发明可提供新型的[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐。本发明化合物具有优异的糖皮质激素受体激动活性,作为药物、尤其作为糖皮质激素作用相关的疾病(即,内分泌疾病、胶原病、肾病、心脏病、变应性疾

病、血液疾病、消化系统疾病、肝病、肺病、重症感染、结核病、神经疾病、恶性肿瘤、与抗恶性肿瘤剂的施予相伴的消化系统症状、外科疾病、妇产科疾病、泌尿系统疾病、皮肤病、耳鼻喉科疾病、口腔外科疾病、青光眼、风湿性疾病、炎症性疾病等疾病)的预防或治疗剂是有用的。

具体实施方式

[0134] 以下,对本说明书中使用的用语(原子、基团、环等)的定义进行详细说明。

[0135] “卤原子”表示氟、氯、溴或碘原子。

[0136] “低级烷基”表示碳原子数为1~8个、优选1~6个、特别优选1~4个的直链或支链的烷基。作为具体例,可举出甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基等。

[0137] “低级环烷基”表示碳原子数为3~8个、优选3~6个的环烷基。作为具体例,可举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等。

[0138] “芳基”表示从碳原子数为6~14个的单环式芳香族烃或者2环式或3环式的稠合多环式芳香族烃中除去1个氢原子而得到的残基。作为具体例,可举出苯基、萘基、蒽基、菲基等。

[0139] “杂环基”表示从在环内具有选自氮原子、氧原子及硫原子中的一个或多个杂原子的饱和或不饱和单环式杂环(优选为在环内具有1个或2个杂原子的、碳原子数3~5个的饱和或不饱和单环式五或六元杂环)或者2环式或3环式的稠合多环式杂环(优选为在环内具有1个或2个杂原子的、碳原子数7~13个的2环式或3环式的稠合多环式杂环)中除去1个氢原子而得到的残基。

[0140] 作为饱和单环式杂环的具体例,可举出在环内具有氮原子的吡咯烷、吡唑烷、咪唑烷、三唑烷、哌啶、六氢吡嗪、六氢嘧啶、哌嗪、高哌啶、高哌嗪环等;在环内具有氧原子的四氢呋喃、四氢吡喃环等;在环内具有硫原子的四氢噻吩、四氢噻喃环等;在环内具有氮原子和氧原子的噁唑烷、异噁唑烷、吗啉环等;在环内具有氮原子和硫原子的噻唑烷、异噻唑烷、硫代吗啉环等。

[0141] 此外,上述饱和单环式杂环可以与苯环等稠合而形成二氢吲哚、二氢吲唑、二氢苯并咪唑、四氢喹啉、四氢异喹啉、四氢噌啉、四氢酞嗪、四氢喹唑啉、四氢喹喔啉、二氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、色满、异色满、二氢苯并噻吩、二氢异苯并噻吩、硫代色满(thiochromane)、异硫代色满、二氢苯并噁唑、二氢苯并异噁唑、二氢苯并噁嗪、二氢苯并噁唑、二氢苯并异噁唑、二氢苯并噁嗪、咕吨、4a-吡唑、呋啶(perimidine)环等2环式或3环式的稠合多环式杂环。

[0142] 作为不饱和单环式杂环的具体例,可举出在环内具有氮原子的二氢吡咯、吡咯、二氢吡唑、吡唑、二氢咪唑、咪唑、二氢三唑、三唑、四氢吡啶、二氢吡啶、吡啶、四氢哒嗪、二氢哒嗪、哒嗪、四氢嘧啶、二氢嘧啶、嘧啶、四氢吡嗪、二氢吡嗪、吡嗪环等;在环内具有氧原子的二氢呋喃、呋喃、二氢吡喃、吡喃环等;在环内具有硫原子的二氢噻吩、噻吩、二氢噻喃、噻喃环等;在环内具有氮原子和氧原子的二氢噁唑、噁唑、二氢异噁唑、异噁唑、二氢噁嗪、噁嗪环等;在环内具有氮原子和硫原子的二氢噻唑、噻唑、二氢异噻唑、异噻唑、二氢噻嗪、噻嗪环等。

[0143] 此外,上述不饱和单环式杂环可以与苯环等稠合而形成吡啶、吡啶、苯并咪唑、苯并三唑、二氢喹啉、喹啉、二氢异喹啉、异喹啉、菲啶、二氢噌啉、噌啉、二氢酞嗪、酞嗪、二氢喹啉、喹啉、二氢喹喔啉、喹喔啉、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并吡喃、异苯并吡喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、硫代苯并吡喃、异硫代苯并吡喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁嗪、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻嗪、吩噻嗪、咪唑、 β -咪唑、菲啶、吡啶、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪环等2环式或3环式的稠合多环式杂环。

[0144] “低级烷氧基”表示羟基的氢原子被低级烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基等。

[0145] “低级环烷基氧基”表示羟基的氢原子被低级环烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基、环辛基氧基等。

[0146] “芳氧基”表示羟基的氢原子被芳基取代而得到的基团。作为具体例,可举出苯氧基、萘氧基、蒽氧基、菲氧基等。

[0147] “杂环氧基”表示羟基的氢原子被杂环基取代而得到的基团。作为具体例,可举出吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基、四氢呋喃基氧基、吗啉基氧基、吡唑基氧基、咪唑基氧基、吡啶基氧基、嘧啶基氧基、呋喃基氧基、噻唑基氧基、喹啉基氧基、喹啉基氧基、苯并呋喃基氧基、苯并噻唑基氧基等。

[0148] “低级烷基氨基”表示氨基的一个或两个氢原子被低级烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、乙基(甲基)氨基等。

[0149] “低级环烷基氨基”表示氨基的一个或两个氢原子被低级环烷基取代而得到的基团,在表示氨基的一个氢原子被低级环烷基取代而得到的基团的情况下,另一个表示氢原子、或该氢原子被低级烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、环庚基氨基、环辛基氨基、二环己基氨基、环己基(甲基)氨基等。

[0150] “芳基氨基”表示氨基的一个或两个氢原子被芳基取代而得到的基团,在表示氨基的一个氢原子被芳基取代而得到的基团的情况下,另一个表示氢原子、或者该氢原子被低级烷基或低级环烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出苯基氨基、萘基氨基、蒽基氨基、菲基氨基、二苯基氨基、甲基(苯基)氨基、乙基(苯基)氨基、环己基(苯基)氨基等。

[0151] “杂环氨基”表示氨基的一个或两个氢原子被杂环基取代而得到的基团,在表示氨基的一个氢原子被杂环基取代而得到的基团的情况下,另一个表示氢原子、或者该氢原子被低级烷基、低级环烷基或芳基取代而得到的基团。作为具体例,可举出哌啶基氨基、N-甲基-N-哌啶基氨基、N-苯基-N-哌啶基氨基、哌嗪基氨基、吗啉基氨基、N-甲基-N-吗啉基氨基、N-环丙基-N-吗啉基氨基、吡啶基氨基、N-甲基-N-吡啶基氨基等。

[0152] “低级烷基羰基”表示甲酰基的氢原子被低级烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基、正己基羰基、正庚基羰基、正辛基羰基、异丙基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、异戊基羰基等。

[0153] “低级环烷基羰基”表示甲酰基的氢原子被低级环烷基取代而得到的基团。作为具体例,可举出环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基、环庚基羰基、环辛基羰基

等。

[0154] “芳基羰基”表示甲酰基的氢原子被芳基取代而得到的基团。作为具体例,可举出苯基羰基、萘基羰基、蒽基羰基、菲基羰基等。

[0155] “杂环羰基”表示甲酰基的氢原子被杂环基取代而得到的基团。作为具体例,可举出吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、哌嗪基羰基、四氢呋喃基羰基、吗啉基羰基、吡唑基羰基、咪唑基羰基、吡啶基羰基、嘧啶基羰基、呋喃基羰基、噻唑基羰基、喹啉基羰基、喹唑啉基羰基、苯并呋喃基羰基、苯并噻唑基羰基等。

[0156] “磷酸基”表示由 $-PO(OH)_2$ 表示的基团。

[0157] “羟基的酯”表示由 $-OCO-R^a$ 表示的基团。

[0158] 此处,“ R^a ”表示可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级环烷基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的杂环基、可具有取代基的低级烷氧基、可具有取代基的低级环烷基氧基、可具有取代基的芳氧基、可具有取代基的杂环氧基、氨基、可具有取代基的低级烷基氨基、可具有取代基的低级环烷基氨基、可具有取代基的芳基氨基或可具有取代基的杂环氨基。以下,“ R^a ”是同样的。

[0159] “氨基的酰胺”表示由 $-NHCO-R^a$ 表示的基团。此处,“ R^a ”与上文是同样的。

[0160] “低级烷基氨基的酰胺”表示由 $-NR^bCO-R^a$ 表示的基团。此处,“ R^b ”表示可具有取代基的低级烷基,“ R^a ”与上文是同样的。

[0161] “低级环烷基氨基的酰胺”表示由 $-NR^cCO-R^a$ 表示的基团。此处,“ R^c ”表示可具有取代基的低级环烷基,“ R^a ”与上文是同样的。

[0162] “芳基氨基的酰胺”表示由 $-NR^dCO-R^a$ 表示的基团。此处,“ R^d ”表示可具有取代基的芳基,“ R^a ”与上文是同样的。

[0163] “杂环氨基的酰胺”表示由 $-NR^eCO-R^a$ 表示的基团。此处,“ R^e ”表示可具有取代基的杂环基,“ R^a ”与上文是同样的。

[0164] “羧基的酯”表示由 $-COOR^f$ 表示的基团。此处,“ R^f ”表示可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级环烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环基。

[0165] “羧基的酰胺”表示由 $-CONR^gR^h$ 表示的基团。此处,“ R^g ”及“ R^h ”相同或不同,表示氢原子、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级环烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环基,或者“ R^g ”及“ R^h ”一同表示杂环。

[0166] “磷酸基的酯”表示由 $-PO(OR^j)_2$ 表示的基团。此处,“ R^j ”表示低级烷基。

[0167] 所谓“可具有取代基的低级烷基”、“可具有取代基的低级烷基羰基”、“可具有取代基的低级烷氧基”或“可具有取代基的低级烷基氨基”,是表示它们的低级烷基部分可具有选自下述 α 组中的一个或多个取代基的“低级烷基”、“低级烷基羰基”、“低级烷氧基”或“低级烷基氨基”。

[0168] “ α 组”表示卤原子、低级环烷基、芳基、杂环基、羟基、羟基的酯、低级烷氧基、被卤原子取代的低级烷氧基、低级环烷基氧基、芳氧基、杂环氧基、氨基、低级烷基氨基、低级环烷基氨基、芳基氨基、杂环氨基、氨基的酰胺、低级烷基氨基的酰胺、低级环烷基氨基的酰胺、芳基氨基的酰胺、杂环氨基的酰胺、低级烷基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、杂环羰基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺、硝基及氰基。

[0169] 所谓“可具有取代基的低级环烷基羰基”、“可具有取代基的芳基羰基”、“可具有取

代基的杂环羰基”、“可具有取代基的低级环烷基”、“可具有取代基的芳基”、“可具有取代基的杂环基”、“可具有取代基的环烷基氧基”、“可具有取代基的芳氧基”、“可具有取代基的杂环氧基”、“可具有取代基的环烷基氨基”或“可具有取代基的芳基氨基”，是表示它们的低级环烷基部分、芳基部分及杂环部分可具有选自上述α组中的一个或多个取代基的“可具有取代基的低级环烷基羰基”、“可具有取代基的芳基羰基”、“可具有取代基的杂环羰基”、“可具有取代基的低级环烷基”、“可具有取代基的芳基”、“可具有取代基的杂环基”、“可具有取代基的环烷基氧基”、“可具有取代基的芳氧基”、“可具有取代基的杂环氧基”、“可具有取代基的环烷基氨基”或“可具有取代基的芳基氨基”。

[0170] 本发明中所谓“多个基团”，是表示在进行取代的部位处2个以上、且可取代的数量以下的个数的基团，各个基团可以相同也可以不同，优选其个数为2个或3个的情况。此外，氢原子、卤原子也包括在“基团”的概念中。

[0171] 本发明化合物中的“盐”只要是作为药物允许的盐，则没有特别限制。例如可举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐；与乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、亚甲基双羟萘酸(pamoic acid)、多聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等有机酸形成的盐；与溴代甲烷、碘甲烷等形成的季铵盐；与溴离子、氯离子、碘离子等卤素离子形成的盐；与锂、钠、钾等碱金属形成的盐；与钙、镁等碱土金属形成的盐；与铁、锌等形成的金属盐；与氨形成的盐；与三亚乙基二胺、2-氨基乙醇、2,2-亚氨基双(乙醇)、1-脱氧-1-(甲基氨基)-2-D-山梨醇、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇、普鲁卡因、N,N-双(苯基甲基)-1,2-乙二胺等有机胺形成的盐等。

[0172] 本发明化合物中存在几何异构体及/或光学异构体的情况下，这些异构体也包括在本发明的范围内。

[0173] 本发明化合物中存在质子互变异构的情况下，这些互变异构体(酮体、烯醇体)也包括在本发明中。

[0174] 本发明化合物中存在水合物及/或溶剂合物的情况下，这些水合物及/或溶剂合物也包括在本发明的范围内。

[0175] 本发明化合物中存在多结晶型及/或多结晶型组(多结晶型体系)的情况下，这些多结晶型体及/或多结晶型组(多结晶型体系)也包括在本发明中。此处，所谓多结晶型组(多结晶型体系)，是指晶型根据这些晶体的制造、结晶、保存等的条件及/或状态(需要说明的是，本状态中也包括制剂化后的状态)而发生各种变化时的各阶段中的晶型及/或其整体。

[0176] 本发明也包括通式(1)表示的化合物或其盐的制药学上允许的前药。制药学上允许的前药是具有可通过溶剂分解或在生理学条件下转变为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团，可举出例如Progress in Medicine、第5卷、2157-2161页、1995年或“药品的开发”(广川书店，1990年)第7卷分子设计163-198中记载的基团。

[0177] 此外，对于本发明化合物而言，也可以以该化合物自身来发挥作为前药的作用。

[0178] 本发明中所谓“药物组合物”，是指可作为药物进行利用的组合物。本发明的药物组合物可包含本发明化合物或其盐及作为药物所允许的添加剂(例如，赋形剂、粘合剂、崩

解剂、包衣剂、稳定剂、除味除臭剂(甜味料、酸味料、香料等)、等渗剂、缓冲剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、pH调节剂、镇痛剂),可根据需要使用必要量并进行制备。

[0179] 本发明中所谓“糖皮质激素受体激动剂”,是指通过与糖皮质激素受体结合从而具有激动作用的化合物。该激动作用可以是完全激动作用或部分激动作用,例如包括IL-6产生抑制作用、TNF α 产生抑制作用、IL-2产生抑制作用、IL-4产生抑制作用、MCP-1产生抑制作用。

[0180] 作为糖皮质激素受体相关的疾病,只要是可用糖皮质激素受体激动剂进行预防及/或治疗的疾病,则没有特别限制,通常,可以适用于能用糖皮质类固醇类进行预防及/或治疗的疾病。

[0181] 作为“糖皮质激素受体相关的疾病”,可举出例如慢性肾上腺皮质功能不全(原发性、继发性、下垂性、医源性)、急性肾上腺皮质功能不全(肾上腺危象)、肾上腺性腺综合症、亚急性甲状腺炎、甲状腺毒症(甲状腺(中毒性)危象)、与甲状腺疾病相伴的恶性突眼症、ACTH单独缺失症、先天性低血糖症等内分泌疾病;红斑狼疮(全身性及慢性圆板状)、全身性血管炎(包括大动脉炎综合症、结节性动脉外膜炎、多发性动脉炎、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis))、多发性肌炎(皮肤肌炎)、硬皮症等胶原病;肾病、肾病综合症等肾疾病;充血性心力衰竭等心脏疾病;支气管哮喘、哮喘性支气管炎(包括小儿哮喘性支气管炎)、由药剂或其他化学物质导致的过敏·中毒(包括药疹、中毒性皮病)、血清病等过敏性疾病;紫癜病(血小板减少性及血小板非减少性)、再生不良性贫血、白血病(包括急性白血病、慢性骨髓性白血病的急性转化、慢性淋巴性白血病、皮肤白血病)、溶血性贫血、粒细胞减少症等血液疾病;溃疡性大肠炎、局限性肠炎、重症消耗性疾病的全身状态的改善(包括癌末期、口炎性腹泻)等消化系统疾病;暴发性肝炎、胆汁淤积型急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化等肝疾病;结节病、弥漫性间质性肺炎(包括肺纤维症、放射线肺脏炎)等肺疾病;重症感染症;肺结核、结核性脑膜炎、结核性胸膜炎、结核性腹膜炎、结核性心包炎等结核性疾病;脑脊髓炎(包括脑炎、脊髓炎)、末梢神经炎(包括吉-巴综合症(Guillain-Barré syndrome))、肌强直症、重症肌无力症、多发性硬化症(包括视神经脊髓炎)、小舞蹈病、面神经麻痹、脊髓蛛网膜炎等神经疾病;恶性淋巴瘤(淋巴肉瘤症、网状细胞肉瘤症、霍奇金病(Hodgkin's disease)、皮肤网状细胞增多症、蕈样真菌病)及类似疾病(近缘疾病)、嗜酸性肉芽肿、乳癌的复发转移等恶性肿瘤;与抗恶性肿瘤剂(顺铂等)的施予相伴的消化系统症状(恶心·呕吐);对肾上腺摘除、肾上腺皮质功能不全患者的外科侵袭、侵袭后肺水肿、脏器·组织移植、蛇毒·昆虫毒(包括严重的虫叮)、原因不明的发热等外科疾病;输卵管整形术后的防止粘连等妇产科疾病;前列腺癌、阴茎异常勃起等泌尿系统疾病;湿疹·皮肤炎类(急性湿疹、亚急性湿疹、慢性湿疹、接触性皮炎、钱币状湿疹、自体致敏性皮肤炎、特应性皮肤炎、新生儿·幼儿·小儿湿疹、慢性单纯性苔癣、其他神经皮肤炎、脂溢性皮炎、进行性指掌角皮症、其他手指的皮肤炎、阴部或肛门湿疹、耳廓及外耳道的湿疹·皮肤炎、鼻前庭及鼻翼周边的湿疹·皮肤炎等)、痒疹类(包括婴儿苔癣、荨麻疹样苔藓、持久性荨麻疹)、荨麻疹、牛皮癣及类牛皮癣(普通牛皮癣(重症例)、关节症性牛皮癣、牛皮癣性红皮症、脓疱性牛皮癣、连续性肢端皮炎、疱疹状脓疱病、赖特综合症(Reiter's syndrome))、掌跖脓疱症、扁平苔藓、成人硬肿病、红斑症(多形渗出性红斑、结节性红斑)、过敏性紫癜(单纯型、风湿性型、亨诺克型)、韦-克病(Weber-Christian disease)、粘膜皮肤眼综合症(多形糜烂性红斑

(ectodermosis erosiva pluriorificialis)、史-约病(Stevens-Johnson syndrome)、皮肤口炎、富克斯综合症(fuchs's syndrome)、白塞病(Behcet's disease)、利普许次急性溃疡(Lipschutz' acute vulvae ulcer)、雷诺病、斑形脱发症、天疱疮类(寻常性天疱疮、落叶性天疱疮、Senear-Usher综合症、增殖型天疱疮)、杜林病疱疹样皮炎(包括类天疱疮、妊娠性疱疹)、遗传性大疱性表皮松解症、带状疱疹、红皮症(包括红糠疹)、面部播散粟粒状狼疮、过敏性血管炎及其相似症状(包括急性痘疮样苔藓状糠疹)、溃疡性慢性脓皮症、新生儿硬化病等皮肤病;急性·慢性中耳炎、渗出性中耳炎·耳管狭窄症、梅尼埃病及梅尼埃综合症、急性感觉神经性耳聋、血管运动(神经)性鼻炎、过敏性鼻炎、花粉症(枯草热)、进行性坏疽性鼻炎、咽炎·喉头水肿、耳鼻喉科领域的手术后的术后疗法、嗅觉障碍、急性·慢性(反复性)涎腺炎等耳鼻喉科疾病;顽固性口炎及舌炎等口腔外科疾病;风湿热(包括风湿性心炎)、风湿性多肌痛、强直性脊柱炎(类风湿性脊柱炎)等风湿性疾病,以及下述炎症性疾病等。

[0182] 本发明中所谓“炎症性疾病”只要是与炎症相伴的疾病,则没有特别限制。

[0183] 可举出例如炎症性的骨/关节疾病、眼炎症性疾病、哮喘、支气管炎、鼻炎、皮炎、炎症性肠病等,优选可举出炎症性的骨/关节疾病及/或眼炎症性疾病。

[0184] 此处,“炎症性的骨/关节疾病”只要是在关节部与炎症相伴的疾病,则没有特别限制,可举出例如类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎(包括斯蒂尔病)、骨关节炎、骨质疏松症、脊柱关节炎等,优选可举出类风湿关节炎及/或骨关节炎。

[0185] 此外,“眼炎症性疾病”只要是在眼部与炎症相伴的疾病,则没有特别限制,包括前眼部炎症性疾病及后眼部炎症性疾病。

[0186] 为前眼部炎症性疾病时,可举出例如角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症(以下也称为“干眼”)、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症、由眼组织移植排斥反应引起的炎症等,优选可举出角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症(干眼)、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、前眼部的手术后炎症,特别优选可举出角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼干燥综合症(干眼)、过敏性结膜炎。

[0187] 为后眼部炎症性疾病时,可举出老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、突发性黄斑前膜、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜色素变性、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由视网膜剥离或外伤(包括后眼部手术)引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、视神经炎等,优选可举出老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤(包括后眼部手术)引起的炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、视神经炎等视网膜疾病,特别优选可举出老年黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞。

[0188] 本发明中所谓“治疗剂”是指用于治疗疾病的药剂。此外,本发明中所谓“预防剂”是指用于预防疾病的药剂。

[0189] (A)作为本发明化合物中的优选例,可举出通式(1)表示的化合物或其盐中、各基团为以下所示的基团的化合物或其盐。

[0190] 下述化合物或其盐,

[0206] (C) 作为本发明化合物中的进一步优选的例子,可举出通式(1)表示的化合物或其盐中、各基团为以下所示的基团的化合物或其盐。

[0207] 下述化合物或其盐,通式(1)中,

[0208] (c1) R^1 表示氢原子、低级烷基或羧基的酯;

[0209] R^1 为低级烷基的情况下,该低级烷基可以具有选自卤原子、羟基、羧基、羧基的酯、羧基的酰胺及氰基中的一个或多个基团作为取代基;以及/或者

[0210] (c2) R^2 表示氢原子、低级烷基羰基、杂环羰基或磷酸基;

[0211] R^2 为低级烷基羰基的情况下,该低级烷基羰基可以具有选自羟基、氨基、低级烷基氨基及羧基中的一个或多个基团作为取代基。

[0212] 即,通式(1)表示的化合物中,由上述(c1)及(c2)的各组合构成的化合物或其盐。

[0213] (D) 作为本发明化合物中的更进一步优选的例子,可举出通式(1)表示的化合物或其盐、各基团为以下所示的基团的化合物或其盐。

[0214] 下述化合物或其盐,通式(1)中,

[0215] (d1) R^1 表示低级烷基;该低级烷基可以具有一个或多个羟基作为取代基;以及/或者

[0216] (d2) R^2 表示氢原子或低级烷基羰基;

[0217] R^2 为低级烷基羰基的情况下,该低级烷基羰基可以具有一个或多个低级烷基氨基作为取代基。

[0218] 即,通式(1)表示的化合物中,由上述(d1)及(d2)的各组合构成的化合物或其盐。

[0219] (E) 作为本发明化合物中的进一步更优选的例子,可举出通式(1)表示的化合物或其盐中、各基团为以下所示的基团的化合物或其盐。

[0220] 下述化合物或其盐,通式(1)中,

[0221] (e1) R^1 表示甲基或1-羟基乙基;以及/或者

[0222] (e2) R^2 表示氢原子或二甲基氨基甲基羰基。

[0223] 即,通式(1)表示的化合物中,由上述(e1)及(e2)的各组合构成的化合物或其盐。

[0224] (F) 作为本发明化合物中的特别优选的具体例,可举出下述的化合物或其盐。

[0225] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0226] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基-3,3,3-三氟丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0227] • (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0228] • (R)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0229] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0230] • (R)-7-[4-(2-乙氧基羰基-2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0231] • (S)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲

- 基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0232] • (R)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0233] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0234] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0235] • 7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0236] • (S)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0237] • (R)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0238] • (R)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0239] • (S)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0240] • 7-[4-(3-氟-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0241] • 7-[4-(3-乙氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0242] • 7-[4-(3-叔丁氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0243] • 7-[4-(3,3-二甲基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0244] • 7-[4-(3-羧基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0245] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吡咯烷基羰基)-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0246] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吗啉代)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0247] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-哌啶子基)羰基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0248] • (S)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0249] • 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[(2S)-[2S]-吡咯烷基羰基氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、
- [0250] • (R)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0251] • (S)-7-[4-(2-氨基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0252] • 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-甲基丁酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0253] • (S)-7-[4-[2-(3-羧基丙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0254] • (S)-7-[4-[2-(2,3-二羟基丙酰基)氧基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0255] • 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-羟基丙酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0256] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

[0257] • (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、

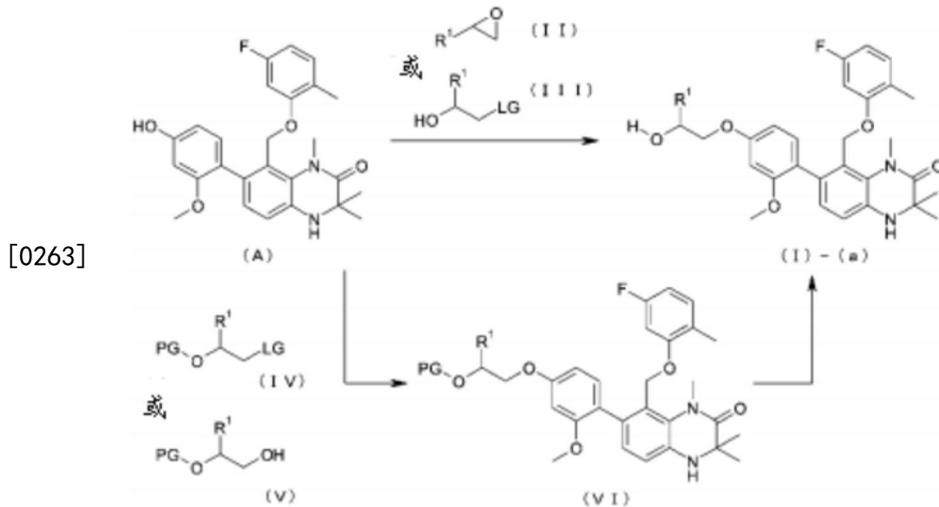
[0258] • (S)-7-[4-(3-氰基-2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0259] 本发明化合物的制造方法可以大致分为以下所示的方法,可以根据取代基的种类适当选择其方法。此外,关于各具体制造方法,在后文所述的实施例中的制造例项中详细地说明。需要说明的是,这些例示只是用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。下述合成途径中使用的“PG”表示保护基、“LG”表示离去基团。

[0260] 本发明化合物(I)-(a)(其是通式(1)中 R^2 为氢原子的化合物)可以按照合成途径1进行制造。即,在乙醇、N,N-二甲基甲酰胺(以下也称为“DMF”)等有机溶剂中,在碳酸钾、碳酸铯等碱存在下,使化合物(A)(参照上述专利文献2制备。)与化合物(II)或化合物(III)于0°C至120°C反应1小时至24小时,由此能够得到本发明化合物(I)-(a)。或者,在与上述同样的条件下使化合物(A)与化合物(IV)反应,或者在四氢呋喃(以下也称为“THF”)、二氯甲烷等有机溶剂中,在三丁基膦和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶的存在下,使化合物(A)与化合物(V)于0°C至80°C反应1小时至24小时,由此能够得到化合物(VI)。在羟基的通常的脱保护条件下(即,在甲醇等有机溶剂中,在酸或碱的存在下)或在接触氢化反应条件下等,使得到的化合物(VI)于0°C至100°C反应1小时至24小时,由此能够得到本发明化合物(I)-(a)。

[0261] 合成途径1

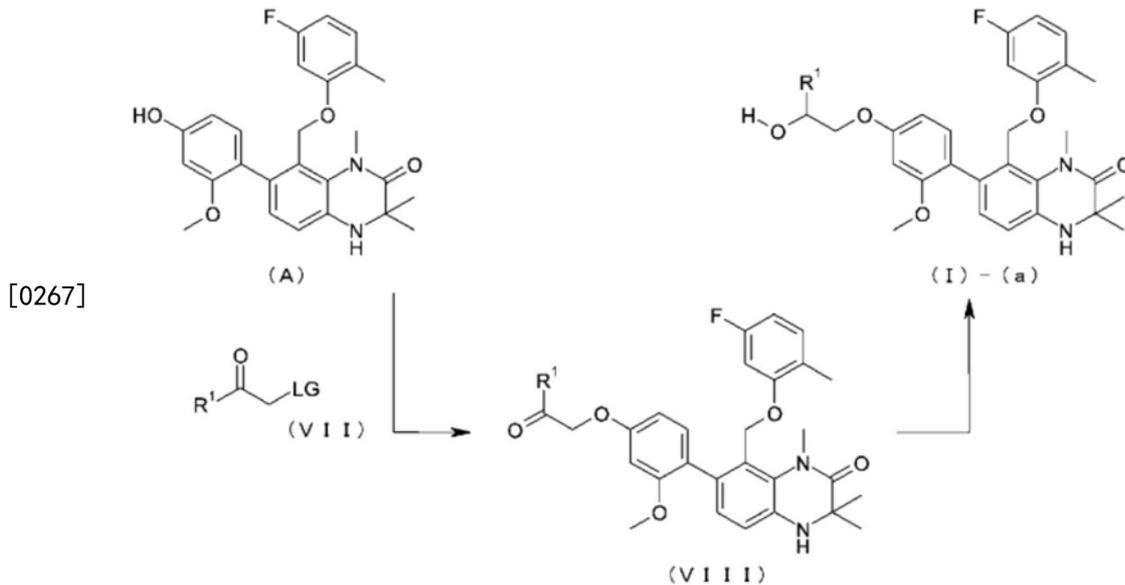
[0262] [化学式4]



[0264] 此外,本发明化合物(I)-(a) (其是通式(1)中 R^2 为氢原子的化合物)也可以按照合成途径2进行制造。即,在乙醇、DMF等有机溶剂中,在碳酸钾、碳酸铯等碱存在下,使化合物(A)与化合物(VII)于 0°C 至 120°C 反应1小时至24小时,由此能够得到化合物(VIII)。进而,在甲醇、二氯甲烷等有机溶剂中,使得到的化合物(VIII)与硼氢化钠、氢化铝锂等还原剂于 0°C 至 50°C 反应30分钟至24小时,由此能够得到本发明化合物(I)-(a)。

[0265] 合成途径2

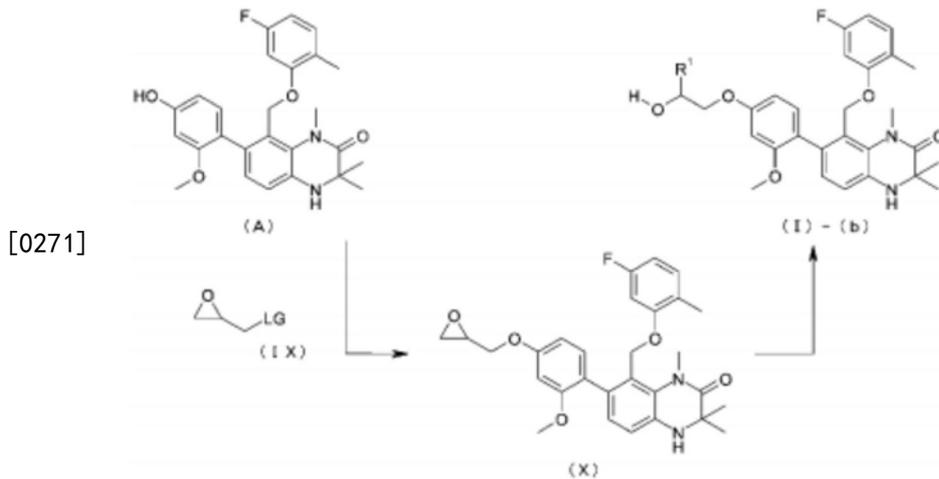
[0266] [化学式5]



[0268] 本发明化合物(I)-(b) (其是通式(1)中 R^1 为可具有取代基的低级烷基、 R^2 为氢原子的化合物)可以按照合成途径3进行制造。即,在乙醇、DMF等有机溶剂中,在碳酸钾、碳酸铯等碱存在下,使化合物(A)与化合物(IX)于 0°C 至 120°C 反应1小时至24小时,由此能够得到化合物(X)。进而,在DMF、二氯甲烷等有机溶剂中,使得到的化合物(X)与亲核试剂于 0°C 至 100°C 反应1小时至24小时,由此能够得到本发明化合物(I)-(b)。

[0269] 合成途径3

[0270] [化学式6]

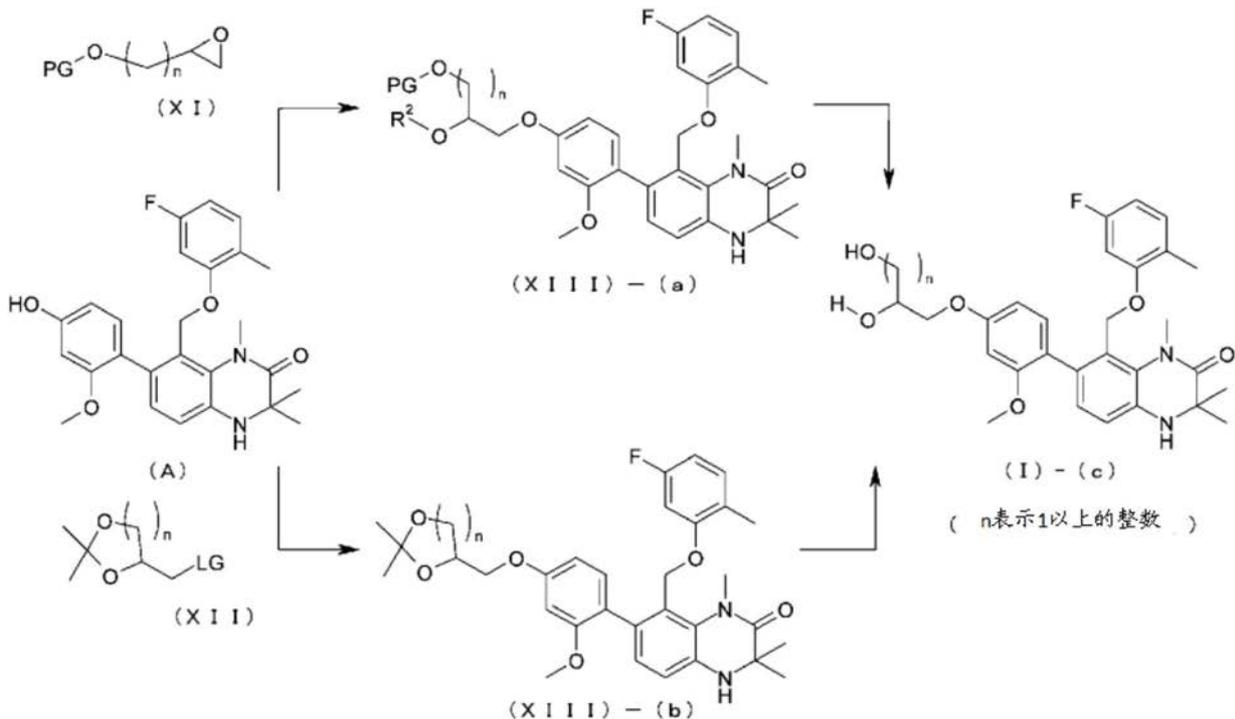


[0272] 本发明化合物(I)-(c) (其是通式(1)中R¹为具有羟基的低级烷基、R²为氢原子的化合物。另外,合成途径4中的n表示1以上的整数。)可以按照合成途径4进行制造。即,在乙醇、DMF等有机溶剂中,在碳酸钾、碳酸铯等碱存在下,使化合物(A)与化合物(XI)或化合物(XII)于0℃至120℃反应1小时至24小时,由此得到化合物(XIII)-(a)或化合物(XIII)-(b),将得到的化合物(XIII)-(a)或化合物(XIII)-(b)在羟基的通常的脱保护条件(即,在甲醇等有机溶剂中,在酸或碱的存在下)或接触氢化反应条件下等于0℃至100℃反应1小时至24小时,由此能够得到本发明化合物(I)-(c)。

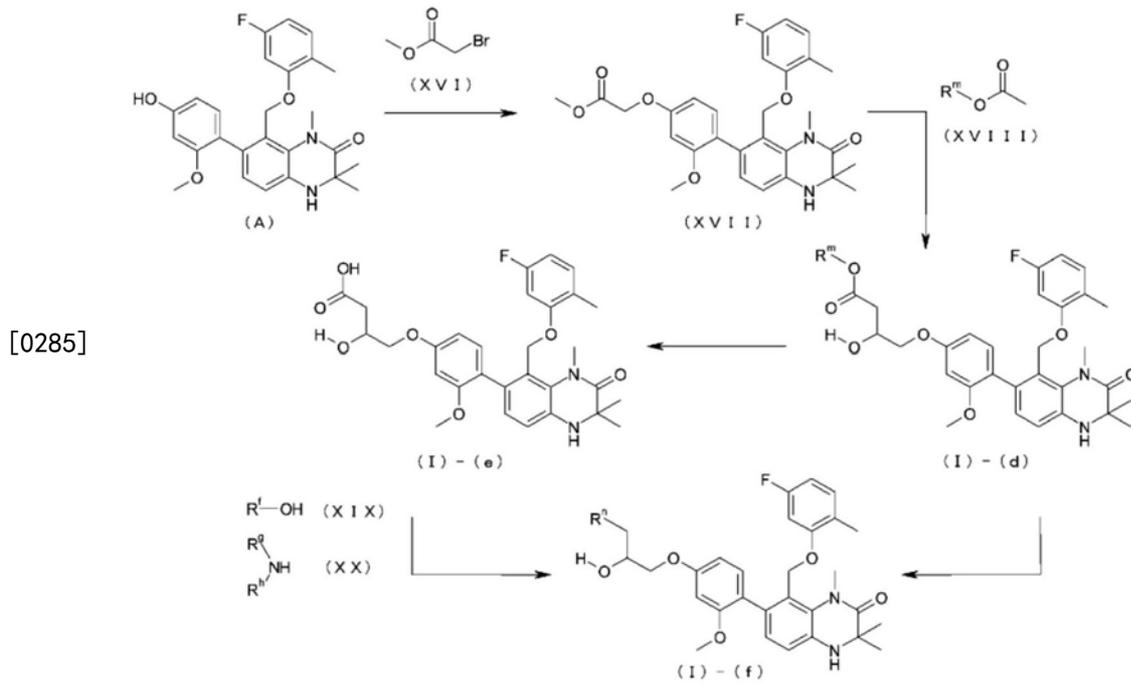
[0273] 合成途径4

[0274] [化学式7]

[0275]



[0276] 化合物(XI) (n表示1以上的整数)可以按照合成途径5进行制造。即,在二氯甲烷等有机溶剂中,在吡啶、2,6-二甲基吡啶等碱存在下,使化合物(XIV)与甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯于-40℃至室温反应30分钟至24小时,由此能够得到化合物(XV) (其是LG为甲磺酰基或



[0286] 本发明化合物 (I)-(g) (其是通式 (1) 中 R^2 为可具有取代基的低级烷基羰基、可具有取代基的低级环烷基羰基、可具有取代基的芳基羰基或可具有取代基的杂环羰基的化合物) 可以按照合成途径 7 进行制造。即, 在 THF、DMF 等有机溶剂中, 在 EDC、HATU 等缩合剂及 4-二甲基氨基吡啶、三乙胺等碱存在下, 使本发明化合物 (I)-(a) 与羧酸 (XXI) 于 0°C 至 80°C 反应 1 小时至 24 小时, 或者, 在 THF、吡啶等有机溶剂中, 在 4-二甲基氨基吡啶等碱存在下, 使本发明化合物 (I)-(a) 与酸酐 (XXII) 于 0°C 至 80°C 反应 1 小时至 24 小时, 由此能够得到本发明化合物 (I)-(g)。

[0287] 合成途径 7

[0288] [化学式 10]

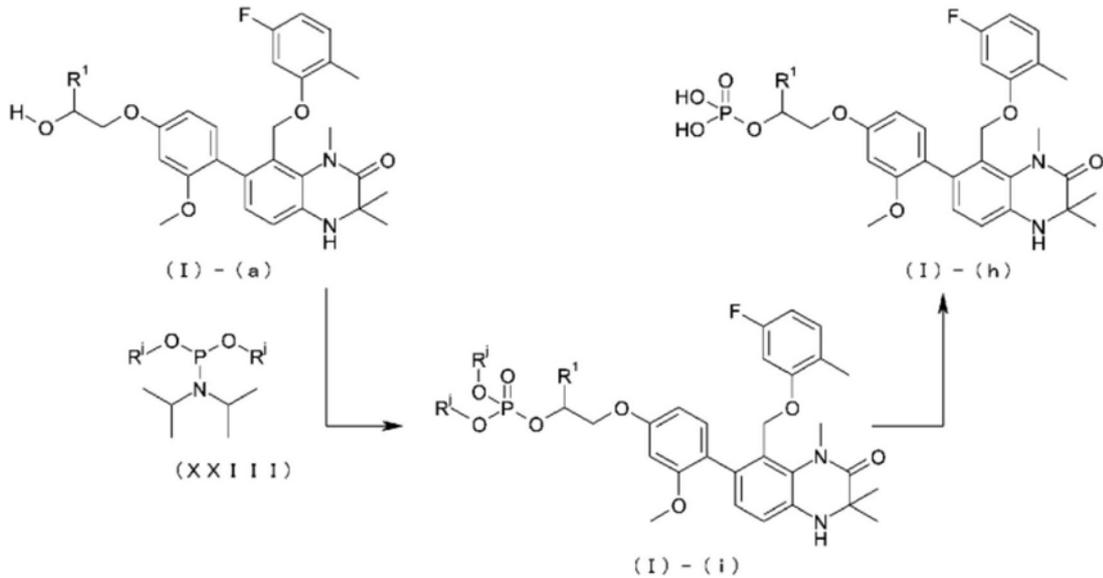
[0289]



[0290] 本发明化合物 (I)-(h) (其是通式 (1) 中 R^2 为磷酸基的化合物) 可以按照合成途径 8 进行制造。即, 在 DMF 等有机溶剂中, 在 1H-四唑及邻氯苯甲酸的存在下, 使本发明化合物 (I)-(a) 与二烷氧基 (二异丙基氨基) 膦 (XXIII) (R^j 表示低级烷基) 于 0°C 至 50°C 反应 10 分钟至 3 小时, 由此能够得到本发明化合物 (I)-(i) (其是通式 (1) 中 R^2 为磷酸基的酯 $-\text{PO}(\text{OR}^j)_2$ 的化合物)。进而, 在二氯甲烷等有机溶剂中, 使得到的本发明化合物 (I)-(i) 与三氟乙酸于 0°C 至 50°C 反应 10 分钟至 3 小时, 由此能够得到本发明化合物 (I)-(h)。

[0291] 合成途径 8

[0292] [化学式11]



[0294] 利用上述合成途径制造的本发明化合物也可以使用通用的技术而制成前述的盐、水合物或溶剂合物的形态。

[0295] 为了发现本发明化合物作为药物的有用性,实施了下述的药理试验。需要说明的是,对现有文献中已知的化合物也实施了同样的检测并与本发明化合物的试验结果进行了比较,由此确认到本发明化合物作为药物是特别有用的。

[0296] 使用糖皮质激素受体(以下也称为“GR”)竞争分析试剂盒,利用荧光偏振法实施了GR竞争分析。结果,本发明化合物显示出优异的GR结合活性。

[0297] 此外,对脂多糖(Lipopolysaccharide)(以下也称为“LPS”)刺激后的人角膜上皮细胞株中的IL-6产生抑制作用进行了研究。结果,本发明化合物显示出优异的IL-6产生抑制作用、即作为GR激动剂的作用。

[0298] 此外,对LPS刺激后的大鼠全血中的TNF α 产生抑制作用进行了研究。结果,本发明化合物显示出优异的TNF α 产生抑制作用、即作为GR激动剂的作用。

[0299] 此外,对抗CD3/CD28抗体刺激后的正常人CD4+T细胞中的IL-2产生抑制作用进行了研究。结果,本发明化合物显示出优异的IL-2产生抑制作用、即作为GR激动剂的作用。

[0300] 此外,对抗CD3/CD28抗体刺激后的正常人CD4+T细胞中的IL-4产生抑制作用进行了研究。结果,本发明化合物显示出优异的IL-4产生抑制作用、即作为GR激动剂的作用。

[0301] 此外,对LPS刺激后的人单核细胞中的MCP-1产生抑制作用进行了研究。结果,本发明化合物显示出优异的MCP-1产生抑制作用、即作为GR激动剂的作用。

[0302] 由上文可确认的是,本发明化合物具有多种细胞因子(即前述的IL-6、TNF α 、IL-2、IL-4及MCP-1)的产生抑制作用,因此,特别地,作为GR激动剂是有用的,作为类固醇类等GR激动剂被认为是有效的疾病、尤其是炎症性疾病(骨/关节疾病、眼炎症性疾病等)的预防或治疗剂是有用的。此外,本发明化合物即使与例如专利文献2中记载的已知化合物相比,也具有更多的细胞因子的产生抑制作用,因此作为GR激动剂是更加有用的。

[0303] 此外,为了对本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂的可能性进行评价,研究了大鼠的角叉菜胶诱发结膜炎模型中本发明化合物对水肿形成的抑制效果、兔的前房穿刺眼炎症模型中本发明化合物对房水中浸润细胞数的抑制效果、眼窝外泪腺摘除大鼠干眼

模型中本发明化合物对角膜障碍的治疗效果、及兔的卵清蛋白主动致敏过敏性结膜炎模型中本发明化合物对充血的抑制效果。结果,本发明化合物显示出水肿形成抑制效果、房水中浸润细胞数抑制效果、角膜障碍治疗效果及充血抑制效果。

[0304] 因此,确认了本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂、特别是作为角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症(干眼)、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症等、更优选角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼干燥综合症(干眼)、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、术后炎症等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0305] 此外,为了对本发明化合物作为后眼部炎症性疾病治疗剂的可能性进行评价,研究了兔的VEGF诱发视网膜血管通透性增加模型中本发明化合物对玻璃体内的荧光色素漏出量的抑制效果。结果,本发明化合物显示出视网膜血管通透性增加抑制作用。

[0306] 因此,确认了本发明化合物作为后眼部炎症性疾病治疗剂、特别是作为老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、新生血管性黄斑病变、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、由外伤引起的后眼部炎症或变性、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、视神经炎等、更优选老年黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0307] 此外,在实施上述药理试验的过程中,未观察到因施予本发明化合物而引起的严重副作用,确认了作为眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0308] 此外,对于上述药理实验的详细情况,在后文所述的实施例的“药理试验”项中也进行了更具体的说明。

[0309] 本发明化合物可以口服施予也可以非口服施予。作为施予形态,可举出口服施予、向眼的局部施予(滴眼施予、结膜囊内施予、玻璃体内施予、结膜下施予、特农氏囊下施予等)、静脉内施予、肌肉内施予、关节内施予、经鼻施予、吸入施予、经皮施予等。优选为非口服的施予形态,可举出向眼的局部施予(滴眼施予、结膜囊内施予、玻璃体内施予、结膜下施予、特农氏囊下施予等)、静脉内施予、肌肉内施予、关节内施予、经鼻施予、吸入施予、经皮施予等。特别优选为向眼的局部施予(滴眼施予、结膜囊内施予、玻璃体内施予、结膜下施予、特农氏囊下施予等)。

[0310] 作为本发明化合物的施予剂型,可举出片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、肠溶剂、注射剂、滴眼剂、栓剂、透皮吸收剂、软膏剂、气雾剂(包括吸入剂)等,这些剂型可以使用常用的技术而进行制剂化。作为用于向眼进行局部施予时的优选剂型,可举出:滴眼剂,特别是溶解型滴眼剂、混悬型滴眼剂、乳剂型滴眼剂或凝胶型滴眼剂等;眼软膏剂,特别是结膜囊内涂布剂或眼睑涂布剂等;或注射剂,特别是结膜下施予剂、特农氏囊施予剂或玻璃体内施予剂等。

[0311] 例如,片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等口服剂可根据需要使用必要量的下述物质来进行制备:乳糖、甘露糖醇、淀粉、结晶纤维素、轻质硅酸酐、碳酸钙、磷酸氢钙等赋形剂;硬脂酸、硬脂酸镁、滑石等润滑剂;淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等粘合剂;羧甲基纤维素、低取代度羟丙基甲基纤维素、柠檬酸钙等崩解剂;羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇(macrogol)、有机硅树脂等包衣剂;对羟基苯甲酸乙酯、苄醇等稳定剂;甜味料、酸味料、香料等除味除臭剂等。

[0312] 此外,注射剂、滴眼剂等非口服剂可根据需要使用必要量的下述物质来进行制备:氯化钠、浓甘油、丙二醇、聚乙二醇、氯化钾、山梨醇、甘露糖醇等等渗剂;磷酸钠、磷酸氢钠、乙酸钠、柠檬酸,冰乙酸、氨丁三醇等缓冲剂;聚山梨酸酯80、硬脂酸-40-聚炔氧基酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油60等表面活性剂;柠檬酸钠、低地酸钠等稳定剂;苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯、苜索氯铵、对羟基苯甲酸酯、苯甲酸钠、氯丁醇等防腐剂;盐酸、柠檬酸、磷酸、冰乙酸、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠等pH调节剂;苄醇等镇痛剂等。

[0313] 本发明化合物的施予量可以根据症状、年龄、剂型等适当地选择使用。例如,对于口服剂而言,通常可每1天1次或分成数次施予0.01~1000mg、优选1~100mg。此外,对于滴眼剂而言,通常可1次或分成数次施予浓度为0.0001%~10% (w/v)、优选0.01%~5% (w/v)的制剂。

[0314] 以下示出本发明化合物的制造例、药理试验及制剂例的结果。需要说明的是,这些例示用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0315] [制造例]

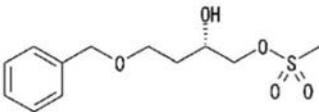
[0316] 参考例1

[0317] 甲磺酸(S)-4-苄氧基-2-羟基丁基酯(参考化合物1-1)

[0318] 向(S)-4-苄氧基-1,2-丁二醇(10.0g, 51.0mmol)与2,6-二甲基吡啶(59mL, 507mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中,于-20℃经30分钟滴加甲磺酰氯(4.1mL, 53.0mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液,于室温搅拌24小时。进而,于室温经30分钟滴加甲磺酰氯(1.3mL, 16.8mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液,搅拌1.5小时。用0.5N盐酸(200mL×4)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL×3)、饱和食盐水(100mL)将该混合物洗涤。用无水硫酸镁将有机层干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)将得到的残余物纯化,由此得到标题参考化合物(12.3g)(收率88%)。

[0319] [表1]

[0320]

参考化合物1-1	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
	δ 7.39-7.28 (5H, m), 4.53 (2H, s), 4.30-4.07 (3H, m), 3.80-3.62 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 3.05 (3H, s), 1.93-1.76 (2H, m)

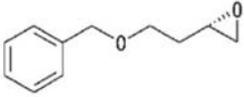
[0321] 参考例2

[0322] (S)-4-苄氧基-1,2-环氧丁烷(参考化合物2-1)

[0323] 于室温将甲磺酸(S)-4-苄氧基-2-羟基丁基酯(参考化合物1-1, 12.3g, 44.8mmol)、碳酸钾(12.3g, 89.0mmol)及甲醇(100mL)的混合物搅拌75分钟。在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入0.5N氢氧化钠(450mL)和乙酸乙酯(200mL)。将混合物分液,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取水层。合并有机层,用饱和食盐水(100mL)洗涤。用无水硫酸镁将有机层干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,由此得到标题参考化合物(8.0g)(定量的)。

[0324] [表2]

[0325]

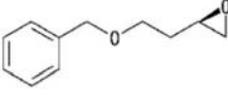
<p>参考化合物2-1</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.27 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.69-3.58 (2H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 5.1, 4.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz), 1.98-1.86 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m)
---	---

[0326] (R)-4-苄氧基-1,2-环氧丁烷(参考化合物2-2)

[0327] 在冰冷却下,向(R)-4-苄氧基-1,2-丁二醇(1.24g,6.3mmol)的吡啶(25mL)溶液中加入对甲苯磺酰氯(1.45g,7.6mmol),搅拌5小时,然后于室温搅拌一整夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释该混合物,并用1N盐酸(50mL,30mL)、饱和食盐水(50mL)洗涤。用无水硫酸镁将有机层干燥,并进行过滤,然后在减压下将滤液浓缩。将得到的残余物溶解于四氢呋喃(60mL)中,于室温加入氢化钠(0.38g,9.5mmol),于50°C搅拌一整夜。于室温放置冷却后,加入水(200mL)并用乙酸乙酯(200mL)进行萃取,用饱和食盐水(100mL)将有机层洗涤。用无水硫酸镁将有机层干燥,并进行过滤,然后在减压下将滤液浓缩。用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此得到标题参考化合物(0.99g)(收率89%)。

[0328] [表3]

[0329]

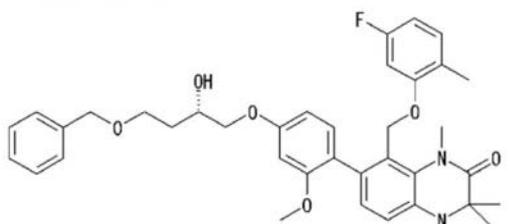
<p>参考化合物2-2</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.12-3.03 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 4.9, 4.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz), 1.98-1.87 (1H, m), 1.84-1.73 (1H, m)
---	---

[0330] 参考例3

[0331] (S)-7-[4-(4-苄氧基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物3-1)

[0332] 于60°C将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物A(参考上述专利文献2制备,以下同样),500mg,1.11mmol)、(S)-4-苄氧基-1,2-环氧丁烷(参考化合物2-1,500mg,2.81mmol)、碳酸钾(600mg,4.34mmol)及乙醇(5mL)的混合物搅拌7小时。向该混合物中加入水(30mL),然后用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。用饱和食盐水(30mL)将有机层洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题参考化合物(420mg)(收率60%)。

[0333] [表4]

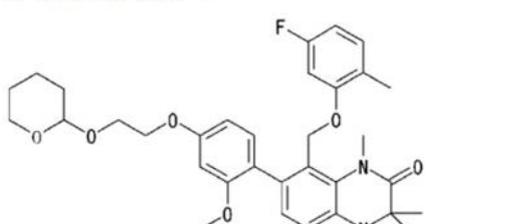
<p>[0334]</p>	<p>参考化合物3-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.39-7.28 (5H, m), 7.21 (1H, dd, <i>J</i> = 6.6, 2.2 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.61-6.54 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.56 (2H, s), 4.30-4.21 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.08 (1H, t, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.01 (3H, s), 1.99-1.92 (2H, m), 1.54-1.50 (1H, m), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
---------------	---	---

[0335] 参考例4

[0336] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(参考化合物4-1)

[0337] 于室温将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(化合物A,100mg,0.22mmol)、2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙醇(65μL,0.48mmol)、三正丁基膦(115μL,0.48mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(115mg,0.46mmol)的四氢呋喃(5mL)混悬液搅拌一整夜。用乙酸乙酯(30mL)稀释该混合物,用饱和食盐水(30mL×2)将有机层洗涤。用无水硫酸镁将该有机层干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以黄色油状物形式得到标题参考化合物(150mg)(定量的)。

[0338] [表5]

<p>[0339]</p>	<p>参考化合物4-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.59 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.85 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.26-4.18 (2H, m), 4.14-4.05 (1H, m), 3.98-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.79-3.63 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.84-2.79 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.91-1.48 (6H, m), 1.28 (3H, s), 0.89 (3H, s)</p>
---------------	---	--

[0340] 参考例5

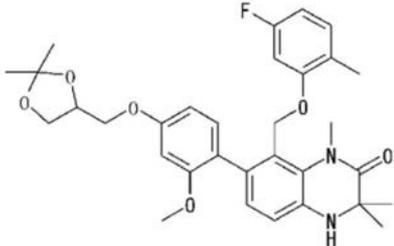
[0341] 7-[4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(参考化合物5-1)

[0342] 于80℃将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(化合物A,600mg,1.3mmol)、对甲苯磺酸(2,2-二甲基-1,3-

二氧杂环戊烷-4-基)甲基酯(572mg, 2.0mmol)、碳酸铯(868mg, 2.7mmol)及N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)的混合物搅拌一整夜。于室温放置冷却后,向该混合物中加入水(150mL),并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用饱和食盐水(150mL)将有机层洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题参考化合物(710mg)(收率95%)。

[0343] [表6]

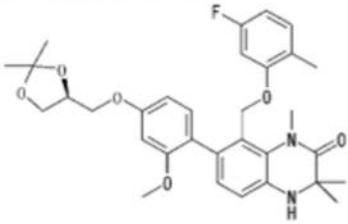
[0344]

<p>参考化合物5-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.63-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz), 4.11 (1H, dd, <i>J</i> = 9.5, 5.6 Hz), 4.01 (1H, dd, <i>J</i> = 9.5, 5.9 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 5.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

[0345] 按照参考化合物5-1的制造方法,使用化合物A及市售化合物,由此得到参考化合物5-2~5-6。

[0346] (R)-7-[4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(参考化合物5-2)

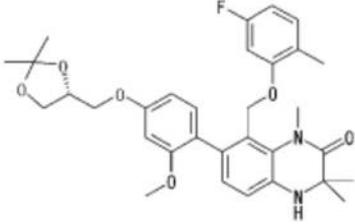
[0347] [表7]

<p>参考化合物5-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.3 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i> = 8.7, 6.5 Hz), 4.11 (1H, dd, <i>J</i> = 9.4, 5.7 Hz), 4.01 (1H, dd, <i>J</i> = 9.4, 5.7 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 5.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

[0349] (S)-7-[4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮(参考化合物5-3)

[0350] [表8]

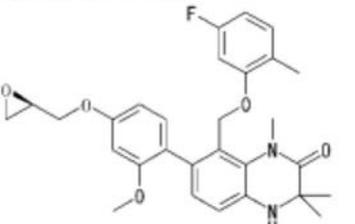
[0351]

<p>参考化合物5-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.93-6.85 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.63-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.20 (1H, dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 4.01 (1H, dd, <i>J</i> = 9.4, 5.7 Hz), 3.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 5.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

[0352] (R)-7-[4-(2,3-环氧丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物5-4)

[0353] [表9]

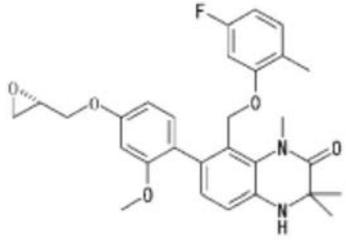
[0354]

<p>参考化合物5-4</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.65-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.30 (1H, dd, <i>J</i> = 11.1, 3.0 Hz), 4.06-3.97 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.94 (1H, t, <i>J</i> = 4.5 Hz), 2.83-2.76 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0355] (S)-7-[4-(2,3-环氧丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物5-5)

[0356] [表10]

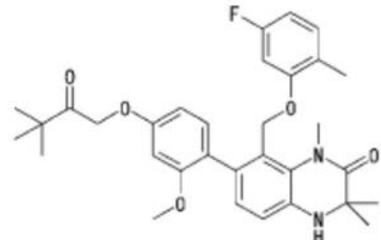
[0357]

<p>参考化合物5-5</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.3, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.30 (1H, dd, <i>J</i> = 11.1, 3.0 Hz), 4.07-3.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.43-3.35 (1H, m), 2.94 (1H, t, <i>J</i> = 4.5 Hz), 2.84-2.76 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0358] 7-[4-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物5-6)

[0359] [表11]

[0360]

<p>参考化合物5-6</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.47 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.5, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.93 (2H, s), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.28 (12H, s), 0.89 (3H, s)</p>
---	--

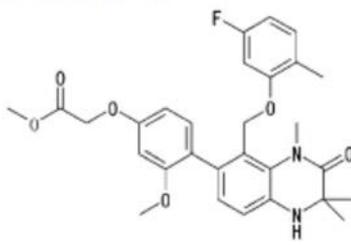
[0361] 参考例6

[0362] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(甲氧基羰基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物6-1)

[0363] 于100℃将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物A, 2.0g, 4.4mmol)、溴乙酸甲酯(0.64mL, 6.8mmol)、碳酸钾(0.95g, 6.9mmol)及无水乙腈(45mL)的混合物加热回流一整夜。于室温放置冷却后,向该混合物中加入水(100mL),并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用饱和食盐水(100mL)将有机层洗涤,然后在减压下浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以浅橙色无定形物形式得到标题参考化合物(2.4g)(定量的)。

[0364] [表12]

[0365]

参考化合物 6-1	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆)
	δ 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.78 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.48 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.22 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.86 (2H, s), 4.82 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.32 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)

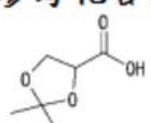
[0366] 参考例7

[0367] 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸(参考化合物7-1)

[0368] 在冰冷却下,向2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸(1.0g,7.6mmol)、氢氧化钾(1.0g,15mmol)的水(50mL)溶液中,滴加高锰酸钾(1.8g,11.3mmol)的水(30mL)溶液,并搅拌2小时。使用硅藻土将该混合物过滤,在减压下将滤液浓缩。向得到的滤液中加入饱和硫酸氢钾水溶液直至pH为4。用乙酸乙酯(200mL×2)将该混合物萃取,用无水硫酸钠干燥有机层,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,由此以无色油状物形式得到标题参考化合物(0.33g)(收率30%)。

[0369] [表13]

[0370]

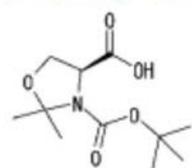
参考化合物 7-1	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃)
	δ 4.62 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J = 8.9, 7.6$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.42 (3H, s)

[0371] 按照参考化合物7-1的制造方法,使用市售化合物,由此得到参考化合物7-2。

[0372] (S)-(-)-N-叔丁基羰基-2,2-二甲基-1,3-二噁唑烷-4-甲酸(参考化合物7-2)

[0373] [表14]

[0374]

参考化合物 7-2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
	δ 4.54-4.04 (3H, m), 1.52 (12H, s), 1.43 (3H, s)

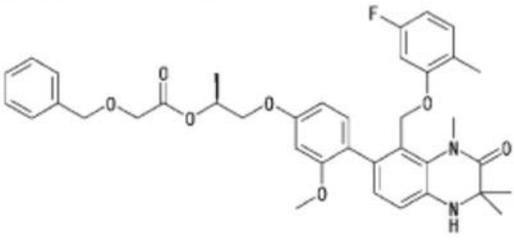
[0375] 参考例8

[0376] (S)-7-[4-(2-苄氧基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物8-1)

[0377] 于室温将(S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-1,60mg,0.12mmol)、苄氧基乙酸(4mg,0.24mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(45mg,0.24mmol)、4-

二甲基氨基吡啶 (2.9mg, 0.024mmol) 及无水二氯甲烷 (3.0mL) 的混合物搅拌一整夜。向该混合物中加入水 (10mL), 并用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取。用饱和食盐水 (10mL) 将有机层洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 并进行过滤。在减压下将滤液浓缩, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 将得到的残余物纯化, 由此以白色固体形式得到标题参考化合物 (62mg) (收率81%)。

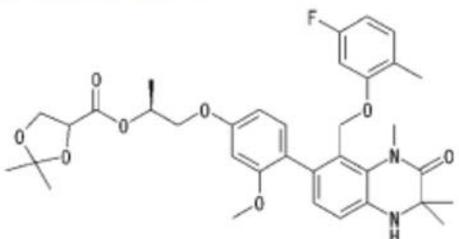
[0378] [表15]

[0379]	<p>参考化合物8-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.41-7.27 (5H, m), 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.60-6.53 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.5 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.47-5.37 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.65 (2H, s), 4.17-4.01 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.43 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--------	---	--

[0380] 按照参考化合物8-1的制造方法, 使用化合物1-1、参考化合物7-1及7-2, 由此得到参考化合物8-2及8-3。

[0381] (S)-7-[4-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基羰基氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (参考化合物8-2)

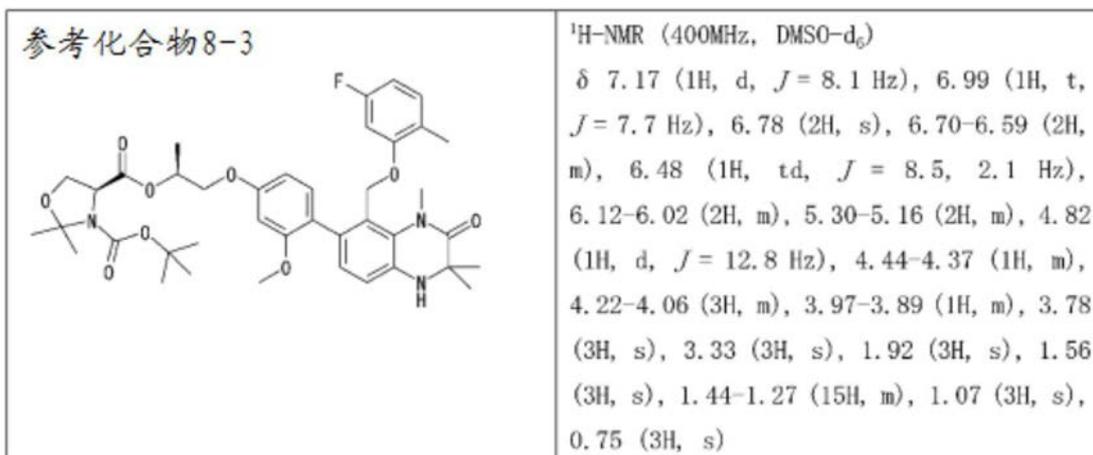
[0382] [表16]

[0383]	<p>参考化合物8-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 1.5 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.60-6.52 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.04 (1H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 5.44-5.35 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 4.17-4.03 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.52 (3H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 1.43 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.40 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--------	---	---

[0384] (S)-7-[4-[2-(N-叔丁氧基羰基-2,2-二甲基-1,3-二噁唑烷-4-基羰基氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (参考化合物8-3)

[0385] [表17]

[0386]



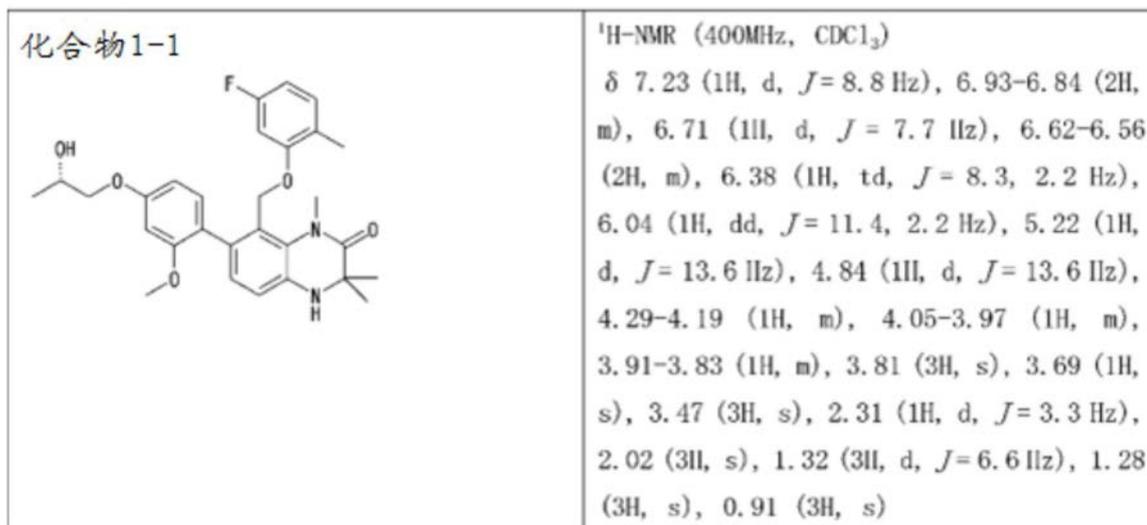
[0387] 实施例1

[0388] (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-1)

[0389] 向2个200mL容积的耐压反应管中分别装入8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物A,7.5g,16.7mmol)、无水乙醇(113mL)、碳酸钾(11.5g,83.2mmol)及(S)-(-)-环氧丙烷(5.8mL,82.9mmol)并密封,于100℃搅拌一晚。放置冷却后,将2个反应液合并,在减压下浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯(150mL),用水(150mL×2次)、饱和食盐水(150mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,然后向残余物中加入2-丙醇(90mL),于室温搅拌一整夜。滤取析出的固体,用2-丙醇(7.5mL)进行洗涤。于60℃将固体减压干燥,由此以白色固体形式得到标题化合物(11.5g)(收率68%)。

[0390] [表18]

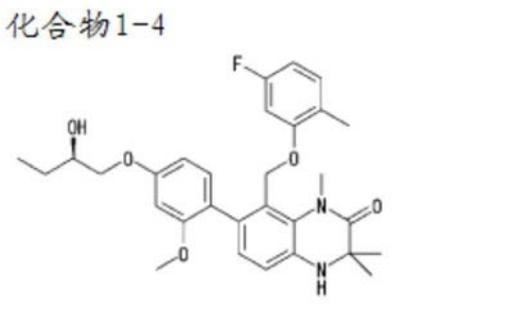
[0391]



[0392] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基-3,3,3-三氟丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-2)

[0393] 于50℃将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物A,100mg,0.22mmol)、3-溴-1,1,1-三氟甲基-2-丙醇(46.0μL,0.44mmol)、碳酸铯(145mg,0.44mmol)及N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)的混合物搅拌

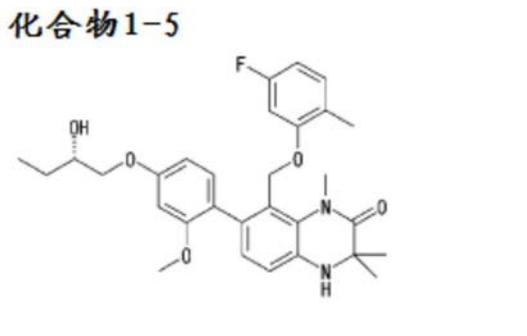
[0402]

<p>化合物1-4</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93-6.85 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, $J = 8.3, 2.5$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 4.01-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.25 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.01 (3H, s), 1.72-1.60 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (3H, s)
---	---

[0403] (S)-8-(5-(2-(1-羟基丙基)氧基)-2-甲氧基苯基)-7-[4-(2-(S)-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-5)

[0404] [表22]

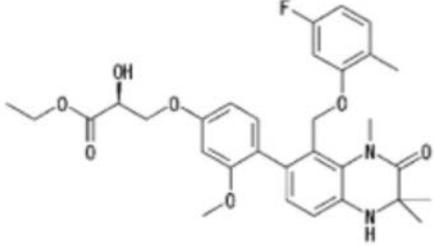
[0405]

<p>化合物1-5</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.02-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.25 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.01 (3H, s), 1.71-1.60 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (3H, s)
--	---

[0406] (R)-7-[4-(2-(1-羟基乙基)氧基)-2-甲氧基苯基]-8-(5-(2-(R)-羟基丙基)氧基)-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-6)

[0407] [表23]

[0408]

<p>化合物 1-6</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.62-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 4.38-4.26 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (s, 1H), 3.46 (3H, s), 3.20 (1H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.21 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 0.90 (3H, s)</p>
---	--

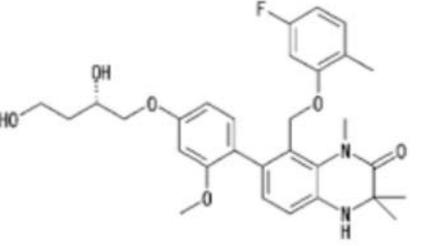
[0409] 实施例2

[0410] (S)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物2-1)

[0411] 向(S)-7-[4-(4-苄氧基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物3-1, 254mg, 0.405mmol)的甲醇(6mL)溶液中加入钯碳(50mg),在氢气氛下于室温搅拌一整夜。将该混合物过滤,在减压下将滤液浓缩。用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(213mg)(收率98%)。

[0412] [表24]

[0413]

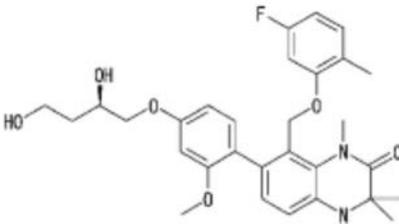
<p>化合物 2-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.37-4.25 (1H, m), 4.08-3.90 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.88 (1H, s), 2.23 (1H, t, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.01 (3H, s), 1.93-1.81 (2H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0414] (R)-7-[4-(2,4-二羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物2-2)

[0415] 于70℃将8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物A, 451mg, 1.0mmol)、(R)-4-苄氧基-1,2-环氧丁烷(参考化合物2-2, 267mg, 1.5mmol)、碳酸铯(828mg, 2.5mmol)及N,N-二甲基甲酰胺(4.5mL)的混合物搅拌一整夜。于室温放置冷却后,向该混合物中加入水(100mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取。用饱和氯化铵水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)将有机层洗涤,然后用无

水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化。将得到的中间体((R)-7-[4-(4-苄氧基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)溶解于甲醇(5.0mL)中,加入钯碳(30mg),在氢气氛下于室温搅拌一整夜。将该混合物与甲醇(30mL)一同用硅藻土进行过滤。在减压下将该滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(341mg)(收率63%)。

[0416] [表25]

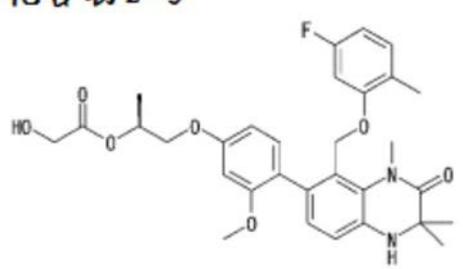
[0417]	<p>化合物 2-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.36-4.26 (1H, m), 4.08-3.90 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.89 (1H, s), 2.24 (1H, t, <i>J</i> = 4.9 Hz), 2.01 (3H, s), 1.94-1.84 (2H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--------	---	--

[0418] 按照化合物2-1的制造方法,使用参考化合物8-1,由此得到化合物2-3。

[0419] (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物2-3)

[0420] [表26]

[0421]

<p>化合物 2-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.59-6.54 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 2.4 Hz), 5.48-5.38 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.20 (2H, s), 4.14-4.04 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.38 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.44 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.29 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	---

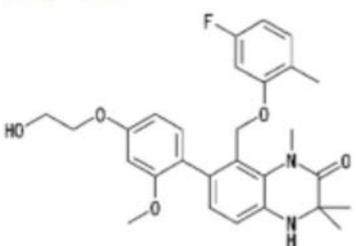
[0422] 实施例3

[0423] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物3-1)

[0424] 向8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物4-1,130mg,0.22mmol)的四氢吡喃-甲醇混合溶液(1:1,4.0mL)中加入1N盐酸(2.0mL),于室温搅拌一整夜。用乙酸乙

酯 (20mL) 将该混合物稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 将有机层洗涤。用无水硫酸镁将该有机层干燥, 并进行过滤。在减压下将滤液浓缩, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 将得到的残余物纯化, 由此以无色油状物形式得到标题化合物 (72mg) (收率 65%)。

[0425] [表27]

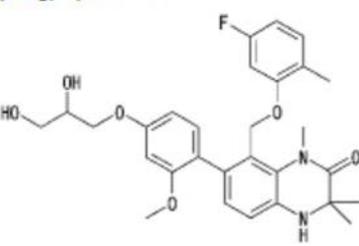
[0426]	<p>化合物 3-1</p> 	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.64-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.21-4.12 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.47 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)
--------	---	---

[0427] 实施例4

[0428] 7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (化合物4-1)

[0429] 在冰冷却下, 向7-[4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (参考化合物5-1, 685mg, 1.2mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中, 加入三氟乙酸 (4.0mL), 于室温搅拌3小时。向该混合物中添加水 (1.0mL), 进而于室温搅拌1小时。在减压下将该混合物浓缩, 用乙酸乙酯 (150mL) 将得到的残余物稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)、饱和食盐水 (100mL) 将有机层洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并进行过滤。在减压下将滤液浓缩, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 将得到的残余物纯化, 由此以白色无定形物形式得到标题化合物 (556mg) (收率 88%)。

[0430] [表28]

[0431]	<p>化合物 4-1</p> 	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.63-6.57 (2H, m), 6.39 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.20-4.08 (3H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.58 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.98 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)
--------	---	---

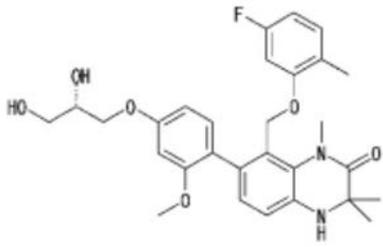
[0432] 按照化合物4-1的制造方法, 使用参考化合物5-1及5-2, 由此得到化合物4-2及4-3。

[0433] (S)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲

基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物4-2)

[0434] [表29]

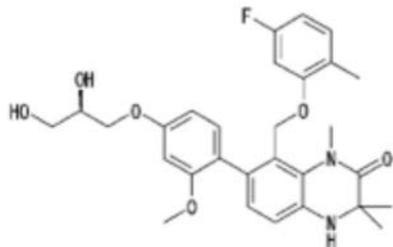
[0435]

<p>化合物4-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.64-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.20-4.06 (3H, m), 3.93-3.74 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.56 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.02 (3H, s), 1.96 (1H, t, <i>J</i> = 5.9 Hz), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)</p>
--	--

[0436] (R)-7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物4-3)

[0437] [表30]

[0438]

<p>化合物4-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.94-6.86 (2H, m), 6.73-6.55 (3H, m), 6.39 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz), 6.03 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 2.2 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.20-4.08 (3H, m), 3.92-3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.47 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.96 (3H, s)</p>
---	---

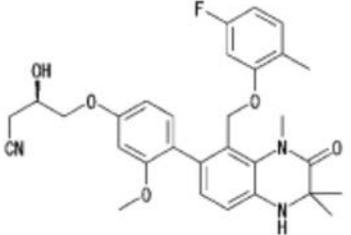
[0439] 实施例5

[0440] (R)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物5-1)

[0441] 于室温将(R)-7-[4-(2,3-环氧丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物5-4,235mg,0.46mmol)、氰化钾(66mg,1.0mmol)、水(0.90mL)及N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)的混合物搅拌一整夜。向该混合物中加入饱和食盐水(30mL),用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。用饱和食盐水(40mL)将有机层洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(208mg)(收率87%)。

[0442] [表31]

[0443]

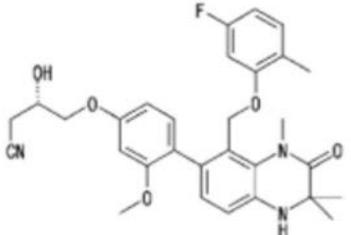
化合物 5-1	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
	δ 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.43-4.34 (1H, m), 4.19-4.08 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.87-2.71 (2H, m), 2.64 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, s)

[0444] 按照化合物5-1的制造方法,使用参考化合物5-5及市售化合物,由此得到化合物5-2。

[0445] (S)-7-[4-(3-氰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物5-2)

[0446] [表32]

[0447]

化合物 5-2	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
	δ 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.61-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.43-4.31 (1H, m), 4.20-4.07 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.86-2.72 (2H, m), 2.70 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, s)

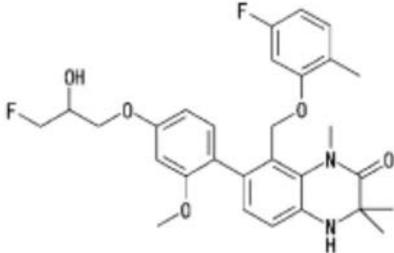
[0448] 实施例6

[0449] 7-[4-(3-氟-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物6-1)

[0450] 在冰冷却下,向7-[4-(2,3-二羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物4-1,200mg,0.38mmol)的二氯甲烷(4.0mL)溶液中加入三氟化N,N-二乙氨基硫(76 μ L,0.58mmol),并搅拌3小时。使用硅胶将该混合物过滤,并用乙酸乙酯(20mL \times 3)洗涤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(22mg)(收率11%)。

[0451] [表33]

[0452]

<p>化合物 6-1</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J=11.3, 2.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.74-4.63 (1H, m), 4.62-4.51 (1H, m), 4.36-4.23 (1H, m), 4.19-4.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 2.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.92 (3H, s)
---	---

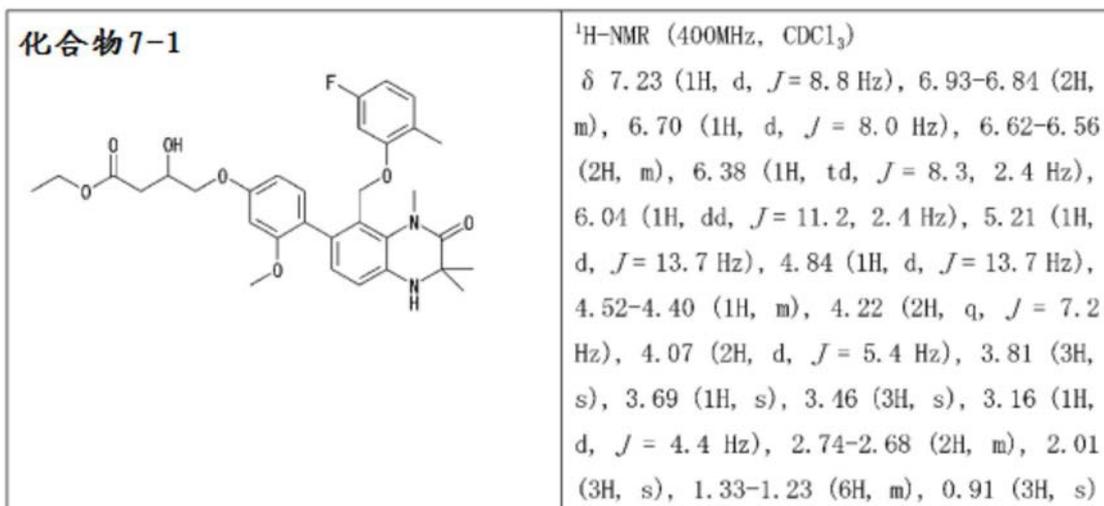
[0453] 实施例7

[0454] 7-[4-(3-乙氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物7-1)

[0455] 在氩气气氛下,在冰冷却下,向无水四氢呋喃(8.0mL)和N,N-二异丙基胺(0.95mL, 6.8mmol)的混合液中加入1.6M正丁基锂的己烷溶液(4.2mL, 6.7mmol),搅拌30分钟。将该混合物冷却至 -78°C ,添加乙酸乙酯(0.66mL, 6.8mmol),并搅拌1小时。经5分钟向该混合物中滴加8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(甲氧基羰基甲基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物6-1, 2.4g, 4.6mmol)的无水四氢呋喃(8mL)溶液。伴随温度上升的同时将该混合物搅拌2.5小时,于 -16°C 添加1N盐酸(15mL)。向该混合物中加入水(50mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取。用饱和氯化铵水溶液(50mL)、饱和食盐水(50mL)洗涤有机层。用无水硫酸镁将该有机层干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,将得到的中间体(7-[4-(3-乙氧基羰基-2-氧代丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)溶解于四氢呋喃(25mL)中。在冰冷却下,向该溶液中加入硼氢化钠(0.35g, 9.3mmol),并搅拌15分钟。向该混合物中加入水(50mL)、1N盐酸(15mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取。用饱和氯化铵水溶液(50mL)、饱和食盐水(50mL)洗涤有机层。在减压下将该有机层浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(1.4g)(收率54%)。

[0456] [表34]

[0457]

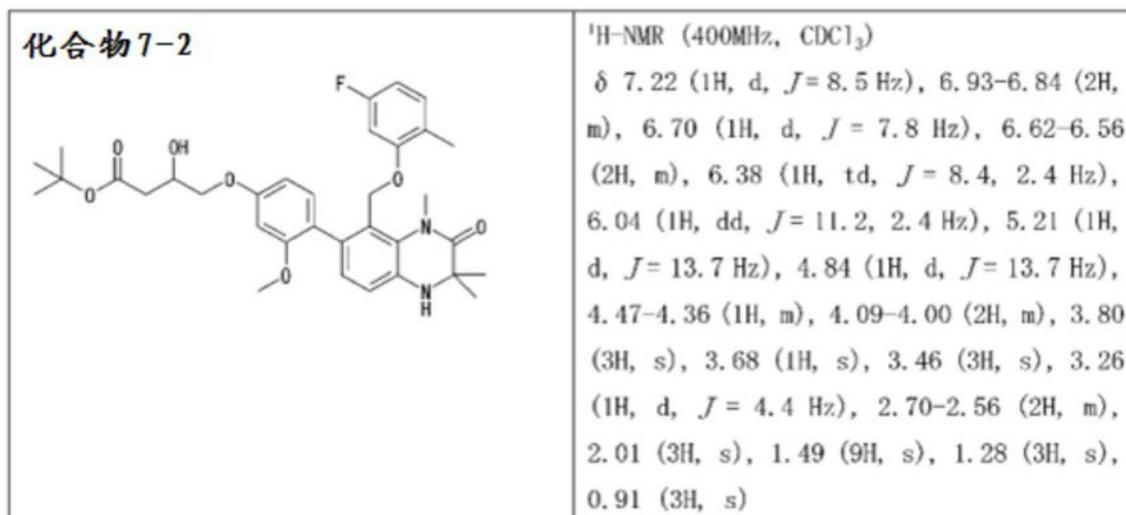


[0458] 按照化合物7-1的制造方法,使用参考化合物6-1及市售化合物,由此得到化合物7-2。

[0459] 7-[4-(3-叔丁氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物7-2)

[0460] [表35]

[0461]



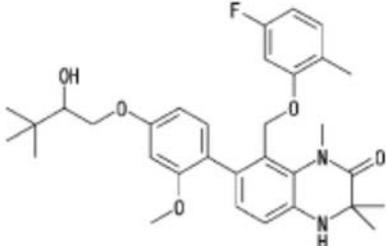
[0462] 实施例8

[0463] 7-[4-(3,3-二甲基-2-羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物8-1)

[0464] 在冰冷却下,向7-[4-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物5-6,55mg,0.10mmol)的甲醇(1.0mL)溶液中加入硼氢化钠(9.0mg,0.24mmol),并搅拌1小时。向该混合物中加入1N盐酸(20mL),用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。合并有机层,并用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,由此以粉色无定形物形式得到标题化合物(51mg)(收率92%)。

[0465] [表36]

[0466]

<p>化合物 8-1</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 6.38 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.05 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.22-4.14 (1H, m), 3.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.77-3.64 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.37 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

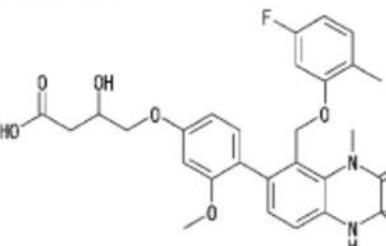
[0467] 实施例9

[0468] 7-[4-(3-羧基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物9-1)

[0469] 于50°C将7-[4-(3-乙氧基羰基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物7-1, 1.9g, 3.3mmol)、4N氢氧化钠水溶液(10mL)及甲醇(15mL)的混合物搅拌一整夜。于室温放置冷却后,向该混合物中加入1N盐酸(45mL)。滤取析出的固体,用水(50mL)洗涤。在减压下于40°C将得到的固体干燥4小时,由此以红褐色固体形式得到标题化合物(1.6g)(收率88%)。

[0470] [表37]

[0471]

<p>化合物 9-1</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>δ 12.19 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.81-6.73 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.48 (1H, td, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.12-6.00 (2H, m), 5.31-5.13 (2H, m), 4.83 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.27-4.16 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.62-2.34 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

[0472] 实施例10

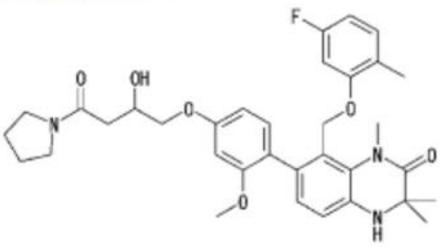
[0473] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吡咯烷基羰基)-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物10-1)

[0474] 于室温将7-[4-(3-羧基-2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物9-1, 110mg, 0.20mmol)、1-羟基苯并三唑(48mg, 0.31mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(59mg,

0.31mmol)、吡咯烷(33 μ L,0.40mmol)、N-甲基吗啉(88 μ L,0.80mmol)及N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)的混合物搅拌一整夜。向该混合物中加入饱和食盐水(10mL),并用乙酸乙酯(10mL \times 2)萃取。用饱和食盐水(20mL)将有机层洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)将得到的残余物纯化,由此以淡褐色无定形物形式得到标题化合物(24mg)(收率20%)。

[0475] [表38]

[0476]

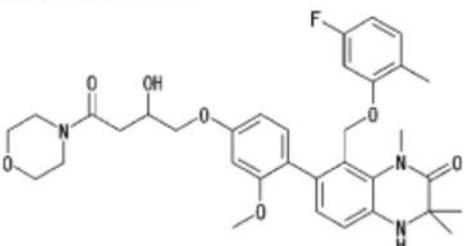
<p>化合物10-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.66 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.52-4.40 (1H, m), 4.17-4.01 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.55-3.41 (7H, m), 2.75-2.54 (2H, m), 2.06-1.81 (7H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0477] 按照化合物10-1的制造方法,使用化合物9-1及市售化合物,由此得到化合物10-2及10-3。

[0478] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-吗啉代)羧基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物10-2)

[0479] [表39]

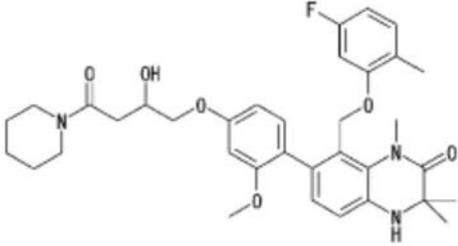
[0480]

<p>化合物10-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64-6.56 (2H, m), 6.39 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.55-4.42 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.18-4.01 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.75-3.59 (7H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.79-2.59 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
---	--

[0481] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[3-(N-哌啶子基)羧基-2-羟基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物10-3)

[0482] [表40]

[0483]

<p>化合物 10-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.94-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.65-6.57 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.54 (1H, d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 4.51-4.39 (1H, m), 4.18-4.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72-3.50 (3H, m), 3.49-3.38 (5H, m), 2.80-2.56 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.73-1.47 (6H, m), 1.28 (3H, s), 0.91 (3H, s)</p>
--	---

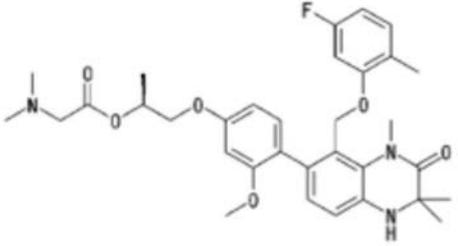
[0484] 实施例11

[0485] (S)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物11-1)

[0486] 将(S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-1, 509mg, 1.00mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(207mg, 2.01mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(388mg, 2.02mmol)及4-二甲基氨基吡啶(10.6mg, 0.087mmol)加入至N,N-二甲基甲酰胺-二氯甲烷混合液(1:1, 12mL)中,于50℃搅拌6小时。放置冷却后,用乙酸乙酯(100mL)稀释该混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、饱和氯化铵水溶液(50mL)及饱和食盐水(50mL)进行洗涤。在减压下将有机层浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色无定形物形式得到标题化合物(205mg)(收率35%)。

[0487] [表41]

[0488]

<p>化合物 11-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.71-6.62 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.08 (2H, m), 5.31-5.16 (2H, m), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.15-4.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.16 (2H, s), 2.23 (6H, s), 1.92 (3H, s), 1.31 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
--	--

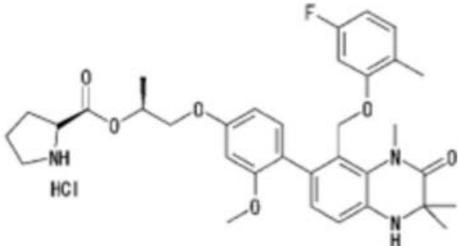
[0489] 8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-[(2S)-[(2S)-吡咯烷基羰基氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸盐(化合物11-2)

[0490] 于室温将(S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-1, 306mg, 0.60mmol)、N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸(258mg, 1.2mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

(234mg, 1.2mmol)、4-二甲基氨基吡啶(9.9mg, 0.081mmol)及二氯甲烷(6.0mL)的混合物搅拌一整夜。在减压下将该混合物浓缩,用乙酸乙酯(50mL)稀释得到的残余物,用水(50mL)洗涤。在减压下将有机层浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化。向得到的中间体(7-[4-[(2S)-[(S)-N-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基羰基氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)中添加4N盐酸-1,4-二氧杂环己烷溶液(8.0mL),于室温搅拌一整夜。在减压下将该混合物浓缩,向得到的残余物中加入乙醚(10mL)及乙酸乙酯(10mL)。滤取析出的固体,用乙酸乙酯(10mL)洗涤。在减压下于40℃将得到的固体干燥3.5小时,由此以白色固体形式得到标题化合物(284mg)(收率74%)。

[0491] [表42]

[0492]

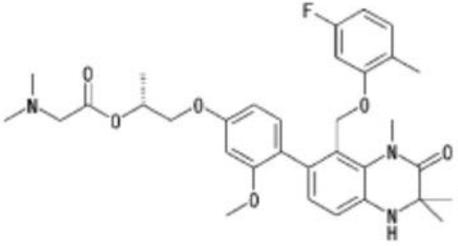
<p>化合物 11-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 9.92 (1H, s), 8.96 (1H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.78 (2H, s), 6.70-6.63 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.19-6.00 (2H, m), 5.40-5.29 (1H, m), 5.23 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.82 (1H, d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.48-4.10 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.29-3.12 (2H, m), 2.01-1.82 (5H, m), 1.38 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
--	---

[0493] 按照化合物11-1或11-2的制造方法,使用化合物1-1及市售化合物,由此得到化合物11-3~11-5。

[0494] (R)-7-[4-[2-(N,N-二甲基氨基乙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物11-3)

[0495] [表43]

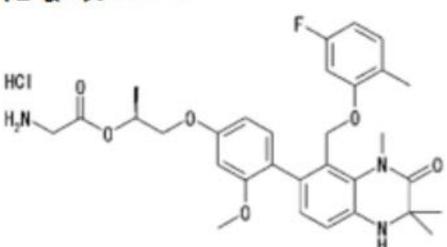
[0496]

<p>化合物 11-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, s), 6.71-6.61 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.28-5.17 (2H, m), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.18-4.08 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.15 (2H, s), 2.23 (6H, s), 1.92 (3H, s), 1.31 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
--	---

[0497] (S)-7-[4-(2-氨基乙酰氧基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸盐(化合物11-4)

[0498] [表44]

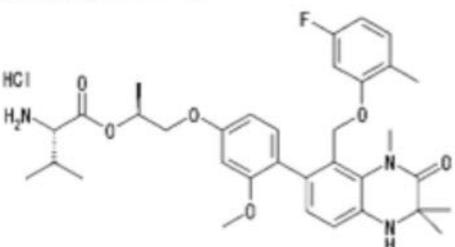
[0499]

<p>化合物11-4</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 8.33 (3H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.71-6.63 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.17-6.01 (2H, m), 5.36-5.27 (1H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz), 4.81 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz), 4.22-4.11 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.37 (3H, d, <i>J</i> = 6.3 Hz), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
---	--

[0500] 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-甲基丁酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸盐 (化合物11-5)

[0501] [表45]

[0502]

<p>化合物11-5</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 8.46 (3H, s), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.78 (2H, s), 6.68-6.59 (2H, m), 6.49 (1H, td, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz), 6.18-6.01 (2H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.81 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.29-4.20 (1H, m), 4.19-4.09 (1H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.23-2.10 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.36 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.07 (3H, s), 1.02-0.92 (6H, m), 0.75 (3H, s)</p>
--	---

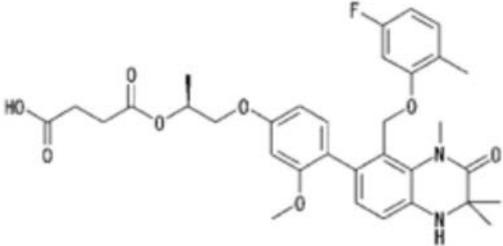
[0503] 实施例12

[0504] (S)-7-[4-[2-(3-羧基丙酰氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (化合物12-1)

[0505] 于室温将(S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (化合物1-1, 52mg, 0.10mmol)、琥珀酸酐 (16mg, 0.16mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (催化量) 及吡啶 (0.5mL) 的混合物搅拌一整夜。补加琥珀酸酐 (65mg, 0.65mmol), 进一步搅拌一整夜。用乙酸乙酯 (10mL) 稀释该混合物, 用1N盐酸 (15mL × 2)、饱和食盐水 (5mL) 将有机层洗涤。用无水硫酸镁将该有机层干燥, 并进行过滤。在减压下将滤液浓缩, 由此以白色无定形物形式得到标题化合物 (58mg) (定量的)。

[0506] [表46]

[0507]

<p>化合物 12-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.92-6.84 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.61-6.55 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.04 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 5.37-5.29 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.16-3.99 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.46 (3H, s), 2.76-2.61 (4H, m), 2.01 (3H, s), 1.40 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.28 (3H, s), 0.90 (3H, s)</p>
--	--

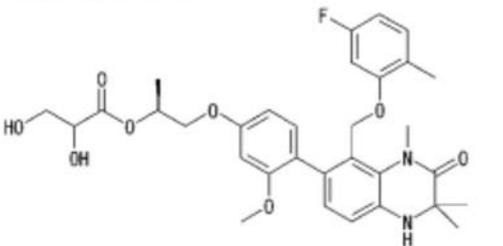
[0508] 实施例13

[0509] (S)-7-[4-[2-(2,3-二羟基丙酰基)氧基丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物13-1)

[0510] 于50℃将(S)-7-[4-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基羰基氧基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(参考化合物8-2,70mg,0.11mmol)、2N盐酸(1.0mL)及甲醇(4.0mL)的混合物搅拌1小时。于室温放置冷却后,在减压下将该混合物浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化,由此以白色固体形式得到标题化合物(35mg)(收率54%)

[0511] [表47]

[0512]

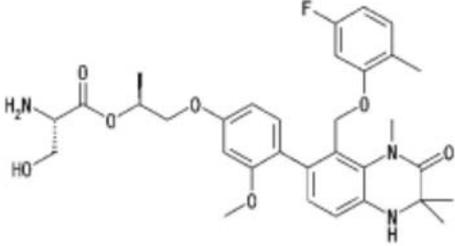
<p>化合物 13-1</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)</p> <p>δ 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93-6.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.61-6.53 (2H, m), 6.38 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.08-6.00 (1H, m), 5.50-5.38 (1H, m), 5.21 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.9 Hz), 4.34-4.27 (1H, m), 4.15-4.06 (2H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 3.69 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.10 (1H, dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz), 2.01 (3H, s), 1.45 (3H, dd, <i>J</i> = 6.5, 1.6 Hz), 1.28 (3H, s), 1.21 (1H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz), 0.91 (3H, s)</p>
--	--

[0513] 按照化合物13-1的制造方法,使用参考化合物8-3,由此得到化合物13-2。

[0514] 7-[4-[(2S)-[(2S)-氨基-3-羟基丙酰氧基]丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物13-2)

[0515] [表48]

[0516]

<p>化合物13-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, s), 6.71-6.62 (2H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz), 6.12-6.04 (2H, m), 5.27-5.12 (2H, m), 4.88-4.74 (2H, m), 4.11 (2H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 3.79 (3H, s), 3.56-3.49 (2H, m), 3.30 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.75 (2H, s), 1.32 (3H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.06 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

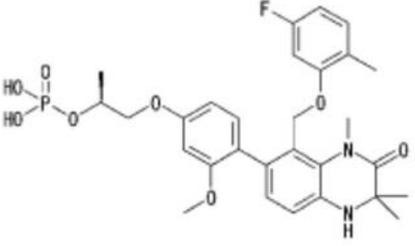
[0517] 实施例14

[0518] (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物14-1)

[0519] 在冰冷却下,向(S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物1-1,100mg,0.20mmol)、1H-四唑(62mg,0.89mmol)、二叔丁氧基(二异丙基氨基)膦(0.19mL,0.60mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中,滴加间氯过氧苯甲酸(41mg,0.24mmol)的二氯甲烷(3.0mL)溶液,搅拌1小时。向该混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)及水(50mL),用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并该有机层,用饱和食盐水(50mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,并进行过滤。在减压下将滤液浓缩,用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)将得到的残余物纯化。用无水二氯甲烷(1mL)将得到的中间体((S)-7-[4-[2-(二叔丁基膦酰基羟基)丙基]氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)溶解。在冰冷却下,向该溶液中加入三氟乙酸(1mL),于室温搅拌30分钟。在减压下将该混合物浓缩,向得到的残余物中加入己烷-乙醚(1:1,2mL)。滤取析出的固体,用己烷-乙醚(1:1,5mL)洗涤。将得到的固体干燥,由此以白色固体形式得到标题化合物(49mg)(收率42%)。

[0520] [表49]

[0521]

<p>化合物14-1</p> 	<p>¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.77 (2H, dd, <i>J</i> = 10.2, 8.2 Hz), 6.70 (1H, s), 6.65 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.11-6.04 (2H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.83 (1H, d, <i>J</i> = 13.7 Hz), 4.61-4.51 (1H, m), 4.13-4.02 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.36 (3H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.07 (3H, s), 0.74 (3H, s)</p>
---	---

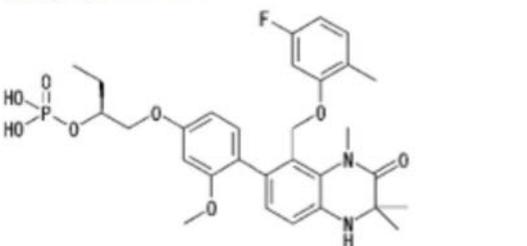
[0522] 按照化合物14-1的制造方法,使用化合物1-5、5-2及市售化合物,由此得到化合物

14-2及14-3。

[0523] (S)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-[4-(2-膦酰基羟基丁基)氧基-2-甲氧基苯基]-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物14-2)

[0524] [表50]

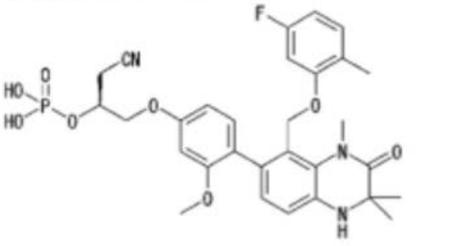
[0525]

<p>化合物 14-2</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.77 (2H, dd, <i>J</i> = 9.2, 8.3 Hz), 6.71 (1H, s), 6.66 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz), 6.12-6.03 (2H, m), 5.23 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.84 (1H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 4.42-4.30 (1H, m), 4.19-4.07 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.84-1.65 (2H, m), 1.07 (3H, s), 0.96 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 0.74 (3H, s)</p>
--	---

[0526] (S)-7-[4-(3-氰基-2-膦酰基羟基丙基)氧基-2-甲氧基苯基]-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(化合物14-3)

[0527] [表51]

[0528]

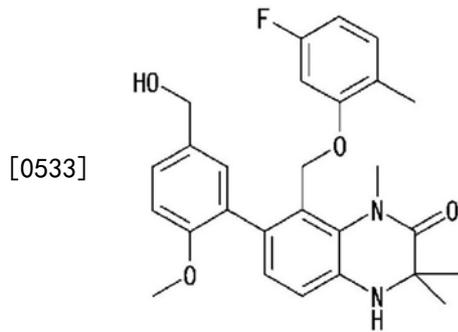
<p>化合物 14-3</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)</p> <p>δ 7.22-7.12 (1H, m), 7.02-6.93 (1H, m), 6.81-6.65 (4H, m), 6.48 (1H, td, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz), 6.13-6.03 (2H, m), 5.22 (1H, d, <i>J</i> = 13.4 Hz), 4.91-4.59 (2H, m), 4.29-4.17 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.08-3.03 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.75 (3H, s)</p>
--	---

[0529] [药理试验]

[0530] 在实施药理试验方面,作为与本发明化合物的效果的比较,参考上述的专利文献2(日本特开2008-74829号公报)制备了对照化合物B、对照化合物C、对照化合物D、对照化合物E及对照化合物F,并将它们用于试验。

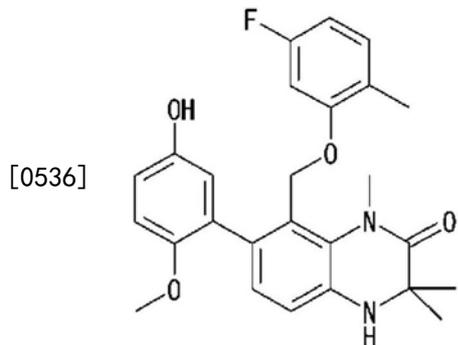
[0531] 对照化合物B为具有以下结构的8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(5-羟基甲基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0532] [化学式12]



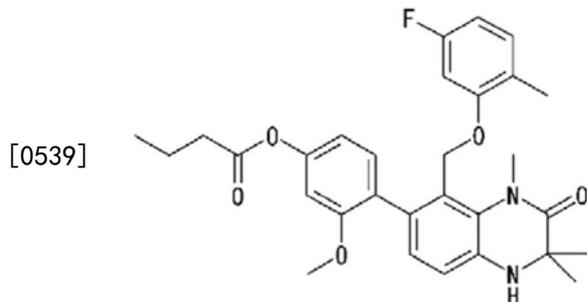
[0534] 对照化合物C为具有以下结构的8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(5-羟基-2-甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0535] [化学式13]



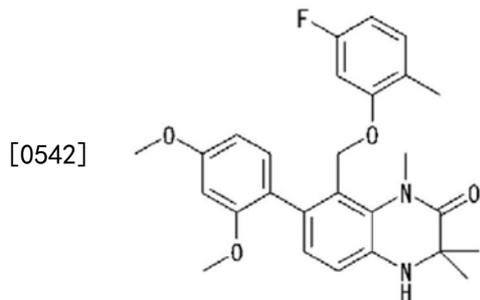
[0537] 对照化合物D为具有以下结构的7-(4-丁酰基氧基-2-甲氧基苯基)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0538] [化学式14]



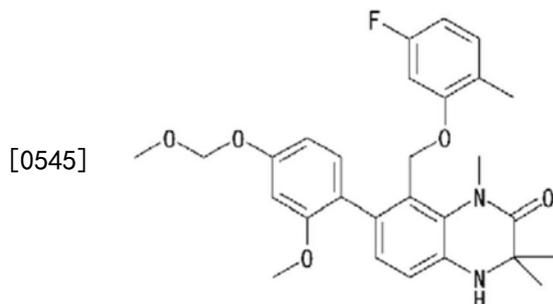
[0540] 对照化合物E为具有以下结构的7-(2,4-二甲氧基苯基)-8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0541] [化学式15]



[0543] 对照化合物F为具有以下结构的8-(5-氟-2-甲基苯氧基甲基)-7-(2-甲氧基-4-甲氧基甲氧基苯基)-1,3,3-三甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0544] [化学式16]



[0546] [药理试验]

[0547] 1. GR结合活性评价试验

[0548] 为了评价本发明化合物对GR的结合活性,利用荧光偏振法实施了GR受体竞争分析。分析中使用GR竞争分析试剂盒 (Invitrogen公司制, Cat No. P2816), 按照该试剂盒中附带的操作说明进行。以下记载其具体的方法。

[0549] (试剂的制备)

[0550] GR筛选缓冲液: 制备10mM磷酸钾 (pH7.4)、20mM钼酸钠 (Na_2MoO_4)、0.1mM乙二胺四乙酸 (EDTA)、5mM二硫苏糖醇 (DTT)、0.1mM稳定化肽及2%二甲基亚砷的缓冲液。

[0551] 4×GS1溶液: 用GR筛选缓冲液将作为荧光糖皮质激素配体的Fluormone™ GS1稀释, 制备4nM的溶液。

[0552] 4×GR溶液: 用GR筛选缓冲液将重组人GR (Recombinant Human GR) 稀释, 制备16nM的溶液。

[0553] (受试化合物溶液及地塞米松 (以下也称为“DEX”) 溶液的制备)

[0554] 将受试化合物溶解于二甲基亚砷中后, 用GR筛选缓冲液稀释该溶液, 制备20μM的受试化合物溶液。此外, 将DEX同样地进行溶解, 制备浓度为200μM的DEX溶液, 用GR筛选缓冲液稀释该溶液, 制备2mM的DEX溶液。DEX用作阳性对照。

[0555] (试验方法及测定方法)

[0556] 1) 向384孔板中以10μL/孔的方式添加受试化合物溶液。

[0557] 2) 以5μL/孔的方式分别添加4×GS1溶液及4×GR溶液。

[0558] 3) 以10μL/孔的方式添加GR筛选缓冲液来代替受试化合物溶液, 将其作为阴性对照。

[0559] 4) 以10μL/孔的方式添加2mM的DEX来代替受试化合物溶液, 将其作为阳性对照。

[0560] 5) 在暗处且于室温培养2小时, 测定荧光偏振光。

[0561] (GR结合率的计算)

[0562] GR结合率(%) 利用下式计算。

[0563]
$$\text{GR结合率}(\%) = 100 \times \{1 - (\text{各受试化合物溶液的荧光偏振光} - \text{阳性对照溶液的荧光偏振光平均值}) / (\text{阴性对照溶液的荧光偏振光平均值} - \text{阳性对照溶液的荧光偏振光平均值})\}$$

[0564] (试验结果及讨论)

[0565] 将使用化合物1-1、化合物1-3、化合物1-4、化合物1-6、化合物2-1、化合物2-2、化合物3-1、化合物4-1、化合物4-2、化合物4-3、化合物5-1、化合物5-2、化合物7-1、化合物7-

2、化合物9-1、化合物10-1、化合物10-2、化合物10-3、化合物11-1、化合物11-5、化合物14-1、对照化合物B、对照化合物C、对照化合物D、对照化合物E及对照化合物F作为受试化合物时的GR结合率(%)示于表I。

[0566] 根据GR结合活性评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的GR结合活性。

[0567] (表I)

[0568] [表52]

[0569]

受试化合物	GR结合率(%)	受试化合物	GR结合率(%)
化合物1-1	>99	化合物7-2	>99
化合物1-3	95	化合物9-1	>99
化合物1-4	>99	化合物10-1	94
化合物1-6	87	化合物10-2	>99
化合物2-1	>99	化合物10-3	>99
化合物2-2	91	化合物11-1	99
化合物3-1	>99	化合物11-5	>99
化合物4-1	>99	化合物14-1	>99
化合物4-2	>99	对照化合物B	>99
化合物4-3	88	对照化合物C	>99
化合物5-1	88	对照化合物D	98
化合物5-2	>99	对照化合物E	98
化合物7-1	>99	对照化合物F	94

[0570] 2. IL-6产生抑制作用评价试验

[0571] 为了评价本化合物作为GR激动剂的作用,研究了LPS刺激后的人角膜上皮细胞株中的IL-6产生抑制作用。IL-6产生量的测定采用HTRF法(Cisbio Bioassays公司制,Cat No. 621L6PEB),按照附带的操作说明进行。以下记载其具体方法。

[0572] (试剂的制备)

[0573] LPS制备液:将LPS溶解于PBS(-)后,用培养液进行稀释,制备浓度为1 μ g/mL的LPS溶液。

[0574] (受试化合物溶液及DEX溶液的制备)

[0575] 将受试化合物溶解于二甲基亚砷中后,用10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基将该溶液稀释,制备100 μ M的受试化合物溶液。计算IC₅₀值时,用含有1%二甲基亚砷的10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基将100 μ M溶液稀释,分别制备10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M及0.01 μ M的受试化合物溶液。此外,将DEX同样地进行溶解,制备浓度为100 μ M的DEX溶液,测定DEX的IL-6产生抑制率,用于Efficacy(%DEX)的计算。

[0576] (使用的细胞及培养方法)

[0577] 使用的细胞:人角膜上皮细胞株(HCE-T)(理化学研究所)

[0578] 培养方法:

[0579] 1)将增殖至亚会合(subconfluent)状态的HCE-T用PBS(-)洗涤,通过胰蛋白酶-EDTA处理将细胞剥离。

[0580] 2) 添加SHEM培养基(supplemented hormone epithelial medium:含有15%FBS、5 μg/mL胰岛素、10ng/mL人EGF、40μg/mL庆大霉素的DMEM/Ham's F12),使胰蛋白酶失活。

[0581] 3) 回收上述混悬液,以1000rpm离心5分钟后,得到细胞沉淀。

[0582] 4) 将细胞沉淀混悬于SHEM培养基中,接种至培养瓶后,在CO₂培养箱(温度:37℃,CO₂浓度:5%)内进行培养。利用本方法,将接着进行了传代培养的细胞用于试验。

[0583] (试验方法及测定方法)

[0584] 1) 回收经传代培养的HCE-T,将细胞以 2.0×10^4 个细胞/0.1mL/孔的方式接种于96孔平底培养板。

[0585] 2) 培养一夜后,除去培养基,以80μL/孔的方式添加10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基。

[0586] 3) 以10μL/孔的方式添加各受试化合物溶液。

[0587] 4) 以10μL/孔的方式添加LPS溶液。

[0588] 5) 以10μL/孔的方式添加含有1%二甲基亚砷的10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基来代替各受试化合物溶液,并添加10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基来代替LPS溶液,将其作为阴性对照。

[0589] 6) 以10μL/孔的方式添加含有1%二甲基亚砷的10%FBS-DMEM/Ham's F12培养基来代替各受试化合物溶液,将其作为阳性对照。

[0590] 7) 4小时的培养结束后,回收上清液,使用HTRF human IL-6Kit测定游离于上清液中的IL-6量。

[0591] 8) 按照以下算式计算IL-6产生抑制率。

[0592] (IL-6产生抑制率的计算)

[0593] IL-6产生抑制率(%)利用下式计算。

[0594]
$$\text{IL-6产生抑制率}(\%) = 100 \times \{1 - (\text{各受试化合物溶液的IL-6产生量} - \text{阴性对照组的IL-6产生量平均值}) / (\text{阳性对照组的IL-6产生量平均值} - \text{阴性对照组的IL-6产生量平均值})\}(\%)$$

[0595] 进而,计算将DEX处置组作为100时的IL-6产生抑制率(Efficacy(%DEX))。

[0596]
$$\text{Efficacy}(\% \text{DEX}) = 100 \times \{(\text{各受试化合物溶液的IL-6产生抑制率的平均值}) / (\text{DEX处置组IL-6产生抑制率的平均值})\}(\%)$$

[0597] 此外,按照通常方法计算IC₅₀。计算中使用IDBS XLfit4。

[0598] (试验结果及讨论)

[0599] 将使用化合物1-1、化合物1-4、化合物1-6、化合物2-1、化合物5-1、化合物5-2、化合物7-2、化合物11-4、化合物11-5、对照化合物B、对照化合物C、对照化合物D、对照化合物E及对照化合物F作为受试化合物时的IL-6产生抑制率(%DEX)及IC₅₀(μM)示于表II。

[0600] 根据IL-6产生抑制作用评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的IL-6产生抑制作用。

[0601] (表II)

[0602] [表53]

受试化合物	IL-6产生抑制率 (%DEX)	IC ₅₀ (μM)
化合物1-1	86	0.033
化合物1-4	92	0.034
化合物1-6	89	<0.001
化合物2-1	82	0.015
化合物5-1	98	0.014
化合物5-2	>99	0.013
化合物7-2	>99	0.083
化合物11-4	94	未测定
化合物11-5	94	未测定
对照化合物B	62	0.123
对照化合物C	71	0.093
对照化合物D	69	未测定
对照化合物E	10	未测定
对照化合物F	62	未测定

[0604] 3. TNFα产生抑制作用评价试验

[0605] 为了评价本发明化合物作为GR激动剂的作用,对在离体(ex vivo)进行了LPS刺激的大鼠全血中的TNFα产生抑制作用进行了研究。TNFα产生量的测定中使用ELISA法(R&D systems公司制,Cat No.RTA00),按照附带的操作说明进行。以下记载其具体方法。

[0606] (试剂的制备)

[0607] LPS制备液:将LPS溶解于PBS(-)后,用RPMI1640进行稀释,制备浓度为2μg/mL的LPS溶液。

[0608] (受试化合物溶液及DEX溶液的制备)

[0609] 将受试化合物溶解于二甲基亚砜后,用PBS(-)将该溶液稀释,制备200μM的受试化合物溶液。此外,将DEX同样地进行溶解,制备200μM的DEX溶液,测定DEX的TNFα产生抑制率,用于Efficacy(%DEX)的计算。

[0610] (试验方法及测定方法)

[0611] 1) 在异氟醚麻醉下,使用经肝素处理的注射筒自3~5只大鼠的腹部大动脉进行采血。在进行全采血致死后,确认大鼠死亡。

[0612] 2) 将汇集了3~5只大鼠的血液以180μL/孔的方式接种至96孔圆底培养板。

[0613] 3) 培养约1小时(37℃,5%CO₂,95%空气)。

[0614] 4) 以10μL/孔的方式添加各受试化合物溶液,培养1小时。

[0615] 5) 以10μL/孔的方式添加LPS溶液。

[0616] 6) 以10μL/孔的方式添加含有2%二甲基亚砜的PBS(-)来代替各受试化合物溶液,并以10μL/孔的方式添加RPMI1640来代替LPS溶液,将其作为阴性对照。

[0617] 7) 以10μL/孔的方式添加含有2%二甲基亚砜的PBS(-)来代替各受试化合物溶液,将其作为阳性对照。

[0618] 8) 20小时的培养结束后,回收上清液,使用ELISA Kit测定游离于上清液中的TNFα量。

[0619] 9) 按照以下算式计算TNFα产生抑制率。

[0620] (TNF α 产生抑制率的计算)

[0621] TNF α 产生抑制率(%)利用下式计算。

[0622] TNF α 产生抑制率(%) = $100 \times \{1 - (\text{各受试化合物溶液的TNF}\alpha\text{产生量} - \text{阴性对照组的TNF}\alpha\text{产生量平均值}) / (\text{阳性对照组的TNF}\alpha\text{产生量平均值} - \text{阴性对照组的TNF}\alpha\text{产生量平均值})\}$ (%)

[0623] 进而,计算将DEX处置组作为100时的TNF α 产生抑制率(Efficacy(%DEX))。

[0624] $\text{Efficacy}(\% \text{DEX}) = 100 \times \{(\text{各受试化合物溶液的TNF}\alpha\text{产生抑制率的平均值}) / (\text{DEX处置组TNF}\alpha\text{产生抑制率的平均值})\}$ (%)

[0625] (试验结果及讨论)

[0626] 将使用化合物1-1、化合物1-2、化合物1-3、化合物1-4、化合物2-1、化合物2-2、化合物5-2、化合物10-2、化合物14-1、对照化合物B、对照化合物E及对照化合物F作为受试化合物时的TNF α 产生抑制率(Efficacy(%DEX))示于表III中。

[0627] 根据TNF α 产生抑制作用评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的TNF α 产生抑制作用。

[0628] (表III)

[0629] [表54]

[0630]

受试化合物	TNF α 产生抑制率 (%DEX)
化合物1-1	81
化合物1-2	94
化合物1-3	93
化合物1-4	94
化合物2-1	97
化合物2-2	95
化合物5-2	>99
化合物10-2	>99
化合物14-1	86
对照化合物B	77
对照化合物E	0
对照化合物F	69

[0631] 4. IL-2及IL-4产生抑制作用评价试验

[0632] 为了评价本发明化合物作为GR激动剂的作用,对抗CD3/CD28抗体刺激后的正常人CD4+T细胞中的IL-2及IL-4产生抑制作用进行了研究。IL-2及IL-4产生量的测定中使用ELISA法(R&D systems公司制,Cat No.D2050,HS400),按照附带的操作说明进行。以下记载其具体方法。

[0633] (试剂的制备)

[0634] 使用Dynabeads(注册商标)Human T-Activator CD3/CD28(4×10^7 beads/mL)(Dynabeads),按照附带的操作说明进行制备。

[0635] (受试化合物溶液的制备)

[0636] 将受试化合物溶解于二甲基亚砷中后,用RPMI培养基稀释该溶液,制备400 μ M的受试化合物溶液。用含有4%二甲基亚砷的RPMI培养基稀释该溶液,制备40 μ M的受试化合物溶液。

[0637] (使用的细胞及培养方法)

[0638] 使用的细胞:正常末梢血人CD4+T细胞(人CD4+T细胞)(Lonza)

[0639] 培养方法:

[0640] 1) 用37 $^{\circ}$ C温水槽将冷冻人CD4+T细胞融化,添加至RPMI培养基(含有10%FBS、100U/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素的RPMI1640)中。

[0641] 2) 回收上述混悬液,以900rpm离心10分钟后,得到细胞沉淀。

[0642] 3) 将细胞沉淀混悬于RPMI培养基中,进行2)的操作。

[0643] 4) 利用RPMI培养基将细胞沉淀制备成 4×10^5 个细胞/mL。

[0644] 5) 在CO₂培养箱(温度:37 $^{\circ}$ C,CO₂浓度:5%)内培养上述混悬液1小时以上。

[0645] (试验方法及测定方法)

[0646] 1) 回收经培养的人CD4+T细胞,将细胞以 8.0×10^4 个细胞/0.2mL/孔的方式接种于96孔平底培养板。

[0647] 2) 以5 μ L/孔的方式添加各受试化合物溶液。

[0648] 3) 以2 μ L/孔的方式添加制备的Dynabeads。

[0649] 4) 以5 μ L/孔的方式添加含有4%二甲基亚砷的RPMI培养基来代替各受试化合物溶液,并以2 μ L/孔的方式添加RPMI培养基来代替Dynabeads,将其作为阴性对照。

[0650] 5) 以5 μ L/孔的方式添加含有4%二甲基亚砷的RPMI培养基来代替各受试化合物溶液,将其作为阳性对照。

[0651] 6) 24小时的培养结束后,回收上清液,使用ELISA Kit测定游离于上清液中的IL-2及IL-4量。

[0652] 7) 按照以下算式分别计算IL-2及IL-4产生抑制率。

[0653] (IL-2及IL-4产生抑制率的计算)

[0654] IL-2及IL-4产生抑制率(%)分别利用下式进行计算。

[0655]
$$\text{IL-2、IL-4产生抑制率}(\%) = 100 \times \{1 - (\text{各受试化合物溶液的IL-2、IL-4产生量} - \text{阴性对照组的IL-2、IL-4产生量平均值}) / (\text{阳性对照组的IL-2、IL-4产生量平均值} - \text{阴性对照组的IL-2、IL-4产生量平均值})\}(\%)$$

[0656] (试验结果及讨论)

[0657] 将使用化合物1-1、化合物2-1、化合物11-1、对照化合物B、对照化合物C、对照化合物D、对照化合物E及对照化合物F作为受试化合物时的IL-2及IL-4产生抑制率(1 μ M的%)示于表IV。

[0658] 根据IL-2及IL-4产生抑制作用评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的IL-2及IL-4产生抑制作用。

[0659] (表IV)

[0660] [表55]

[0661]

受试化合物	IL-2产生抑制率 (1 μM的%)	IL-4产生抑制率 (1 μM的%)
化合物1-1	7.3	9.1
化合物2-1	7.9	8.3
化合物11-1	7.2	8.7
对照化合物B	3.5	5.1
对照化合物C	2.6	5.6
对照化合物D	< 0	4.6
对照化合物E	< 0	3.2
对照化合物F	< 0	2.9

[0662] 5. MCP-1产生抑制作用评价试验

[0663] 为了评价本发明化合物作为GR激动剂的作用,对LPS刺激后的人单核细胞中的MCP-1产生抑制作用进行了研究。样品中的MCP-1产生量的测定中使用ELISA法(R&D systems公司制,Cat No.DCP00),按照附带的操作说明进行。以下记载其具体方法。

[0664] (试剂的制备)

[0665] LPS制备液:将LPS溶解于PBS(-)后,用含有10%FBS的RPMI1640进行稀释,制备浓度为40μg/mL的LPS溶液。

[0666] (受试化合物溶液的制备)

[0667] 将受试化合物溶解于二甲基亚砷中后,用RPMI培养基将该溶液稀释,制备400μM的受试化合物溶液。用含有4%二甲基亚砷的RPMI1640培养基将该溶液稀释,制备40μM的受试化合物溶液。

[0668] (使用的细胞及培养方法)

[0669] 使用的细胞:人单核细胞(THP-1)(ATCC)

[0670] 培养方法:

[0671] 1) 回收经传代培养的THP-1,以1100rpm离心5分钟后,得到细胞沉淀。

[0672] 2) 添加RPMI培养基(含有10%FBS、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、55μM 2-巯基乙醇、10ng/mL人EGF、40μg/mL庆大霉素的RPMI1640)。

[0673] 3) 将上述混悬液接种至培养瓶后,在CO₂培养箱(温度:37℃,CO₂浓度:5%)内进行培养。利用本方法,将接着进行了传代培养的细胞用于试验。

[0674] (试验方法及测定方法)

[0675] 1) 回收经传代培养的THP-1,以 1.9×10^5 个细胞/0.19mL/孔的方式将细胞接种于96孔圆底培养板。

[0676] 2) 以5μL/孔的方式添加各受试化合物溶液,培养2小时。

[0677] 3) 以5μL/孔的方式添加LPS溶液。

[0678] 4) 以5μL/孔的方式添加含有4%二甲基亚砷的RPMI培养基来代替各受试化合物溶液,并以各5μL/孔的方式添加10%FBS-RPMI1640来代替LPS溶液,将其作为阴性对照。

[0679] 5) 以5μL/孔的方式添加含有4%二甲基亚砷的RPMI培养基来代替各受试化合物溶液,将其作为阳性对照。

[0680] 6) 18小时的培养结束后,回收上清液,使用ELISA Kit测定游离于上清液中的MCP-1量。

[0681] 7) 按照以下算式计算MCP-1产生抑制率。

[0682] (MCP-1产生抑制率的计算)

[0683] MCP-1产生抑制率(%)利用下式计算。

[0684] $\text{MCP-1产生抑制率}(\%) = 100 \times \{1 - (\text{各受试化合物溶液的MCP-1产生量} - \text{阴性对照组的MCP-1产生量平均值}) / (\text{阳性对照组的MCP-1产生量平均值} - \text{阴性对照组的MCP-1产生量平均值})\}(\%)$

[0685] (试验结果及讨论)

[0686] 将使用化合物1-1、化合物2-1、化合物11-1、对照化合物B、对照化合物C、对照化合物E及对照化合物F作为受试化合物时的MCP-1产生抑制率(1 μ M的%)示于表V。

[0687] 根据MCP-1产生抑制作用评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的MCP-1产生抑制作用。

[0688] (表V)

[0689] [表56]

受试化合物	MCP-1产生抑制率 (1 μ M的%)
化合物1-1	86
化合物2-1	91
[0690] 化合物11-1	88
对照化合物B	65
对照化合物C	65
对照化合物E	40
对照化合物F	27

[0691] 由以上结果确认了:与对照化合物相比,本发明化合物作为GR激动剂是有用的,作为类固醇类等GR激动剂被认为是有效的疾病、特别是炎症性疾病(骨/关节疾病、眼炎症性疾病等)的预防或治疗剂是有用的。

[0692] 6. 结膜炎模型评价试验

[0693] 为了评价本发明化合物对结膜炎的抗炎症作用,研究了大鼠的角叉菜胶诱发结膜炎模型中对水肿形成的抑制效果。需要说明的是,本效果根据基剂施予组(对照组)的水肿重量和受试化合物施予组的水肿重量来计算水肿形成抑制率。

[0694] (受试化合物滴眼液的制备)

[0695] 向受试化合物中加入包含通常添加剂的基剂,制备0.001%(W/V)、0.003%(W/V)、0.01%(W/V)及1%(W/V)的受试化合物混悬液。

[0696] (角叉菜胶诱发结膜炎模型的制作及评价方法)

[0697] 使用雄性Wistar/ST大鼠,施予聚氨酯溶液,实施全身麻醉,然后以50 μ L/眼的方式将溶解有1.0%(W/V)角叉菜胶的生理盐水分别注射至两眼的上眼睑结膜内,由此诱发炎症。

[0698] 在诱发的30分钟前,向两眼滴加(滴眼量:5 μ L/次)1次化合物1-1。需要说明的是,基剂施予组(对照组)中,同样地滴加基剂。对于对照化合物B及C而言,从诱发的1小时前至诱发的3小时后每隔1小时滴加1次,共滴加5次(滴眼量:5 μ L/次)。需要说明的是,基剂施予组(对照组)中,同样地滴加基剂。

[0699] 在诱发的4小时后,利用断头法将全身麻醉下的大鼠宰杀,摘取两眼的结膜水肿部位,测定各自的重量。根据水肿重量的平均值计算水肿形成抑制率。

[0700] (抑制率的计算)

[0701] 以基剂施予组(对照组)的水肿重量的平均值为基准,利用下述算式计算受试化合物混悬液滴眼组的水肿形成抑制率。

[0702] 水肿形成抑制率(%) = $100 \times \{1 - (\text{受试化合物滴眼组的水肿重量的平均值}) / (\text{基剂施予组(对照组)的水肿重量的平均值})\}$ (%)

[0703] (试验结果及讨论)

[0704] 将使用化合物1-1、对照化合物B、对照化合物C、作为现有滴眼液的市售药A(有效成分:氯替泼诺0.5%)及市售药B(有效成分:氟米龙0.1%)作为受试化合物时的水肿形成抑制率(%)示于表VI。需要说明的是,关于水肿重量的平均值,为各8-10只眼(4-5只大鼠)。

[0705] 根据结膜炎模型评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的水肿形成抑制效果。

[0706] (表VI)

[0707] [表57]

[0708]

受试化合物	水肿形成抑制率(%)
化合物1-1(0.001%)	26
化合物1-1(0.003%)	30
化合物1-1(0.01%)	37
对照化合物B(1%)	14
对照化合物C(1%)	14
市售药A(0.5%)	33
市售药B(0.1%)	37

[0709] 由以上结果确认了:本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂、特别是角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎导致的炎症等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0710] 7. 前眼部炎症模型评价试验

[0711] 为了评价本发明化合物对前眼部炎症的抗炎症作用,研究了兔的前房穿刺眼炎症模型中对房水中浸润细胞数的抑制效果。需要说明的是,本效果根据基剂施予组(对照组)的房水中浸润细胞数和受试化合物施予组的房水中浸润细胞数来计算抑制率。

[0712] (受试化合物滴眼液的制备)

[0713] 向受试化合物中加入包含通常添加剂的基剂,制备3%(W/V)的受试化合物混悬液。

[0714] (前房穿刺眼炎症模型的制作及评价方法)

[0715] 1) 用0.4%奥布卡因盐酸盐(商品名:Benoxil滴眼液0.4%)对雄性JW兔实施局部

麻醉,使用结核菌素用注射器,以不接触虹膜的方式采集约0.1mL的前房水,进行1次穿刺,诱发炎症反应。

[0716] 2) 在1次穿刺的30分钟前,以成为约50单位/kg的方式向静脉内施予肝素。

[0717] 3) 在1次穿刺210分钟前、60分钟前、15分钟后及90分钟后向两眼滴加受试化合物混悬液(滴眼量:50 μ L/次),共4次。在基剂施予组(对照组)中,同样地滴加基剂。

[0718] 4) 在1次穿刺的120分钟后,自兔耳静脉将约1.5mL/kg的戊巴比妥钠(商品名:Somnopeny1)进行静脉内施予。之后,使用结核菌素用注射器,采集约0.1mL的前房水,将样品在冰中保存。

[0719] 5) 使用TC10全自动细胞计数装置(Bio-Rad),计量房水中浸润细胞数。

[0720] (算式)

[0721] 受试化合物施予组的房水中细胞浸润抑制率(%) = $100 \times \{1 - (\text{受试化合物滴眼组的房水中浸润细胞数的平均值}) / (\text{基剂施予组(对照组)的房水中浸润细胞数的平均值})\}$ (%)

[0722] (试验结果及讨论)

[0723] 使用化合物11-1作为受试化合物时的房水中浸润细胞数抑制率(%)显示为37%。需要说明的是,关于评分的平均值,为各7只眼(14只大鼠)。

[0724] 根据前眼部炎症模型评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的前房水中浸润细胞数抑制效果。

[0725] 由以上结果确认了:本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂、特别是葡萄膜炎、术后炎症及由眼组织移植排斥反应引起的炎症等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0726] 8. 眼干燥综合症(干眼)模型评价试验

[0727] 为了评价本发明化合物对与眼干燥综合症(干眼)相伴的角膜障碍的治疗效果,研究了眼窝外泪腺摘除大鼠干眼模型中对角膜障碍的治疗效果。本模型按照Fujihara等的方法(Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.,42(1):96-100(2001))进行制作。需要说明的是,本效果按照村上等的方法(新眼科21(1):87-90(2004)),对角膜障碍的程度进行评分,根据基剂施予组(对照组)的角膜障碍评分、受试化合物施予组的角膜障碍评分及正常大鼠的角膜障碍评分来计算改善率。

[0728] (受试化合物滴眼液的制备)

[0729] 向受试化合物中加入包含通常添加剂的基剂,制备0.03%(W/V)及0.1%(W/V)的受试化合物混悬液。此外,向市售药A中加入基剂,制备0.05%(V/V)的稀释溶液。

[0730] (眼窝外泪腺摘除干眼模型的制作及评价方法)

[0731] 1) 使用雄性SD大鼠,施予Somnopeny1,实施全身麻醉,然后将眼窝外泪腺摘除,之后经8周来诱发角膜障碍。

[0732] 2) 以1天4次、共14天的方式向两眼滴加受试化合物混悬液(滴眼量:5 μ L/次)。需要说明的是,在基剂施予组(对照组)中,同样地滴加基剂,市售药A及其稀释液也同样地进行滴加。

[0733] 3) 滴眼开始14天后,用荧光素将角膜染色。针对角膜的上部、中间部及下部,按照下述基准分别对荧光素的染色程度进行评分判定,计算这些评分总和的平均值。需要说明

的是,在0、1、2、3的各评分之间设置0.5作为中间值。

[0734] 《判定基准》

[0735] 0:未被染色

[0736] 1:染色稀疏,各点状的染色部分分离

[0737] 2:染色为中等程度,点状的染色部分的一部分相邻

[0738] 3:染色紧密,各点状的染色部分基本上相邻

[0739] (算式)

[0740] 受试化合物施予组的角膜障碍改善率(%) = $(A_o - A_x) / (A_o - A_n) \times 100$

[0741] A_o :基剂施予组(对照组)的角膜障碍评分平均值

[0742] A_x :受试化合物施予组的角膜障碍评分平均值

[0743] A_n :正常大鼠的角膜障碍评分平均值

[0744] (试验结果及讨论)

[0745] 将使用化合物1-1、化合物2-1、化合物11-1、化合物12-1、化合物13-1、作为现有的滴眼液的市售药A(有效成分:氯替泼诺0.5%)及该市售药A的稀释溶液作为受试化合物时的角膜障碍改善率(%)示于表VII。需要说明的是,关于评分的平均值,为各8只眼(4只大鼠)。

[0746] 根据眼干燥综合症(干眼)模型评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的角膜障碍改善率。

[0747] (表VII)

[0748] [表58]

[0749]

受试化合物	角膜障碍改善率(%) 滴眼7天后	角膜障碍改善率(%) 滴眼14天后
化合物1-1 (0.03%)	22	41
化合物1-1 (0.1%)	36	61
化合物2-1 (0.1%)	40	45
化合物11-1 (0.03%)	35	33
化合物11-1 (0.1%)	44	64
化合物12-1 (0.03%)	33	48
化合物12-1 (0.1%)	42	58
化合物13-1 (0.1%)	38	46
市售药A稀释溶液(0.05%)	21	38
市售药A(0.5%)	54	54

[0750] 由以上的结果确认了:本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂、特别是角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症(干眼)等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0751] 9. 过敏性结膜炎模型评价试验

[0752] 为了评价本发明化合物对过敏性结膜炎的抗过敏作用,研究了兔的卵清蛋白主动

致敏过敏性结膜炎模型中对充血的抑制效果。需要说明的是,本效果根据基剂施予组(对照组)的评分和受试化合物施予组的评分来计算抑制率。

[0753] (受试化合物滴眼液的制备)

[0754] 向受试化合物中加入包含通常添加剂的基剂,制备1% (W/V) 及3% (W/V) 的受试化合物混悬液。

[0755] (卵清蛋白主动致敏过敏性结膜炎模型的制作及评价方法)

[0756] 使用雄性JW兔,以200 μ L/眼的方式将吸附于氢氧化铝凝胶的卵清蛋白(200 μ g/mL/生理盐水)分别注射至兔的两眼的眼结膜下,进行主动致敏。

[0757] 在致敏14天以后,以1天4次共4天、然后次日1次的方式向两眼滴加受试化合物混悬液(滴眼量:50 μ L/次)。需要说明的是,基剂施予组(对照组)中,同样地滴加基剂。

[0758] 在最终滴加受试化合物混悬液1小时后,以每1kg兔1.5mL的施予量,从兔的耳翼边缘静脉施予含有0.02% (W/V) 卵清蛋白的生理盐水溶液,诱发过敏性结膜炎。

[0759] 在诱发的0.5小时后,按照下述基准对兔的两眼结膜的充血症状的程度进行评分判定,计算这些评分总和的平均值。

[0760] 《判定基准》

[0761] 0:未观察到症状

[0762] 1:在眼球上直肌或角膜缘部的一部分观察到数根细小血管的扩张的状态

[0763] 2:在眼球上直肌观察到大量扩张的血管的状态。或者,在眼球上直肌观察到数根细小血管的扩张并且在角膜缘部的一部分观察到数根细小血管的扩张的状态

[0764] 3:在眼球上直肌及角膜缘部的一部分观察到大量扩张的血管的状态

[0765] 4:在眼球上直肌及角膜缘部的整个周围观察到大量扩张的血管的状态

[0766] 5:在眼球上直肌、角膜缘部的整个周围及除这些以外的眼结膜上观察到扩张的血管的状态

[0767] (算式)

[0768] 受试化合物施予组的充血抑制率(%) = $\{(A_o - A_{p1}) - (A_x - A_{p2})\} / (A_o - A_{p1}) \times 100$

[0769] A_o :基剂施予组(对照组)的充血评分平均值

[0770] A_x :受试化合物施予组的充血评分平均值

[0771] A_{p1} :基剂施予组的pre值的充血评分平均值

[0772] A_{p2} :受试化合物施予组的pre值的充血评分平均值

[0773] (试验结果及讨论)

[0774] 将使用化合物1-1、化合物2-1、化合物5-2、化合物11-1及化合物14-1作为受试化合物时的充血抑制率(%)示于表VIII。需要说明的是,关于评分的平均值,为各8只眼(8只大鼠)。

[0775] 根据过敏性结膜炎模型评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的充血抑制效果。

[0776] (表VIII)

[0777] [表59]

[0778]

受试化合物	充血抑制率(%)
-------	----------

化合物1-1 (1%)	35
化合物2-1 (1%)	29
化合物5-2 (3%)	35
化合物11-1 (1%)	44
化合物14-1 (1%)	22

[0779] 由以上结果确认了：本发明化合物作为前眼部炎症性疾病治疗剂、特别是角膜炎、角膜结膜炎、结膜炎、眼睑炎、眼干燥综合症(干眼)、过敏性结膜炎等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0780] 10. 视网膜血管通透性增加模型评价试验

[0781] 为了评价本发明化合物对VEGF诱发视网膜血管通透性增加的抑制效果，研究了兔的VEGF诱发视网膜血管通透性增加模型中本发明化合物对视网膜血管通透性增加的抑制效果。需要说明的是，本效果根据基剂施予组(非诱发组)的荧光色素漏出量、基剂施予组(对照组)的荧光色素漏出量及受试化合物施予组的荧光色素漏出量来进行计算。

[0782] (受试化合物混悬溶液或受试化合物溶液的制备)

[0783] 向受试化合物中加入0.01%聚山梨酸酯80/0.5%羧甲基纤维素钠/PBS(以下称为“基剂A”)，制备2%(W/V)或8%(W/V)的受试化合物混悬液。或者，向受试化合物中加入PEG400(以下称为“基剂B”)，制备6%(W/W)的受试化合物溶液。

[0784] (试剂的制备)

[0785] VEGF施予液：用PBS将人VEGF165溶解，制备50 μ g/mL VEGF施予液。

[0786] (VEGF诱发视网膜血管通透性增加模型的制作及评价方法)

[0787] 1) 向兔(Dutch雄性兔)的肌肉内施予5%盐酸氯胺酮注射液与2%盐酸甲苯噻嗪注射液的7:1混合液(1mL/kg)，进行全身麻醉。

[0788] 2) 向眼中滴加托吡卡胺·盐酸苯肾上腺素滴眼液(商品名：Mydrin-P)而进行散瞳后，将VEGF施予液进行玻璃体内施予。需要说明的是，基剂施予组(非诱发组)中，将PBS进行玻璃体内施予。

[0789] 3) 在将VEGF进行玻璃体内施予的2天后，将荧光素进行静脉内施予。在荧光素静脉内施予的2小时后，使用荧光计测定玻璃体内的漏出荧光色素量。

[0790] (试验方法)

[0791] 1) 在VEGF诱发的1周前或4周前，以1次50 μ L的方式将受试化合物混悬液(利用基剂A制备)施予至玻璃体内，以1次5 μ L的方式将受试化合物溶液(利用基剂B制备)施予至玻璃体内。需要说明的是，基剂施予组(非诱发组)及基剂施予组(对照组)中，使用基剂A代替受试化合物混悬液，或者使用基剂B代替受试化合物溶液。

[0792] 2) 按照以下的算式，计算视网膜血管通透性增加的抑制率。

[0793] (算式)

[0794] 受试化合物施予组的视网膜血管通透性增加抑制率(%) = $100 \times \{1 - (\text{受试化合物施予组的漏出荧光色素量平均值} - \text{基剂施予组(非诱发组)的漏出荧光色素量平均值}) / (\text{基剂施予组(对照组)的漏出荧光色素量平均值} - \text{基剂施予组(非诱发组)的漏出荧光色素量平均值})\}$

[0795] (试验结果及讨论)

[0796] 将使用化合物1-1、化合物2-1、化合物5-2、化合物11-2、化合物14-3、对照化合物B、对照化合物D及对照化合物E作为受试化合物时的血管通透性增加抑制率(%)示于表IX。需要说明的是,关于漏出荧光色素量的平均值,为各4-6只眼(2-3只大鼠)。

[0797] 根据视网膜血管通透性增加模型评价试验的结果可知,本发明化合物显示出优异的对视网膜血管通透性增加的抑制效果。

[0798] (表IX)

[0799] [表60]

[0800]

受试化合物	施予量/基剂	从施予受试化合物至诱发的时间	血管通透性增加抑制率
化合物1-1	6% 5 μ L / B	4周	80
化合物2-1	2% 50 μ L / A	1周	> 99
化合物2-1	2% 50 μ L / A	4周	91
化合物5-2	2% 50 μ L / A	1周	96
化合物5-2	2% 50 μ L / A	4周	91
化合物11-2	2% 50 μ L / A	4周	92
化合物14-3	8% 50 μ L / A	4周	89
对照化合物B	2% 50 μ L / A	1周	36
对照化合物D	2% 50 μ L / A	4周	38
对照化合物E	2% 50 μ L / A	1周	47

[0801] 由以上结果确认了:本发明化合物作为后眼部炎症性疾病治疗剂、特别是老年黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞等眼炎症性疾病的预防或治疗剂是有用的。

[0802] [制剂例]

[0803] 本发明化合物的通常制剂例如下所示。

[0804] (制剂例1:片剂)

[0805] 150mg中

本发明化合物	1mg
乳糖	100mg
玉米淀粉	40mg
羧甲基纤维素钙	4.5mg
羟丙基纤维素	4mg
硬脂酸镁	0.5mg

[0806] 可以使用3mg包衣剂(例如,羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、有机硅树脂等通常使用的包衣剂)对上述配方的片剂施以包衣,从而得到作为目标物的片剂。此外,也可以通过适当变更本发明化合物、添加物的种类及/或添加物的量,从而得到所期望的片剂。

[0807] (制剂例2:胶囊剂)

- [0809] 150mg中
 本发明化合物 5mg
 乳糖 135mg
- [0810] 羧甲基纤维素钙 4.5mg
 羟丙基纤维素 4mg
 硬脂酸镁 1.5mg
- [0811] 可以通过适当变更本发明化合物、添加剂的种类及或添加剂的量,从而得到所期望的胶囊剂。
- [0812] (制剂例3:滴眼剂)
- [0813] 100mL中
 本发明化合物 100mg
 氯化钠 900mg
 聚山梨酸酯 80 500mg
- [0814] 氢氧化钠 适量
 盐酸 适量
 灭菌纯化水 适量
- [0815] (制剂例4:玻璃体内施予剂)
- [0816] 100mL中
- [0817] 本发明化合物 1000mg
- [0818] 聚乙二醇400 适量
- [0819] 可以通过适当变更本发明化合物、添加物的种类及/或添加剂的量,从而得到所期望的滴眼剂。
- [0820] 产业上的可利用性
- [0821] 本发明的新型[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-7-基)苯氧基]乙基氧基化合物或其盐具有糖皮质激素受体激动活性,其作为药物、尤其是作为糖皮质激素受体相关的疾病的预防或治疗剂是有用的。