

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-511486

(P2006-511486A)

(43) 公表日 平成18年4月6日(2006.4.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/42 (2006.01)	C O 7 D 215/42 C S P	4 C O 3 1
C07D 409/06 (2006.01)	C O 7 D 409/06	4 C O 6 3
A61K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C O 6 5
C07D 215/44 (2006.01)	C O 7 D 215/44	4 C O 8 6
A61K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く		

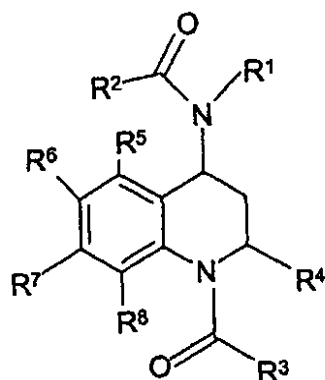
(21) 出願番号	特願2004-544591 (P2004-544591)	(71) 出願人	391011308
(86) (22) 出願日	平成15年10月10日 (2003.10.10)		ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月6日 (2005.6.6)		テッド、ライアビリティ、カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/004505		WARNER-LAMBERT COMP
(87) 国際公開番号	W02004/035543		ANY LLC
(87) 国際公開日	平成16年4月29日 (2004.4.29)		アメリカ合衆国ニュージャージー州 07
(31) 優先権主張番号	02292606.7		950, モーリス・プレインズ, テーパー
(32) 優先日	平成14年10月21日 (2002.10.21)		・ロード 201
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100091731
(31) 優先権主張番号	60/434, 896		弁理士 高木 千嘉
(32) 優先日	平成14年12月19日 (2002.12.19)	(74) 代理人	100127926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 C R T H 2 拮抗剤としてのテトラヒドロキノリン誘導体

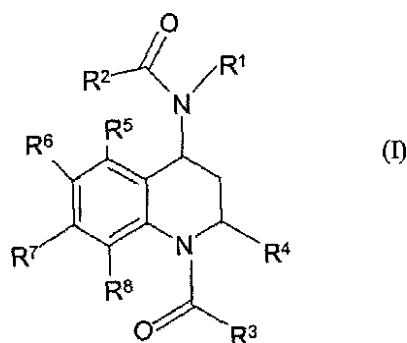
(57) 【要約】

本発明は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が明細書に記載の通り定義される式 (I) の化合物、医薬としてのその使用、それらを含有する医薬組成物およびそれらの製造方法に関する。

【化 1】



(I)



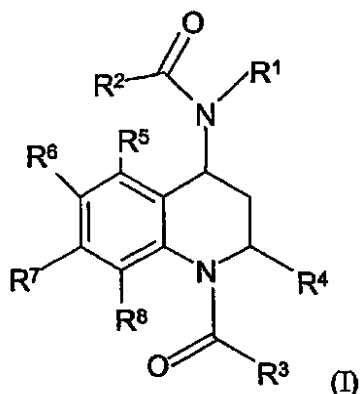
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬としての、下記式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

- R^1 は H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ アルキニルまたは $(CH_2)_m - R^{1'}$ を示し、ここで、

$R^{1'}$ は芳香族複素環、フェニルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから選択され、ここでフェニル、複素環およびシクロアルキル基は未置換であるか、または、

20

- Q^1 、および、

- 同一かまたは異なったそして Q^1 から選択される 1 つまたは幾つかの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される 1 つまたは幾つかの基により置換されており、

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

m は 0、1 および 2 から選択される整数であり；

- R^2 は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、ここでアルキル基はハロゲン、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $NHSO_2R^9$ および $C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される 1 つまたは幾つかの置換基で置換されていてよく、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、そして H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

30

- R^3 は $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたは $-A-R^{3'}$ を示し、ここで、

- A は価標、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- $R^{3'}$ は $(C_6 - C_{12})$ アリールまたは複素環を示し、これは場合により芳香族であり、環内に 5 ~ 10 原子を有し、ここでアリールおよび複素環基は未置換であるか、または下記：

- $(C_6 - C_{12})$ アリール、芳香族複素環、

40

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^2 から選択される 1 つまたは幾つかの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される 1 つまたは幾つかの置換基により置換されており、

ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 OCH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

- R^4 は H または $(C_1 - C_4)$ アルキルを示し；

- R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一かまたは異なり、下記：

50

- H、 Q^3 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^3 から選択される1つまたは幾つかの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、から選択され、

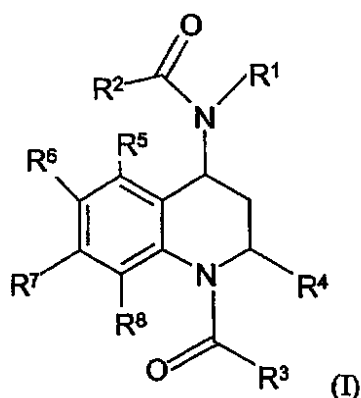
ここで Q^3 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択される]の化合物、その光学異性体、並びにそのNオキシドおよび薬学的に許容される塩。

【請求項2】

10

下記式(I)：

【化2】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1に記載の通り定義される]の化合物、ただし、下記化合物：

N-(1-ベンゾイル-6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-アセトアニリド、

N-(1-ベンゾイル-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-アセトアニリド、

N-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-N-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-プロパンアミド、 30

N-[1-(4-フルオロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル]-N-フェニル-ブタンアミド、

N-フェニル-N-[1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-4-キノリル]-ペンタンアミド、

N-[1-(4-フルオロフェニル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル]-N-フェニル-プロパンアミド、

N-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-2,2-ジメチル-N-フェニル-プロパンアミド、

N-(1-ベンゾイル-6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-N-フェニル-ペンタンアミド、 40

N-[1-(2-フラニルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル]-N-フェニル-アセトアミド、

2-メチル-N-フェニル-N-[1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-4-キノリル]-プロパンアミド、

2,2,2-トリフルオロ-N-フェニル-N-[1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-4-キノリル]-アセトアミド、

N-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル)-N-(3-メトキシフェニル)-アセトアミド、

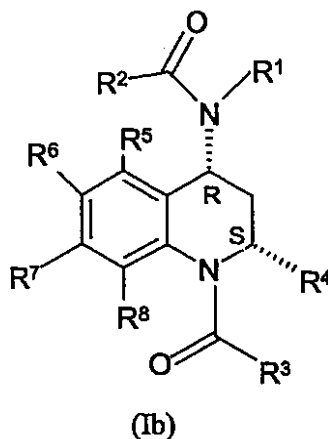
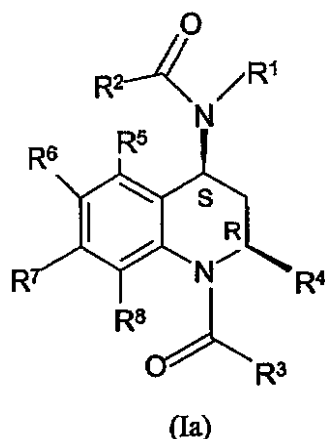
N-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-メチル-4-キノリル) 50

) - N - (4 - メチルフェニル) - アセトアミド、
 N - [1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ -
 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロ
 ベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェ
 ニル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド
 、
 N - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル -
 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - (3 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル
 - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ
 - 3 - フェニル - 2 - プロベニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (2 - チエニ
 ルカルボニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル
) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - [1 - (3 , 5 - ジニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メ
 チル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロ
 ベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (2 - ヨードベンゾイル)
 - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル
) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - ペンタンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - ブタンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - プロパンアミド、
 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 4 - (N - フェニルアセトアミド)
 - キナルジン、
 N - [(1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニ
 ル) - 2 - メチル - N - フェニル - プロパンアミド ;
 N - [1 - (4 - プロモベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメ
 チル - 4 - キノリニル] - アセトアミド ;
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノ
 リニル) - アセトアミド ; および、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - アセトアミド
 を除外した上記化合物、その光学異性体、並びに N オキシドおよび薬学的に許容される塩
 。

【請求項 3】

下記式 (I a) または (I b) :

【化 3】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、そして R^4 は($C_1 - C_4$)アルキルである] の化合物またはその混合物、ただし、下記化合物：

20

- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - 2 - メチル - N - フェニルプロパンアミド；
- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - 2 , 2 - ジメチル - N - フェニル - プロパンアミド；
- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニルブタンアミド；
- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - アセトアミド；
- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - ペンタンアミド；
- N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド；

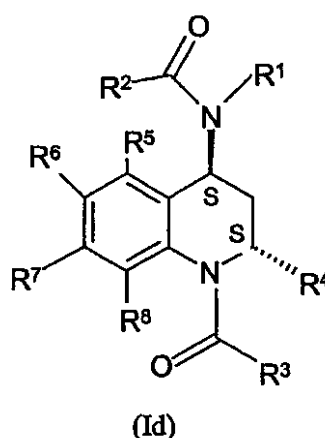
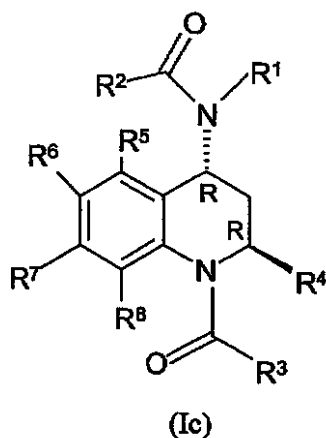
を除外した上記化合物、その光学異性体、並びに N オキシドおよび薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

下記式 (I c) または (I d)：

【化 4】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、そして R^4 は($C_1 - C_4$)アルキルである] の化合物またはその混合物。

【請求項 5】

R^1 が H、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_2 - C_4$)アルケニル、($C_2 - C_4$)アルキニルまたは(CH_2)_m - R'^1 を示し、ここで、

50

R'^1 はフェニルおよび($C_3 - C_6$)シクロアルキルから選択され、ここでフェニルおよびシクロアルキル基は未置換であるか、または下記：

- Q^1 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^1 から選択される1つまたは幾つかの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

から選択される1つまたは幾つかの基で置換されており、

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択され；

10

m は0、1および2から選択される整数である、

請求項2～4の何れか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が $(CH_2)_m - R'^1$ を示し、ここで、

R'^1 はフェニルおよび($C_3 - C_6$)シクロアルキルから選択され、ここでフェニルおよびシクロアルキル基は未置換であるか、または OR^9 、 $COOR^9$ および($C_1 - C_4$)アルキル(ただし場合により基 $COOR^9$ で置換されたもの)から選択される1～3つの基により置換されており、そして、

m は0および1から選択される整数である、

請求項5記載の化合物。

20

【請求項7】

R^1 が($C_1 - C_4$)アルキル、($C_2 - C_4$)アルケニル、($C_2 - C_4$)アルキニルまたは $(CH_2)_m - R'^1$ を示し、ここで、

R'^1 は芳香族複素環および($C_3 - C_6$)シクロアルキルから選択され、ここで複素環およびシクロアルキル基は未置換であるか、または下記：

- Q^1 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^1 から選択される1つまたは幾つかの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

から選択される1つまたは幾つかの基で置換されており、

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択され；

30

m は0、1および2から選択される整数である、

請求項2～4の何れか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 が($C_3 - C_6$)シクロアルキルを示し、ここでシクロアルキル基は未置換であるか、下記：

- Q^1 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^1 から選択される1つまたは幾つかの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

40

から選択される1つまたは幾つかの基で置換されており、

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択される、

請求項7記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が($C_3 - C_6$)シクロアルキルを示す請求項8記載の化合物。

【請求項10】

50

R^1 が未置換であるか、または、ハロゲン、 OR^9 、 CH_2COOR^9 および CH_2COOR^9 （ただし R^9 がHおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される置換基）によりパラ位において置換されているフェニルを示す請求項5記載の化合物。

【請求項11】

R^2 が $(C_1 - C_4)$ アルキルである請求項2～10の何れか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R^4 が $(C_1 - C_4)$ アルキルである請求項2～10の何れか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R^3 が $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルおよび $-A-R'^3$ から選択され、ここで、

- A は結合、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- R'^3 は複素環を示し、これは場合により芳香族であり、環内に5～10原子を有し、未置換であるか、または下記：

- $(C_6 - C_{12})$ アリール、複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なり、 Q^2 から選択される1つまたは幾つかの基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、から選択される1つまたは幾つかの置換基、好ましくは1～3つの置換基により置換されており、

ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 OCH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択されるが、

ただし、 R^3 は未置換のチエニルまたは未置換のフラニルからは選択されない、請求項2～12の何れか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R^3 は $-A-R'^3$ から選択され、ここで、

- A は結合、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- R'^3 はフェニルを示し、これは未置換であるか、または下記：

- $(C_6 - C_{12})$ アリール、複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは幾つかの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、から選択される1つまたは幾つかの置換基により置換されており、

ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 OCH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される、

請求項2～12の何れか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が同一かまたは異なり、H、ハロゲンおよび OR^9 から選択され、ここで R^9 はHおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される、請求項2～14の何れか1項に記載の化合物。

【請求項16】

下記物質：

シス-N-[2-メチル-1-(ピリジン-4-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド；

シス-N-[2-メチル-1-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド；

シス - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸メチルエステル ;

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸 ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (2 - メチル - 1 - フェニルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

10

20

30

40

50

- シス - N - [1 - (5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - 5 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - チオフェン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - キノリン - 6 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - t - ブチル - チアゾール - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (3 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - 2 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - イソニコチン酸メチルエステル ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (5 - エチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセト

アミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - プロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル)
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
；

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル)
- 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル
- アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3
、 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 10
、 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2
、 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (3 , 4 - ジメトキシ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
、 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - フラン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3
、 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 20
2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (2 , 4 - ジメチル - オキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
；

シス - N - [1 - (5 - メトキシメチル - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
、 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2
、 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド； 30

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチ
ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミ
ド； 40

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノキサリン - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (3 - メトキシ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - t - ブチル - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メ 50

チル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - ([1 , 2 , 5] チアジアゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 5 - プロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

10

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - ベンジル - アセトアミド ;

シス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

トランス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロヘキシル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

20

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - プロパ - 2 - イニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトアミド ;

30

シス - { 4 - [アセチル - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アミノ] - フェニル } - 酢酸エチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸メチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸 ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド ;

40

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(+) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(-) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - フェニル - N - [1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -

50

テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル)
- N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミドおよび、

シス - N - エチル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

よりなる群から選択される化合物。

【請求項 17】

医薬としての請求項 2 ~ 16 の何れか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 18】

薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤または送達システムと共に請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 19】

C R T H 2 拮抗剤による治療が該当する障害の予防または治療のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 20】

該障害が、炎症性障害、例えば慢性関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性結腸炎、炎症性腸疾患；皮膚障害、例えば乾癬、湿疹、紅斑、掻痒症および挫瘡；全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患、血管浮腫、卒中および再灌流傷害を特徴とする何れかの疾患、移植片拒絶および自己免疫疾患、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎から選択される請求項 19 記載の使用。

20

【請求項 21】

該障害が喘息およびアレルギー性鼻炎から選択される請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

C R T H 2 拮抗剤による治療が該当する障害の治療を必要とする哺乳類に請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物の有効量を投与することを含む該障害の治療方法。

【請求項 23】

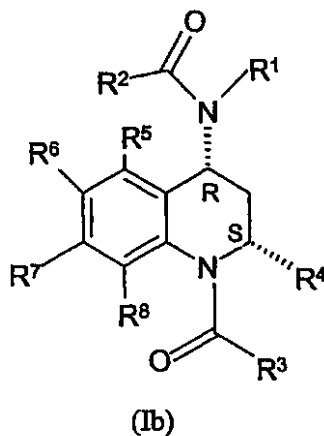
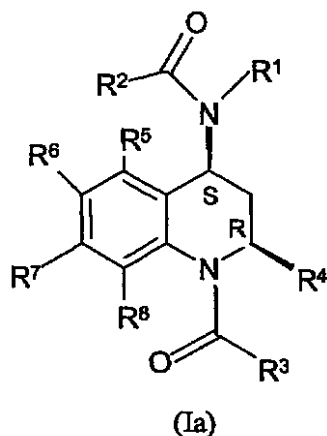
該障害が、炎症性障害、例えば慢性関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性結腸炎、炎症性腸疾患；皮膚障害、例えば乾癬、湿疹、紅斑、掻痒症および挫瘡；全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患、血管浮腫、卒中および再灌流傷害を特徴とする何れかの疾患、移植片拒絶および自己免疫疾患、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎から選択される請求項 22 記載の方法。

30

【請求項 24】

下記式 (I a) または (I b) :

【化 5】

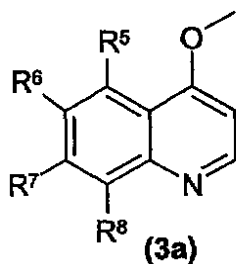


10

の化合物またはその混合物の製造方法であって、該方法は下記工程：

(1) 下記式 (3 a) ；

【化 6】



20

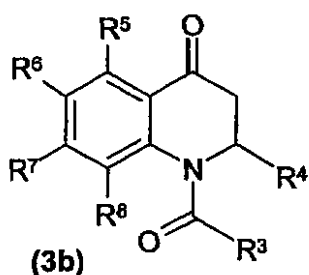
[式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義される] の化合物を、

- 式 $R^4 - MgCl$ の化合物 [式中、 R^4 は $(C_1 - C_4)$ アルキルである] とテトラヒドロフランのような無水エーテル中で、次いで、

- 式 $R^3 - COCl$ の化合物と、

反応させることにより下記式 (3 b) ；

【化 7】



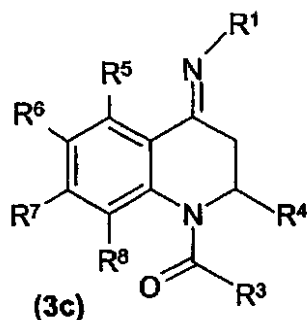
30

[式中、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は $(C_1 - C_4)$ アルキルである] の化合物とすること；

40

(2) 式 (3 b) の該化合物を式 $R^1 - NH_2$ の化合物 (式中、 R^1 は請求項 1 に記載の通り定義される) と塩基の存在下に反応させることにより下記式 (3 c) ；

【化 8】

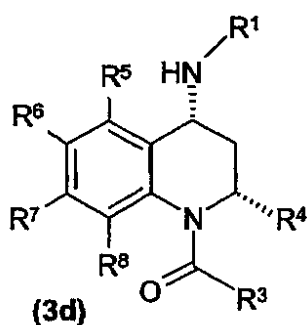


10

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである] の化合物とすること；

(3) 式 (3 c) の該化合物を酢酸中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのような鉱物質の水ホウ化物で還元することにより下記式 (3 d) ；

【化 9】



20

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである] の化合物とすること；

(4) 式 (3 d) の該化合物を式 R^2COCl の化合物 (式中、 R^2 は請求項 1 に記載の通り定義される) と塩基の存在下に反応させることにより式 (I a) および (I b) の化合物の混合物 (ただしここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである) とすること；

30

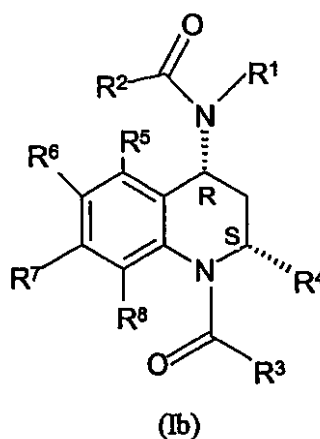
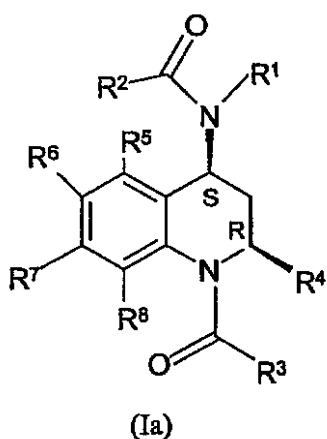
(5) 該混合物を単離すること、または、

(6) 式 (I a) および (I b) の該化合物を分離し、そして単離すること、を含む上記方法。

【請求項 25】

下記式 (I a) または (I b) ；

【化 10】



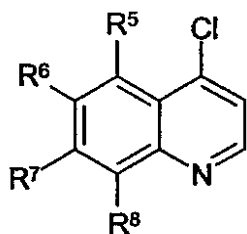
40

の化合物またはその混合物の製造方法であって、該方法は下記工程：

(1) 下記式 (4 a) ；

50

【化 1 1】

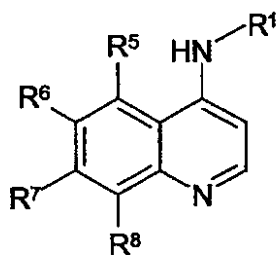


(4a)

10

の化合物を式 $R^1 - NH_2$ の化合物（式中、 R^1 は請求項 1 に記載の通り定義される）と反応させて下記式（4b）：

【化 1 2】



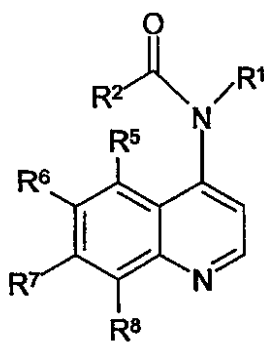
(4b)

20

[式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義される] の化合物とすること；

(2) 式（4b）の該化合物を式 R^2COCl の化合物（式中、 R^2 は請求項 1 に記載の通り定義される）と塩基の存在下に反応させることにより下記式（4c）：

【化 1 3】



(4c)

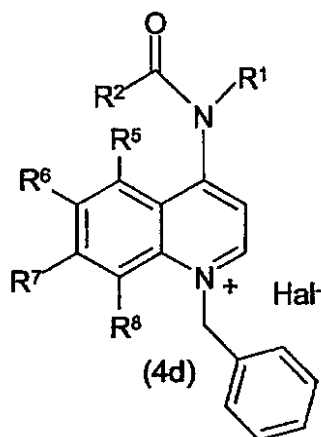
30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義される] の化合物とすること；

40

(3) 式（4c）の該化合物をアセトンのような溶媒中ベンジル - ハロゲンと反応させることにより下記式（4d）：

【化 1 4】

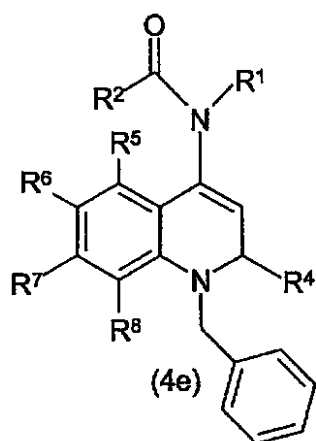


10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義される] の化合物とすること；

(4) 場合により式 (4 d) の該化合物を式 $R^4 - MgCl$ の化合物 [式中、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである] とテトラヒドロフランのような無水エーテル中で反応させることにより下記式 (4 e) ；

【化 1 5】



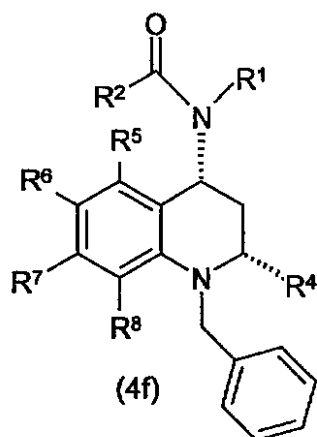
20

30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである] の化合物とすること；

(5) 式 (4 d) または (4 e) の該化合物を例えば (R , R) - (-) - 1 , 2 - ビス [o - メトキシフェニル) (フェニル) ホスフィノ] エタン (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレートまたは $NiCl_2 / NaBH_4$ の存在下 MeOH 中の水素化により還元することにより下記式 (4 f) ；

【化 1 6】



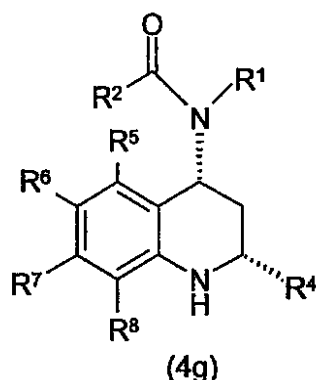
40

50

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1に記載の通り定義され、 R^4 は水素または($C_1 - C_4$)アルキルである]の化合物とすること；

(6)式(4f)の該化合物を例えばPd/木炭により触媒されるギ酸アンモニウムを用いた水素化分解により脱保護することにより下記式(4g)：

【化17】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1に記載の通り定義される]の化合物とすること；

(7)式(4g)の該化合物を R^3COCl (式中、 R^3 は請求項1に記載の通り定義される)と塩基の存在下に反応させることにより式(Ia)および(Ib)の化合物の混合物(ただしここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記の通り定義される)とすること；

20

(8)式(Ia)および(Ib)の該化合物を単離すること、または、

(9)式(Ia)および(Ib)の化合物を分離し、そしてこれらを単離すること、を含む上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はキノリン誘導体、それを含有する医薬組成物、その製造方法および医薬としてのその使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

1999年、Nagata等は白血球化学誘引物質受容体ファミリーに属する新規なG蛋白カップリング受容体(GPCR)であるCRTH2(Th2細胞において発現される化学誘引物質受容体相同体分子)を発見した。

【0003】

CRTH2受容体はマウスにおける脳、肺およびリンパ様臓器を含む広範な種類の組織から選択的に発現される(Abe et al., Gene(1999)227(1): 71-7)。免疫系の細胞からの発現に関しては、CRTH2受容体はTh2細胞、好酸球および好塩基球の上で選択的に発現されるが、ヒトにおけるTh1細胞、B細胞およびNK細胞上では発現されないことが報告されている(Nagata et al., F E B S L e t t e r s (1999)459(2): 195-9)。

40

【0004】

Bauer等(EP1170594A2参照)はCRTH2の内因性リガンドとしてプロスタグランジン D_2 (PGD₂)を発見している。PGD₂は免疫学的に刺激された肥満細胞およびTh2細胞から放出される。

【0005】

CRTH2とPGD₂との相互作用はアレルギー性炎症の標的組織中のTh2細胞のアレルゲン誘導収集において重要な役割を果たす。更にまた、CRTH2は血中の好酸球および好塩基球のPGD₂依存性細胞遊走を媒介する。

50

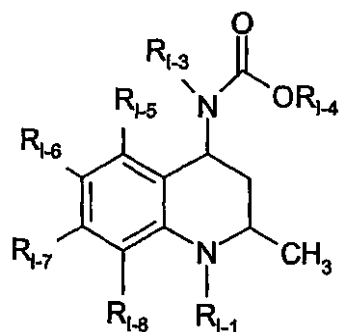
【 0 0 0 6 】

アレルギー性喘息およびアレルギー性鼻炎は人口の約 10 % が現在罹患している疾患であり、その数は増大していると考えられる (Bush , R . K . a . G . , John W . , Handbook of asthma and rhinitis , 1st ed . (1997) , Abingdon : Blackwell Science 270) 。 現在多数の医薬品がこれらの疾患の治療に広範に使用されており、それらには例えば抗ヒスタミン剤、鬱血除去剤、 β_2 アゴニスト、抗コリン作用剤、メチルキサンチン、クロモリン、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレーターが挙げられる。しかしながら一般的には、これらの薬剤の有用性は副作用と低い薬効のために限定されている。従って、疾患の様相および他の炎症の状態に寄与する炎症性および免疫学的な過程の重要な段階に干渉する薬学的に活性な化合物の解明に重要な医療上の必要性が存在している。 10

【 0 0 0 7 】

欧州特許 EP 9 8 7 2 5 1 号はアテローム性動脈硬化症および心臓血管疾患のような HDL コレステロールの低濃度および / または LDL コレステロールおよびトリグリセリドの低濃度により起こる疾患の治療における使用のための下記式 :

【 化 1 】



20

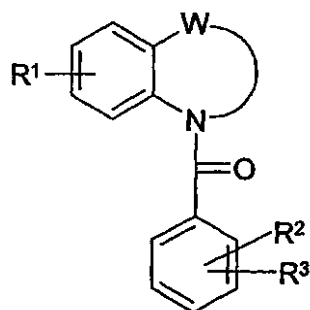
のコレステリルエステル転移蛋白を開示している。

【 0 0 0 8 】

国際特許出願 WO 9 1 / 0 5 5 4 9 号は血管拡張剤、降圧剤、水分利尿剤および血小板凝集抑制剤として使用するための下記式 :

30

【 化 2 】



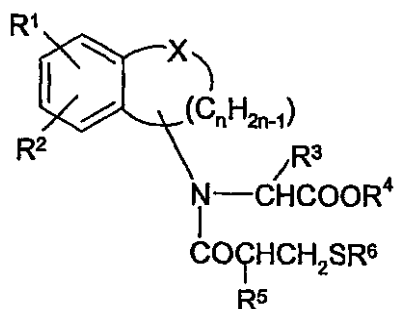
40

の化合物を開示している。

【 0 0 0 9 】

米国特許 US 4 5 2 1 6 0 7 号は降圧剤として使用するための下記式 :

【化 3】



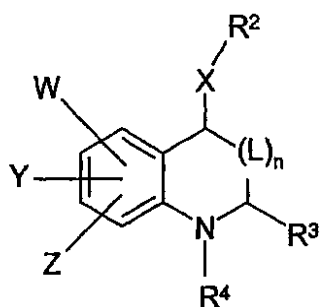
10

の化合物を開示している。

【 0 0 1 0 】

国際特許出願 W O 0 2 / 0 7 9 1 6 5 号は S T A T 6 シグナル伝達経路モジュレーターとしての下記式：

【化 4】



20

の化合物を開示している。

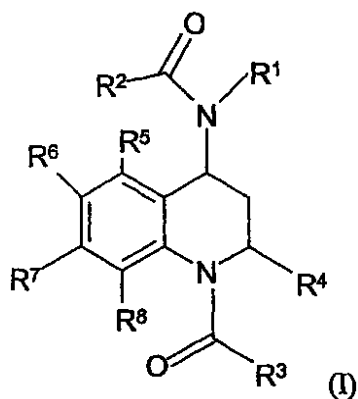
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

本発明は下記式 I：

【化 5】



30

40

[式中、

- R¹はH、(C₁-C₄)アルキル、(C₂-C₄)アルケニル、(C₂-C₄)アルキニルまたは(CH₂)_m-R¹を示し、ここで、

R¹は芳香族複素環、フェニルおよび(C₃-C₆)シクロアルキルから選択され、ここでフェニル、複素環およびシクロアルキル基は未置換であるか、または下記：

- Q¹および、

- 同一かまたは異なったQ¹から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1~3つの基で場合によって置換された(C₁-C₄)アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1~3つの基により置換されており、

50

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、 H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

m は0、1および2から選択される整数であり；

- R^2 は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、ここでアルキル基はハロゲン、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $NHSO_2R^9$ および $C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基、好ましくは1～3つの置換基により置換されていてよく、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、そして H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

- R^3 は $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたは $-A-R'^3$ を示し、ここで、

- A は価標、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- R'^3 は $(C_6 - C_{12})$ アリールまたは複素環を示し、これは場合により芳香族であり、環内に5～10原子を有し、ここでアリールおよび複素環基は未置換であるか、または下記：

- $(C_6 - C_{12})$ アリール、芳香族複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 OCH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、 H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

- R^4 は H または $(C_1 - C_4)$ アルキルを示し；

- R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一かまたは異なり、下記：

- H 、 Q^3 、および、

- 同一かまたは異なった Q^3 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

ここで Q^3 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、 H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される]のキノリン誘導体、その光学異性体、並びにそのNオキシドおよび薬学的に許容される塩および、医薬としてのその使用に関する。

【0012】

本発明は更に、 $CRTH2$ 拮抗剤による治療が該当する障害の予防または治療のための医薬の製造のための式(I)の化合物の使用に関する。

【0013】

本発明はまた $CRTH2$ 拮抗剤による治療が該当する障害の治療を必要とする哺乳類に式(I)の化合物の有効量を投与することを含む該治療のための方法を提供する。

【0014】

本発明はまた、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤または送達システムと共に式(I)の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0015】

本発明は更に、式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0016】

[発明の詳細な説明]

本発明は下記式(I)：

10

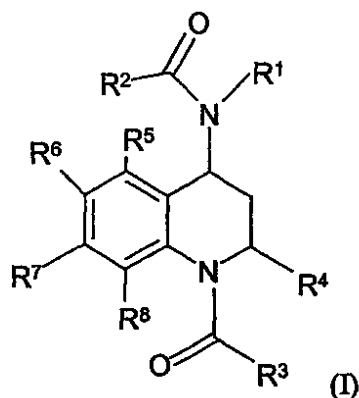
20

30

40

50

【化 6】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔 0 0 1 1 〕に記載した通り定義される] のキノリン誘導体、その光学異性体、並びにその N オキシドおよび薬学的に許容される塩、および、C R T H 2 拮抗剤として、そして、医薬としてのその使用に関する。

【 0 0 1 7 】

これらの化合物は選択的 C R T H 2 拮抗剤である。ヒトにおいては、C R T H 2 は免疫系細胞、および、特に T h 2 細胞、好酸球および好塩基球上に選択的に発現される。C R T H 2 はこれらの細胞の収集において重要な役割を果たす。本発明の化合物は T h 2 細胞、好酸球および / または好塩基球の関与する疾患の様相の予防および治療のために有用である。特に本発明の化合物は炎症性の要素の関与する疾患の様相、例えば慢性関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性結腸炎、炎症性腸疾患；皮膚障害、例えば乾癬、湿疹、紅斑、掻痒症および挫瘡；全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患、血管浮腫、卒中および再灌流傷害を特徴とする何れかの疾患、移植片拒絶および自己免疫疾患、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎の予防および治療において有用である。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物はまた、C R T H 2 受容体に拮抗するために使用できる研究用ツールとして有用である。例えば P G D₂ 媒介作用のシグナル伝達経路を調べるためにはどの P G D₂ 受容体が該経路に関与しているかを発見することが必須である。これは P G D₂ 受容体の各々に対して選択的拮抗剤が入手できる場合にのみ可能となる。選択的 C R T H 2 拮抗剤である本発明の化合物はこの目的のために使用できる。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の好ましい化合物は、式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記段落〔 0 0 1 1 〕に記載の通り定義される化合物、ただし下記化合物：

N - (1 - ベンゾイル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

40

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - プロパンアミド、

N - [1 - (4 - フルオロベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル)] - N - フェニル - ブタンアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - ペンタンアミド、

N - [1 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - プロパンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - 2 , 2 - ジメチル - N - フェニル - プロパンアミド、

50

N - (1 - ベンゾイル - 6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ペンタンアミド、

N - [1 - (2 - フラニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

2 - メチル - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - プロパンアミド、

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (3 - メトキシフェニル) - アセトアミド、

【 0 0 2 0 】

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (4 - メチルフェニル) - アセトアミド、

N - [1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

N - [1 - (3 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

N - [1 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - プロベニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (2 - チェニルカルボニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - [1 - (3 , 5 - ジニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、

【 0 0 2 1 】

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (2 - ヨードベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ペンタンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ブタンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - プロパンアミド、

1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 4 - (N - フェニルアセトアミド) - キナルジン、

N - [(1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - アセトアミド] - N - フェニル - アセトアミド、

10

20

30

40

50

ル] - 2 - メチル - N - フェニル - プロパンアミド ;

N - [1 - (4 - ブロモベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ; および、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ;

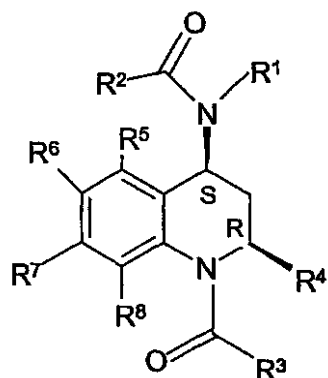
を除外するものとする。

【 0 0 2 2 】

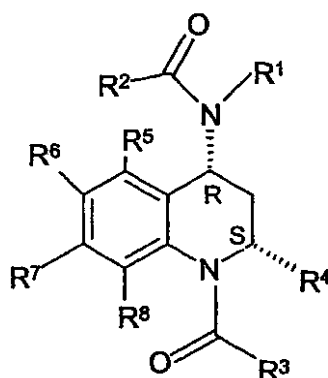
更に好ましい化合物群は、下記式 (I a) または (I b) :

10

【 化 7 】



(Ia)



(Ib)

20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落 [0 0 1 1] の式 (I) の化合物と同様に定義され、そして R^4 は (C_1 - C_4) アルキルである] のシス異性体、ただし、下記化合物 :

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - 2 - メチル - N - フェニルプロパンアミド ;

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - 2 , 2 - ジメチル - N - フェニル - プロパンアミド ;

30

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニルブタンアミド ;

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - アセトアミド ;

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - ペンタンアミド ;

N - [(2 R , 4 S) - 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド ;

を除外するものとする。

【 0 0 2 3 】

40

別の好ましい化合物群は、式 (I a) および (I b) のシス異性体であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が上記段落 [0 0 1 1] と同様に定義され、そして R^4 が (C_1 - C_4) アルキルであるもの、ただし、下記化合物 :

N - (1 - ベンゾイル - 6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - プロパンアミド、

N - [1 - (4 - フルオロベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル -

50

- 4 - キノリニル] - N - フェニル - ブタンアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - ペンタンアミド、
 N - [1 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - プロパンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - 2 , 2 - ジメチル - N - フェニル - プロパンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ペンタンアミド、
 N - [1 - (2 - フラニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 2 - メチル - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - プロパンアミド、
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
【 0 0 2 4 】
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (3 - メトキシフェニル) - アセトアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (4 - メチルフェニル) - アセトアミド、
 N - [1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソ - 2 - プロペニル] - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - (3 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (2 - チェニルカルボニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
【 0 0 2 5 】
 N - [1 - (3 , 5 - ジニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (2 - ヨードベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ペンタンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ブタンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - プロパンアミド、

1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 4 - (N - フェニルアセトアミド) - キナルジン、

N - [(1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - 2 - メチル - N - フェニル - プロパンアミド ;

N - [1 - (4 - プロモベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ; および、

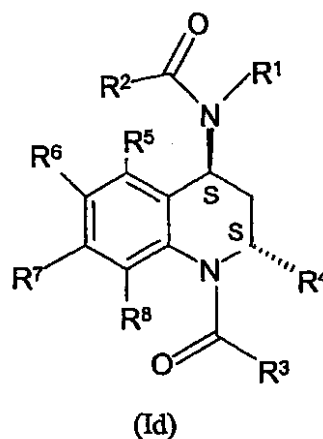
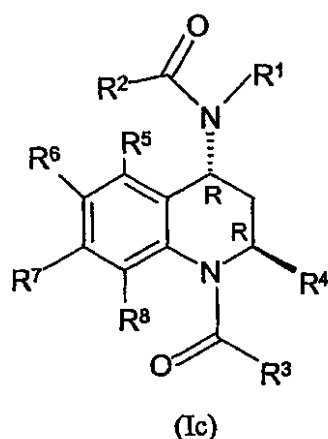
N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ;

を除外するものとする。

【 0 0 2 6 】

本発明の化合物の別の好ましい群は、下記式 (I c) または (I d) :

【 化 8 】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔 0 0 1 1 〕の式 (I) の化合物と同様に定義され、そして R^4 は (C_1 - C_4) アルキルである] のトランス異性体である。

【 0 0 2 7 】

トランス異性体の好ましい群は、式 (I c) または (I d) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔 0 0 1 1 〕の式 (I) の化合物と同様に定義され、そして R^4 は (C_1 - C_4) アルキルであるもの、ただし下記化合物：

N - (1 - ベンゾイル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリル) - アセトアニリド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - プロパンアミド、

N - [1 - (4 - フルオロベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - N - フェニル - ブタンアミド、

N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - ペンタンアミド、

N - [1 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - プロパンアミド、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル

-) - 2 , 2 - ジメチル - N - フェニル - プロパンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4
 - キノリニル) - N - フェニル - ペンタンアミド、
 N - [1 - (2 - フラニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル
 - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 2 - メチル - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシ
 シベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - プロパンアミド、
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1
 - (3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
【 0 0 2 8 】 10
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - (3 - メトキシフェニル) - アセトアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - (4 - メチルフェニル) - アセトアミド、
 N - [1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ -
 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロ
 ベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - [3 - (4 - メトキシフェ
 ニル) - 1 - オキソ - 2 - プロペニル] - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド 20
 、
 N - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル -
 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - (3 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル
 - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - [1 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ
 - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (2 - チエニ 30
 ルカルボニル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル
) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
【 0 0 2 9 】
 N - [1 - (3 , 5 - ジニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メ
 チル - 4 - キノリニル] - N - フェニル - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロ
 ベンゾイル) - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (2 - ヨードベンゾイル)
 - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、 40
 N - フェニル - N - [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (3 - メトキシベンゾイル
) - 2 - メチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - ペンタンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - ブタンアミド、
 N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル
) - N - フェニル - プロパンアミド、
 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 4 - (N - フェニルアセトアミド)
 - キナルジン、 50

N - [(1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - 2 - メチル - N - フェニル - プロパンアミド ;

N - [1 - (4 - プロモベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル] - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ; および、

N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - キノリニル) - アセトアミド ;

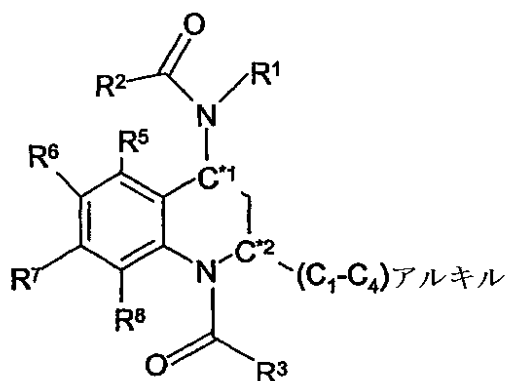
を除外するものとする。

【 0 0 3 0 】

10

R^4 が ($C_1 - C_4$) アルキルを示す式 (I) の化合物は下記式 :

【 化 9 】



20

上の C^{*1} および C^{*2} と付されたキラル中心 2 つを有する。

【 0 0 3 1 】

C^{*1} および C^{*2} の各々は C a h n - I n g o l d - p r e l o g の立体配置 R または S を有することができるため、式 (I) の化合物は下記 4 種の形態 :

$C^{*1} (R) - C^{*2} (S) - (C I S)$ 、

$C^{*1} (S) - C^{*2} (R) - (C I S)$ 、

$C^{*1} (R) - C^{*2} (R) (T R A N S)$ 、および、

$C^{*1} (S) - C^{*2} (S) (T R A N S)$ 、

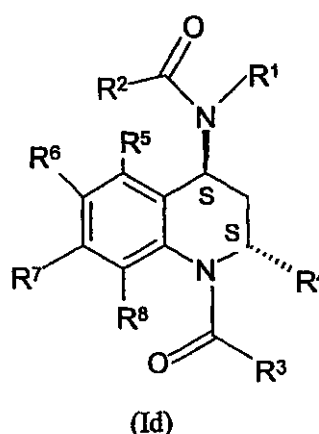
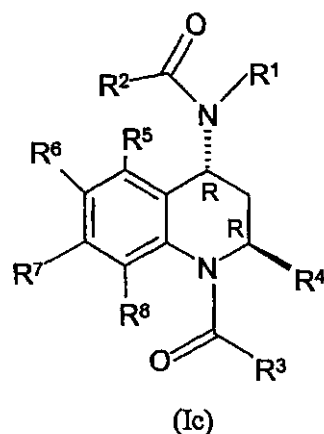
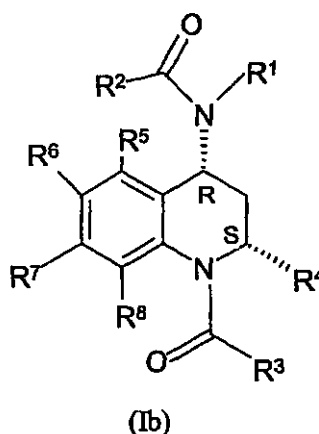
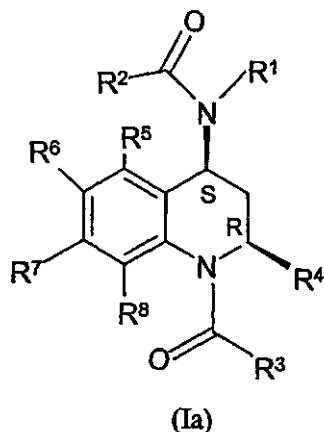
において存在する。

【 0 0 3 2 】

30

上記したとおり、 R^4 が ($C_1 - C_4$) アルキルを示す式 (I) の化合物は下記式 (I a)、(I b)、(I c) および (I d) :

【化 10】



10

20

により表すことができるジアステレオマー 4 つを含み、ここで (Ia) および (Ib) はシス異性体であり、そして (Ic) および (Id) はトランス異性体である。

【0033】

本出願において、「光学異性体」という用語は式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (Id) のジアステレオマーおよびこれらの混合物を包含する。

30

【0034】

式 (I) の好ましい化合物は式 (Ia)、(Ib) およびこれらの混合物である化合物である。

【0035】

上記化合物群のうち、以下の置換基が更に好ましい。

【0036】

好ましくは、 R^1 が H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ アルキニルまたは $(CH_2)_m - R'^1$ を示し、ここで、

R'^1 はフェニルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから選択され、ここでフェニルおよびシクロアルキル基は未置換であるか、または下記：

40

- Q^1 および、

- 同一かまたは異なった Q^1 から選択される 1 つまたは複数の基、好ましくは 1 ~ 3 つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される 1 つまたは複数の基、好ましくは 1 ~ 3 つの基により置換されており、

ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

m は 0、1 および 2 から選択される整数であり；

そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落【0011】に記載すると

50

おり定義される。

【0037】

好ましくは、 R^1 が $(CH_2)_m - R'^1$ を示し、ここで、

R'^1 はフェニルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから選択され、ここでフェニルおよびシクロアルキル基は未置換であるか、または場合により基 $COOR^9$ で置換された OR^9 、 $COOR^9$ および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される1～3つの基により置換されており、ここで R^9 はHまたは $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され、

m は0および1から選択される整数であり；

そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落【0011】に記載されており定義される。

10

【0038】

化合物の別の好ましい群は、 R^1 が $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $(C_2 - C_4)$ アルキニルまたは $(CH_2)_m - R'^1$ を示し、ここで、

R'^1 は芳香族複素環および $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから選択され、ここで複素環およびシクロアルキル基は未置換であるか、または下記：

- Q^1 および、

- 同一かまたは異なった Q^1 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される1つまたは複数の基により置換されており、
ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

m は0、1および2から選択される整数であり；

そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落【0011】に記載されており定義される式(I)の化合物を包含する。

20

【0039】

好ましくは R^1 が $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを示し、ここでシクロアルキル基は未置換であるか、下記：

- Q^1 および、

- 同一かまたは異なった Q^1 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基により置換されており、
ここで Q^1 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択され；

m は0、1および2から選択される整数である。

30

【0040】

好ましくは、 R^1 は $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、より好ましくはシクロプロピル基である。

40

【0041】

好ましくは、 R^1 は未置換であるか、または、ハロゲン、 OR^9 、 CH_2COOR^9 および CH_2COOR^9 ただし R^9 がHおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される置換基によりパラ位において置換されているフェニルである。

【0042】

好ましくは、 R^2 は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、これは場合により $COOR^9$ で置換されており、ここで R^9 はHおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。

【0043】

好ましくは、 R^2 は未置換の $(C_1 - C_4)$ アルキル、より好ましくはメチル基である。

50

【0044】

R^3 は好ましくは($C_3 - C_6$)シクロアルキルおよび-A- R'^3 から選択され、ここで

- Aは価標、直鎖または分枝鎖の($C_1 - C_3$)アルキレンまたは($C_2 - C_3$)アルケニレンを示し；

- R'^3 は複素環を示し、これは場合により芳香族であり、環内に5～10原子を有し、未置換であるか、または下記：

- ($C_6 - C_{12}$)アリール、芳香族複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基により置換されており、ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 CH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択されるが、

ただし、 R^3 は未置換のチエニルまたは未置換のフラニルからは選択されない。

【0045】

好ましくは、 R^3 は($C_3 - C_6$)シクロアルキルおよび-A- R'^3 から選択され、ここで、

- Aは価標、直鎖または分枝鎖の($C_1 - C_3$)アルキレンまたは($C_2 - C_3$)アルケニレンを示し；

- R'^3 はイソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリルまたは複素環を示し、場合により芳香族であり、環内に6～10原子を有し、これは未置換であるか、または下記：

- ($C_6 - C_{12}$)アリール、複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基により置換されており、ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 CH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択される。

【0046】

好ましくは、 R^3 は-A- R'^3 であり、ここで、

- Aは価標を示し；

- R'^3 はイソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリルまたは複素環を示し、場合により芳香族であり、環内に6～10原子を有し、これは未置換であるか、または下記：

- ($C_6 - C_{12}$)アリール、複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された($C_1 - C_4$)アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基により置換されており、ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 CH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、Hおよび($C_1 - C_4$)アルキルから選択される。

【0047】

10

20

30

40

50

好ましくは、 R^3 は $-A-R'^3$ から選択され、ここで、

- A は価標、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- R'^3 は $(C_6 - C_{12})$ アリール、好ましくはフェニルを示し、これは未置換であるか、または下記：

- $(C_6 - C_{12})$ アリール、芳香族複素環、

- Q^2 、および、

- 同一かまたは異なった Q^2 から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基で場合によって置換された $(C_1 - C_4)$ アルキル、

から選択される1つまたは複数の基、好ましくは1～3つの基により置換されており、

ここで Q^2 はハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 OR^9 、 SR^9 、 OCH_2CF_3 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $NR^9C(=O)R^{10}$ および $C(=O)R^9$ から選択され、ここで R^9 および R^{10} は同一かまたは異なり、 H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。

10

【0048】

好ましくは、 R^3 は $-A-R'^3$ から選択され、ここで、

- A は価標、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_3)$ アルキレンまたは $(C_2 - C_3)$ アルケニレンを示し；

- R'^3 はフェニルを示し、これは未置換であるか、または $(C_6 - C_{12})$ アリール、複素環、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OR^9 および $COOR^9$ から選択される1～3つの置換基で置換されており、ここで R^9 は H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。

20

【0049】

好ましくは、 R^4 は $(C_1 - C_4)$ アルキル、より好ましくはメチル基を示す。

【0050】

好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一かまたは異なり、 H 、ハロゲンおよび OR^9 から選択され、ここで R^9 は H および $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される。

【0051】

上記または後記の本明細書において、

ハロゲンはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。

【0052】

アルキル基は直鎖または分枝鎖の炭素鎖を包含する。 $(C_1 - C_4)$ アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび t -ブチルである。アルケニル基という用語は二重結合少なくとも1つを有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。 $(C_2 - C_4)$ アルケニル基の例はエテニル、3-ブテン-1-イル等である。

30

【0053】

アルキニル基という用語は三重結合少なくとも1つを有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。 $(C_2 - C_4)$ アルキニル基の例はエチニル、3-ブチン-1-イル、プロピニル等である。

【0054】

$(C_3 - C_6)$ シクロアルキルという用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを包含する。

40

【0055】

複素環という用語は環内に O 、 S および N から選択されるヘテロ原子1～4個を含む環内に5～10原子を有する場合により芳香族の炭素環を包含する。複素環の好ましい群は O 、 S および N から選択されるヘテロ原子1～3個を含む5または6員の複素環を包含する。

【0056】

特に好ましい複素環はイソオキサゾリル、オキサゾリル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピ

50

リジニル、ピラジニル、ベンゾ - オキサジアゾリルまたはピラゾロ - ピリジニル、キノリニルおよびキノキサリニルである。(C₆ - C₁₂)アリアルとは炭素原子6 ~ 12個を含む芳香族の炭素環を指すものとする。好ましいアリアルはフェニルである。

【0057】

好ましい化合物は、下記化合物：

- シス - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 10
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - アクリロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 20
- シス - N - [1 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- 4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸メチルエステル ;
- 4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸 ;

【0058】

- シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - (2 - メチル - 1 - フェニルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 40
- シス - N - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
- シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 50

) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 5 9 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 0 】

シス - N - [1 - (2, 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - 5 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - チオフェン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド ;

シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - キノリン - 6 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

10

20

30

40

50

2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - t - ブチル - チアゾール - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 1 】

シス - N - [1 - (4 - t - ブチル - チアゾール - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - 2 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - イソニコチン酸メチルエステル ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - エチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - プロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 2 】

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 , 4 - ジメトキシ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - フラン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 4 - ジメチル - オキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - メトキシメチル - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 3 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 10

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 20

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノキサリン - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 - メトキシ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - t - ブチル - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 4 】

シス - N - [1 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 30

シス - N - [2 - メチル - 1 - ([1 , 2 , 5] チアジアゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 5 - プロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - ベンジル - アセトアミド ;

シス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ; 40

トランス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロヘキシル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ; 50

シス - N - (1 - ベンゾイル - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 5 】

N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - プロパ - 2 - イニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトアミド ;

シス - { 4 - [アセチル - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アミノ] - フェニル } - 酢酸エチルエステル ; 10

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸メチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸 ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ; 20

【 0 0 6 6 】

(+) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(-) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - フェニル - N - [1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ; 30

シス - N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミドおよび、

シス - N - エチル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド、
である。

【 0 0 6 7 】

特に好ましいものは、下記化合物 :

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 50

シス - N - [1 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸メチルエステル ;

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸 ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
トラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2
, 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4
- テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (2 - メチル - 1 - フェニルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キ
ノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 8 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミ
ド ;

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2
, 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミ
ド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチ
ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミ
ド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
リジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4
- イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 6 9 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリ
ジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N -
フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニ
ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトア
ミド ;

シス - N - [1 - (5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

10

20

30

40

50

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カ
ルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - ア
セトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メ
チル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトア
ミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 2 - カルボニル) -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボニル) -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 7 0 】

シス - N - [1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2
, 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メ
チル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトア
ミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - 5 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - チオフェン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド ;

シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - キノリン - 6 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - t - ブチル - チアゾール - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - 2 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - イソニコチン酸メチルエステル ;

【 0 0 7 1 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンゾ
イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセト
アミド ;

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - エチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボ
ニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセト
アミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - プロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル)

10

20

30

40

50

- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - プロモ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 10

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 7 2 】

シス - N - [1 - (3, 4 - ジメトキシ - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - フラン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (2, 5 - ジメチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 20

シス - N - [1 - (2, 4 - ジメチル - オキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - メトキシメチル - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 30

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

【 0 0 7 3 】

シス - N - [1 - (5 - イソブチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ; 40

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 4 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノキサリン - 5 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 - メトキシ - チオフエン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - t - ブチル - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボニル) - 2 - メ 50

チル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - ([1, 2, 5] チアジアゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 5 - プロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

10

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - ベンジル - アセトアミド ;

【 0 0 7 4 】

シス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

トランス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロヘキシル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

20

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - プロパ - 2 - イニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトアミド ;

30

シス - { 4 - [アセチル - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アミノ] - フェニル } - 酢酸エチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸メチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸 ;

【 0 0 7 5 】

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

40

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(+) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(-) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトア

50

ミド；

シス - N - フェニル - N - [1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド；

シス - N - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミドおよび、

シス - N - エチル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド、

である。

10

【 0 0 7 6 】

立体配置 $C^{*1}(R) - C^{*2}(S)$ 、 $C^{*1}(S) - C^{*2}(R)$ の上記した化合物またはこれらの混合物が特に好ましい。

【 0 0 7 7 】

最も好ましい化合物は、下記化合物：

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

【 0 0 7 8 】

シス - N - [1 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - プロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [2 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド；

シス - N - [1 - (5 - メトキシメチル - フラン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1

50

, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;
 シス - N - [1 - (5 - イソブチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [1 - (3 - メトキシ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - ([1, 2, 5] チアジアゾール - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

10

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - プロパ - 2 - イニル - アセトアミド ;

【 0 0 7 9 】

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトアミド ;

20

シス - { 4 - [アセチル - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アミノ] - フェニル } - 酢酸エチルエステル ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニルマロンアミド酸メチルエステル ;

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

30

(+) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

(-) - シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ;

シス - N - フェニル - N - [1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド ; および、

40

シス - N - [2 - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド ;

である。

【 0 0 8 0 】

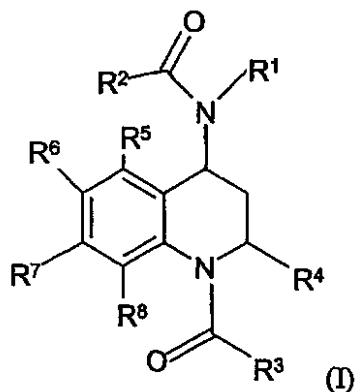
本発明は更に医薬としての上記化合物または化合物の群に関する。本発明は更に C R T H 2 拮抗剤としての上記化合物または化合物の群に関する。

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物の製造のための一般的操作法

本発明はまた下記式 (I) :

【化 1 1】



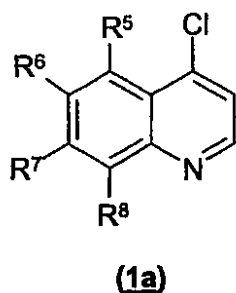
10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔0011〕と同様に定義され、そして R^4 は($C_1 - C_4$)アルキルである] の化合物の製造方法に関し、該方法は下記工程：

【0082】

(1) 下記式(1a)：

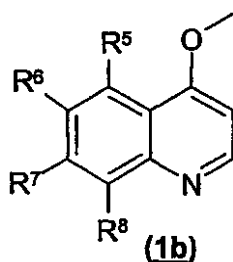
【化 1 2】



20

[式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔0011〕と同様に定義される] の化合物をメタノールのような溶媒の存在下にナトリウムメトキシドと反応させることにより下記式(1b)：

【化 1 3】



30

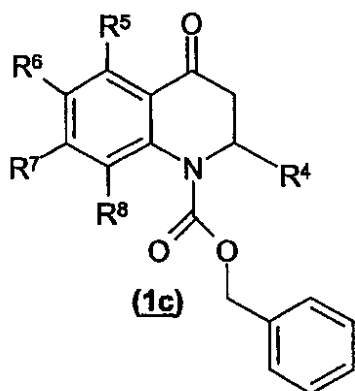
[式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【0083】

(2) 式(1b)の該化合物を式 $R^4 - MgCl$ の化合物、ただしここで R^4 は($C_1 - C_4$)アルキルであるものとテトラヒドロフランのような無水エーテル中で反応させ、そして次にベンジルクロホルレートと反応させることにより下記式(1c)：

40

【化 1 4】



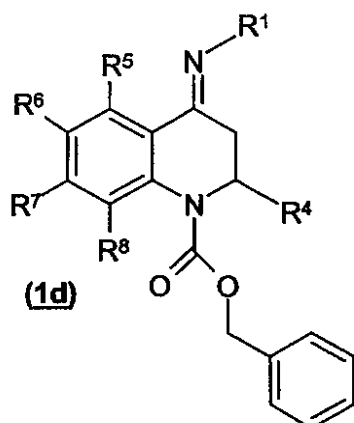
10

[式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 8 4】

(3) 式 (1 c) の該化合物を式 $R^1 - NH_2$ の化合物、ただしここで R^1 は上記段落 [0 0 1 1] と同様に定義される] の化合物と塩基および $TiCl_4$ の存在下に反応させることにより下記式 (1 d) ；

【化 1 5】



20

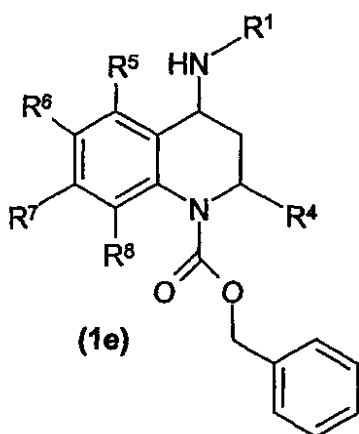
30

[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 8 5】

(4) 式 (1 d) の該化合物を例えば $NaBH_4$ および $MeOH$ を用いて酢酸の存在下に還元することにより下記式 (1 e) ；

【化 1 6】



40

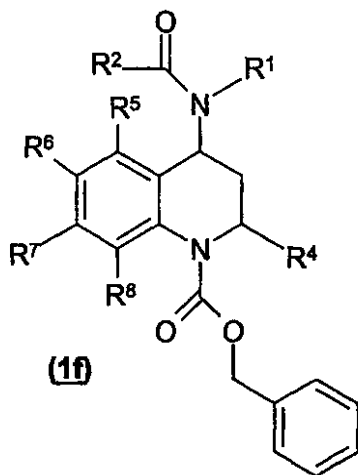
[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

50

【 0 0 8 6 】

(5) 式 (1 e) の該化合物を式 R^2COCl の化合物、ただしここで R^2 は上記段落 [0 0 1 1] と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより式 (I f) :

【 化 1 7 】



10

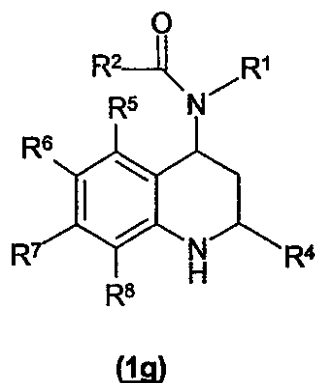
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 8 7 】

20

(6) 式 (1 f) の該化合物を例えば Pd / C により触媒されるギ酸アンモニウムを用いた水素化分解により脱保護することにより下記式 (1 g) :

【 化 1 8 】



30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 8 8 】

(7) 式 (1 g) の該化合物を R^3COCl 、ただしここで R^3 は上記段落 [0 0 1 1] と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより式 (I) の化合物、ただしここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記の通り定義され、そして R^4 は (C

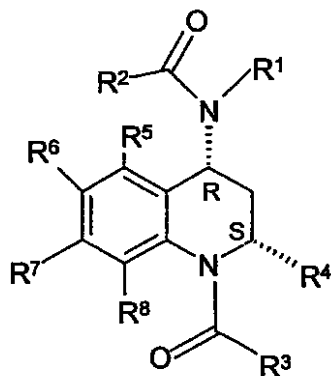
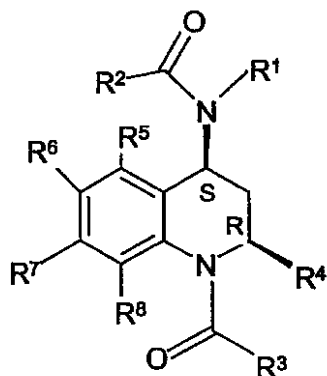
40

₁ - C₄) アルキルであるものとする；

【 0 0 8 9 】

(9) 下記式 (I a) および (I b) :

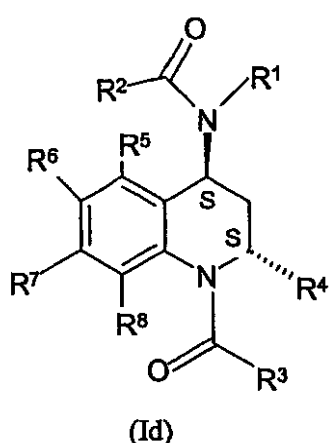
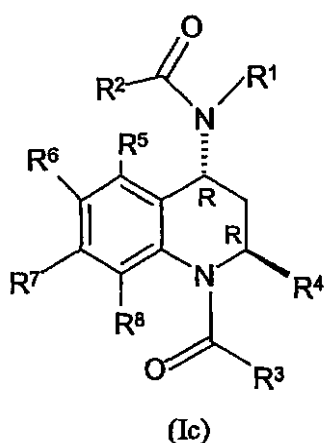
【化 19】



10

の化合物を下記式 (Ic) および (Id) :

【化 20】



20

の化合物から分離すること、
および、

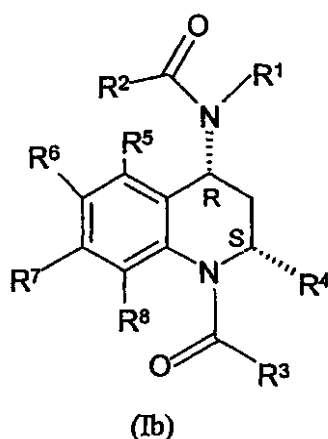
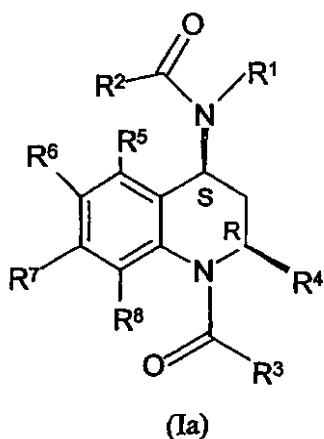
- 式 (Ia) および (Ib) の該化合物および式 (Ic) および (Id) の該化合物
を単離すること、または、 30

- 式 (Ia) および (Ib) の該化合物および式 (Ic) および (Id) の化合物を
さらに分離して4種の個別のジアステレオマーを得ること、および、これらを単離するこ
とを含む。

【0090】

本発明はまた、下記式 (Ia) または (Ib) :

【化 21】

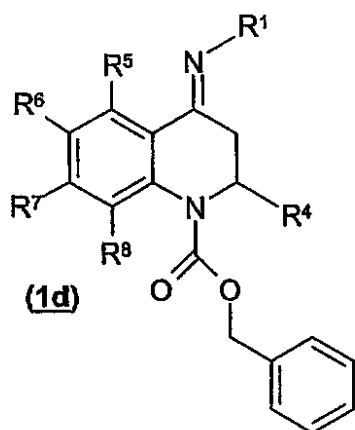


40

[式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸およびR⁴は(C₁-C₄)アルキルであ 50

る]の化合物またはその混合物の製造方法であって、該方法は下記式(Ⅰd)：

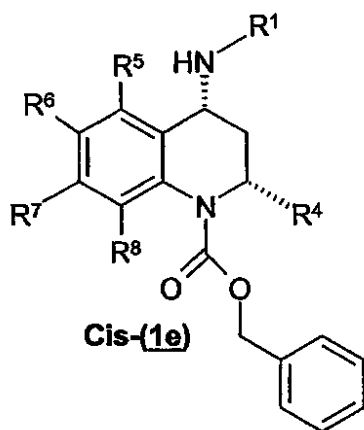
【化22】



10

[式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落〔0011〕と同様に定義され、 R^4 は(C_1 - C_4)アルキルである]の化合物を酢酸中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのようなミネラルボロハイドライドと反応させることにより下記式cis-(1e)：

【化23】



20

30

[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される]の化合物とすることを特徴とする。

【0091】

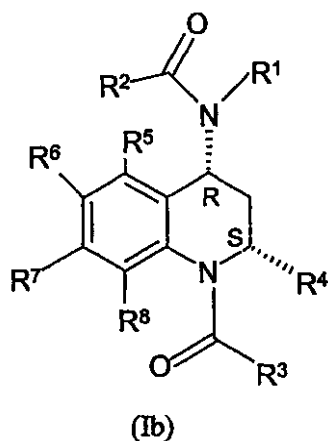
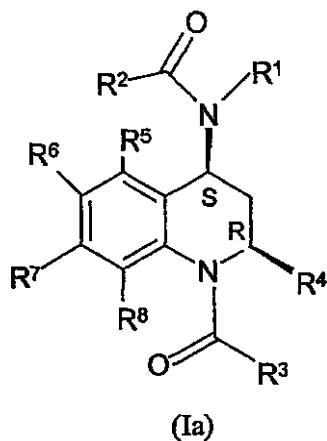
次に工程5、6および7をスキーム1に記載の通り実施し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が前述のとおり定義される式(Ⅰa)および(Ⅰb)の化合物の混合物を得る。場合により式(Ⅰa)および(Ⅰb)の化合物を分離し、そして単離してよい。

【0092】

本発明はまた、下記式(Ⅰa)または(Ⅰb)：

40

【化 2 4】



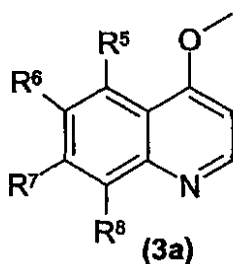
10

の化合物またはその混合物の製造方法であって、該方法は下記工程：

【 0 0 9 3】

(1) 下記式 (3 a)：

【化 2 5】



20

[式中、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は上記段落〔 0 0 1 1 〕と同様に定義される] の化合物を下記：

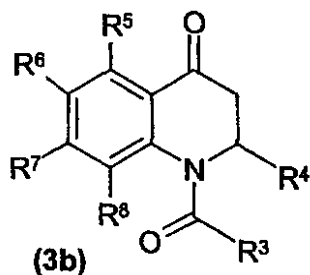
- 式 R⁴ - M g C l の化合物、ただしここで R⁴は (C₁ - C₄) アルキルであるものとテトラヒドロフランのような無水エーテル中で、次いで、

- 式 R³ - C O C l の化合物と、

30

反応させることにより下記式 (3 b)：

【化 2 6】



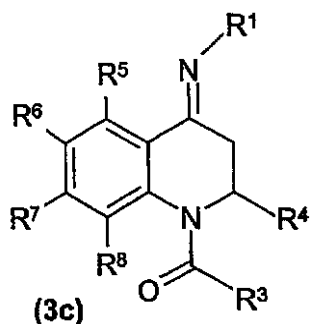
40

[式中、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 9 4】

(2) 式 (3 b) の該化合物を式 R¹ - N H₂ の化合物、ただしここで R¹は上記段落〔 0 0 1 1 〕と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより下記式 (3 c)：

【化 2 7】



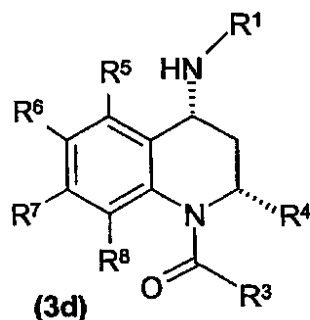
10

[式中、R¹、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 9 5】

(3) 式 (3 c) の該化合物を例えば酢酸中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのようなミネラルボロハイドライドで還元することにより下記式 (3 d) ；

【化 2 8】



20

[式中、R¹、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 9 6】

(4) 式 (3 d) の該化合物を式 R²COCl の化合物、ただしここで R² は上記段落 [0 0 1 1] と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより式 (I a) および (I b) の化合物の混合物、ただしここで R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷および R⁸ は前述の通り定義されるものとする；

30

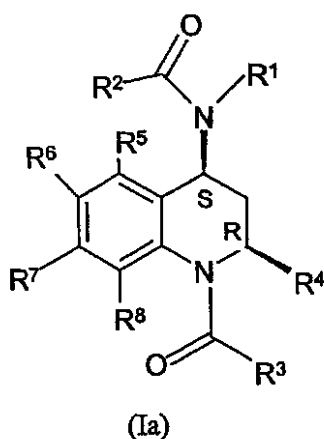
(5) 該混合物を単離すること、または、

(6) 式 (I a) および (I b) の該化合物を分離し、そして単離すること、を含む上記方法に関する。

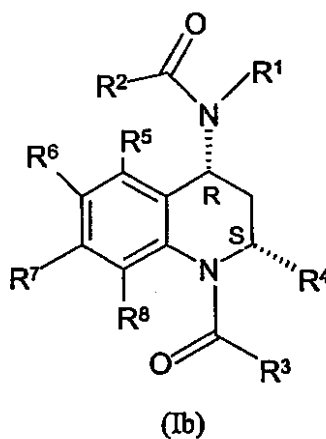
【 0 0 9 7】

本発明はまた、下記式 (I a) または (I b) ；

【化 2 9】



(Ia)



(Ib)

40

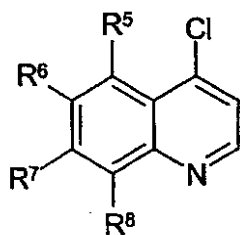
50

の化合物またはその混合物の製造方法であって、該方法は下記工程：

【 0 0 9 8 】

(1) 下記式 (4 a) :

【 化 3 0 】

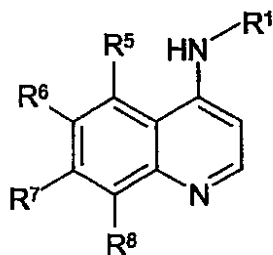


(4a)

10

の化合物を式 $R^1 - NH_2$ の化合物、ただしここで R^1 は上記段落【 0 0 1 1 】と同様に定義されるものと反応させて下記式 (4 b) :

【 化 3 1 】



(4b)

20

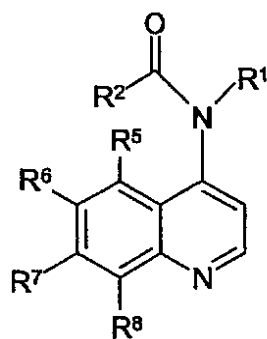
[式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 0 9 9 】

(2) 式 (4 b) の該化合物を式 R^2COCl の化合物、ただしここで R^2 は上記段落【 0 0 1 1 】と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより下記式 (4 c) :

30

【 化 3 2 】



(4c)

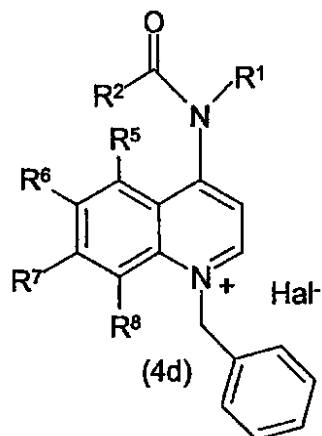
40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 1 0 0 】

(3) 式 (4 c) の該化合物をアセトンのような溶媒中ベンジル - ハロゲンと反応させることにより下記式 (4 d) :

【化 3 3】



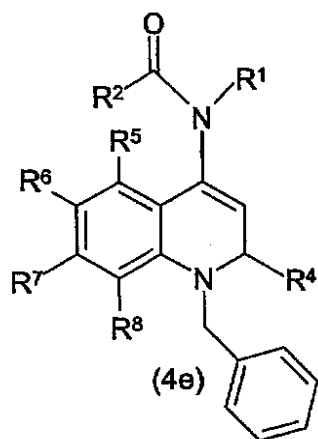
10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義される] の化合物とすること；

【 0 1 0 1】

(4) 場合により式 (4 d) の該化合物を式 $R^4 - MgCl$ の化合物、ただしここで R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルであるものとテトラヒドロフランのような無水エーテル中で反応させることにより下記式 (4 e) ；

【化 3 4】



20

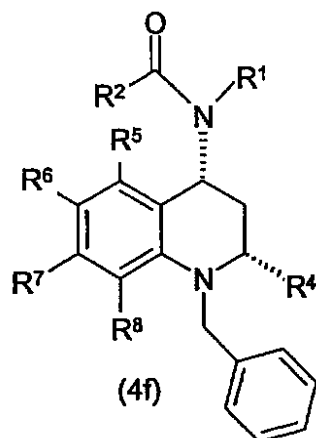
30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項 1 に記載の通り定義され、 R^4 は ($C_1 - C_4$) アルキルである] の化合物とすること；

【 0 1 0 2】

(5) 式 (4 d) または (4 e) の該化合物を例えば (R , R) - (-) - 1 , 2 - ビス [o - メトキシフェニル) (フェニル) ホスフィノ] エタン (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレートまたは $NiCl_2 / NaBH_4$ の存在下 $MeOH$ 中の水素化により還元することにより下記式 (4 f) ；

【化 3 5】



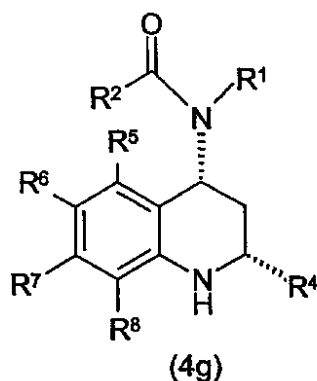
10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の通り定義され、 R^4 は($C_1 - C_4$)アルキルである] の化合物とすること；

【0103】

(6) 式(4f)の該化合物を例えばPd/Cにより触媒されるギ酸アンモニウムを用いた水素化分解により脱保護することにより下記式(4g)：

【化 3 6】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1に記載の通り定義される] の化合物とすること；

【0104】

(7) 式(4g)の該化合物を R^3COCl 、ただしここで R^3 は上記段落【0011】と同様に定義されるものと塩基の存在下に反応させることにより式(Ia)および(Ib)の化合物の混合物、ただしここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記の通り定義されるものとする；

(8) 式(Ia)および(Ib)の該化合物を単離すること、または、

(9) 式(Ia)および(Ib)の化合物を分離し、そしてこれらを単離すること、を含む上記方法に関する。

40

【0105】

その置換に応じて、式(I)の化合物は更に別のキラル中心を有する場合がある。この更に別のキラル中心による光学異性体も本発明の範囲内に包含される。

【0106】

本発明において利用される化合物は式(I)の化合物の薬学的に許容される誘導体、例えば溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩および多形体(異なる結晶格子型)を包含する。式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は塩基性の部分を有する塩および酸性の部分を有する塩を包含する。塩基性の部分を有する式(I)の化合物の薬学的に許容される塩という表現は、無毒性の無機または有機の酸、例えば臭化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安

50

息香酸、フマル酸およびトルエンスルホン酸等から形成してよい式 (I) の化合物の付加塩を指すものとする。誘導体 (I) の種々の第四級アンモニウム塩もまた本発明の化合物のこの範疇に包含される。更にまた、酸性の部分をも有する式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩という表現は、非毒性の無機または有機の塩基、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属 (ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム) の水酸化物、アミン (ジベンジルエチレンジアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ベンジルアミン等) または第四級アンモニウム水酸化物、例えば水酸化テトラメチルアンモニウムから形成してよい式 (I) の化合物の通常の塩を指すものとする (“Pharmaceutical salts”, Berge S. M. et al., (1997) J. Pharm. Sci. 66: 1-19 が参照でき、これは参照により本明細書に組み込まれる)。

10

【0107】

当業者の知るとおり本発明の化合物のプロドラッグの使用も包含される (Bundgaard, et al., Acta. Pharm. Suec., 1987; 24: 233-246 参照)。

【0108】

医薬組成物

本発明の生成物は治療すべき症状の性質および重症度に対して適切な組成物の形態で投与する。ヒトにおける一日当たり用量は通常は生成物 1 mg ~ 1 g であり、これを 1 回または 1 回より多くの個々の用量として使用してよい。組成物は投与の意図する経路に適合する形態し、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、マウスウォッシュ、エアロゾル、吸入用粉末、坐剤、浣腸剤、フォーム (例えば直腸用フォーム)、ゲルまたは懸濁液の形態で製造する。これらの組成物は当業者のよく知る方法で製造され、そして、活性原体 (本発明の化合物) 0.5 ~ 60 重量% および活性原体および意図する組成物の物理的形態に対して適切であり適合する薬学的ベヒクルまたは担体 40 ~ 99.5 重量% を含む。

20

【0109】

固体製剤は粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤および坐剤を包含する。固体担体は希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、バインダーまたは錠剤崩壊剤としても機能する物質 1 種または 1 種より多くであることができ; これはまたカプセル化剤であることもできる。粉末においては、担体は微細分割された固体であり、これは微細分割された活性化合物と混合される。錠剤においては、活性化合物は適当な比率で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状および大きさに圧縮成型する。粉末、錠剤、カシェ剤またはカプセル用の封入形態は好ましくは活性化合物 5 ~ 約 70 % を含有する。適当な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、砂糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等である。

30

【0110】

錠剤、粉末、カシェ剤およびカプセル剤は経口投与に適する固体剤型として使用できる。薬剤はスプレー (適切な弁を装着した加圧容器または計量弁を装着した非加圧容器中) としてデリバリーしてよい。

40

【0111】

液状製剤は溶液、懸濁液および乳液を包含する。

【0112】

活性化合物の滅菌水または水 - ポリエチレングリコール溶液は非経口投与に適する液状製剤の例として挙げることができる。液状製剤はまた水性ポリエチレングリコール溶液中に製剤することもできる。

【0113】

経口投与のための水溶液は水中に活性化合物を溶解し、そして適当な着色料、矯味矯臭剤、安定化剤および粘稠化剤を所望に応じて添加することにより製造できる。経口用途の

50

ための水性懸濁液は、粘稠物質、例えば天然、合成のガム類、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび製薬分野で知られた他の懸濁剤と共に水中に微細分割された活性化合物を分散することにより製造できる。

【0114】

坐剤の製造のためには、低融点ワックス例えば脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物をまず溶融し、そして活性成分を例えば攪拌によりそこに分散させる。次に溶融した均質な混合物を好都合な大きさの金型に注ぎ込み、冷却固化させる。浣腸剤は直腸投与に適する溶液の製造のための知られた操作法に従って得る。フォームは知られた方法に従って製造する（これらのフォームは直腸結腸瘤の治療のための5 - A S Aのような薬剤の投与のために使用されるものと同様であるという特徴を有する）。

10

【0115】

好ましくは、薬学的製剤は単位剤型である。このような形態において、製剤を薬剤の適切な量を含む単位用量に分割する。単位剤型はパッケージされた製剤であることができ、パッケージは異なる量の製剤を含み、例えばバイアルまたはアンプル中にパッケージされた錠剤、カプセルおよび粉末である。単位剤型はカプセル、カシェ剤または錠剤そのものであることもでき、または、これらのパッケージされた形態の何れかの適切な数量であることもできる。

【0116】

使用

本発明の化合物はC R T H 2拮抗剤、好ましくは選択的C R T H 2拮抗剤である。これらの化合物は低いIC₅₀値、典型的には最高でも10 μM、好ましくは1 μM未満、より好ましくは500 nM未満を有する。

20

【0117】

本発明の化合物はT H 2細胞関連疾患、好酸球関連疾患および好塩基球関連疾患のようなC R T H 2拮抗剤により治療できる疾患の予防および治療において使用できる。好ましくは、本発明の化合物は炎症性の要素の関与する疾患、例えば炎症性障害、例えば慢性関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性結腸炎、炎症性腸疾患；皮膚障害、例えば乾癬、湿疹、紅斑、掻痒症および挫傷；全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患、血管浮腫、卒中および再灌流傷害を特徴とする何れかの疾患、移植片拒絶および自己免疫疾患、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎の予防および治療において使用できる。

30

【0118】

本発明は最後に本発明の化合物の有効量を上記疾患の治療に必要な哺乳類、特にヒトに投与することを含む該治療のための方法に関する。

【0119】

本発明の化合物の合成のための方法

プロトコルA

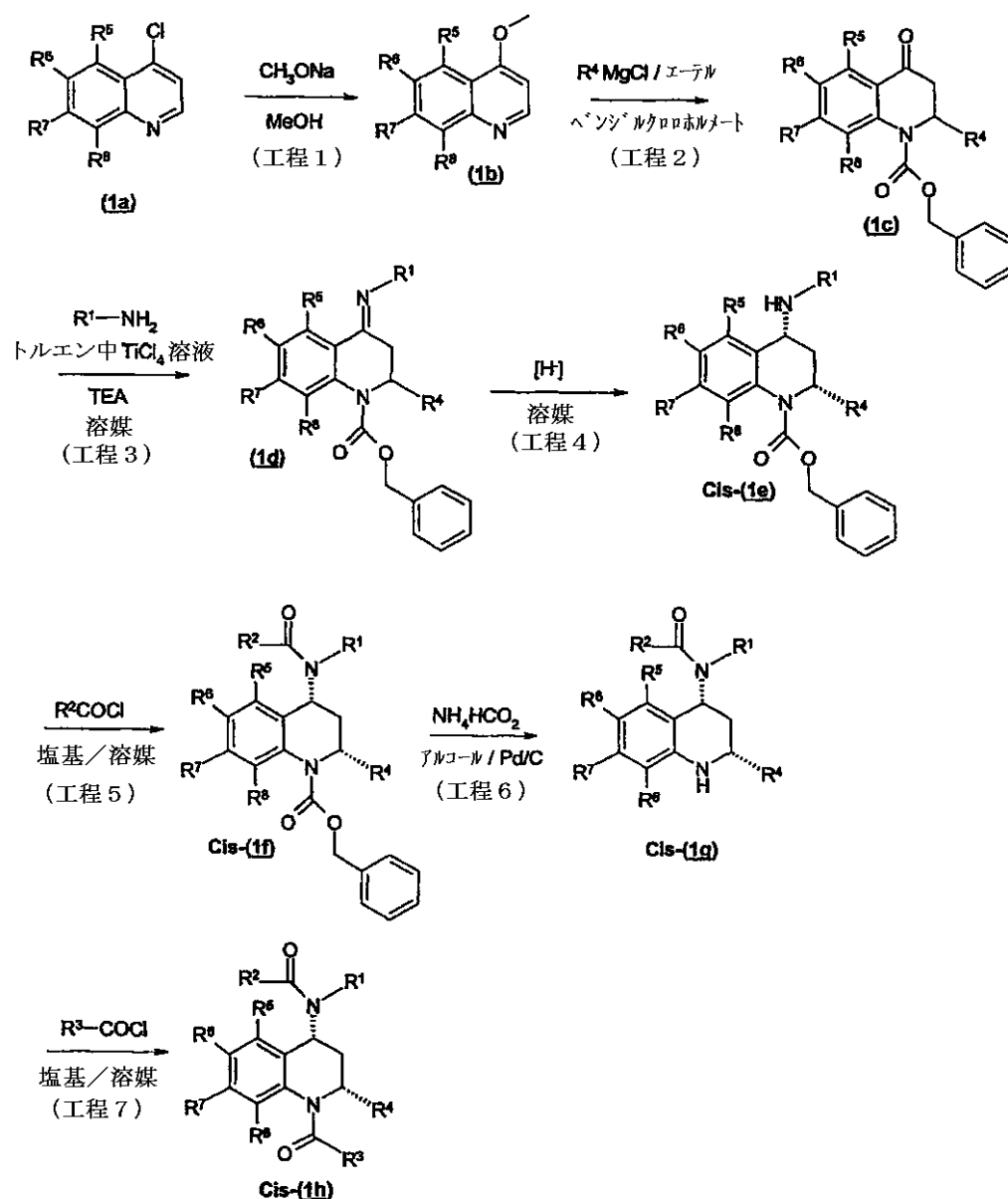
プロトコルAはR⁴が(C₁ - C₄)アルキルである式(I)の化合物の製造に有用である。

スキーム1はR⁴が(C₁ - C₄)アルキルである式(I)の化合物のシス異性体の製造を説明するものである。

40

【化 3 7】

スキーム 1



10

20

30

40

50

【0120】

原料化合物は市販品を使用するか、または当業者の知る経路で製造できる。

【0121】

工程 1 において、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記段落【0011】と同様に定義される化合物(1a)を還流下メタノール中のナトリウムメトキシド(好ましくは5~10当量)と反応させることにより所望のメトキシキノリンを形成する。

【0122】

工程 2 において、化合物(1b)を低温、好ましくは0~-78℃で、無水エーテル(例えばテトラヒドロフラン)中の R^4 -塩化マグネシウムの溶液の過剰量と反応させ、次に同じ温度条件下でベンジルククロホルメートの過剰量で処理することにより化合物(1c)を得る。

【0123】

工程 3 においては、化合物(1c)をアミン(例えばアニリン)、トルエン中の塩化チタンの溶液(好ましくは1~1.1当量)、ジクロロメタンのような塩素化溶媒中のトリエチルアミンのような塩基(好ましくは4~8当量)と、0℃未満の温度で反応させて化合物(1d)を得る。

50

【 0 1 2 4 】

工程 4 においては、化合物 (1 d) を室温で酢酸中ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドの過剰量と反応させて所望のアミン (シス) を得る。

【 0 1 2 5 】

工程 5 においては、化合物シス (1 e) を還流下、ジオキサンまたは D M F のような溶媒中の式 $R^2 - COCl$ のアシルクロリド (好ましくは 5 ~ 30 当量) およびジイソプロピルエチルアミンのような塩基でアシル化することにより、化合物シス - (1 f) を得る。

【 0 1 2 6 】

工程 6 においては、化合物シス - (1 f) を還流下、エタノールのようなアルコール中の水素化分解 (例えば P d / C により触媒されたギ酸アンモニウム) により脱保護することにより、化合物シス - (1 g) を得る。

【 0 1 2 7 】

工程 7 においては、化合物シス - (1 g) をジオキサン、T H F または D M F のような溶媒中の式 $R^3 - COCl$ のアシルクロリド (市販品または相当する酸から製造) および溶液中またはその固体支持形態の塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンと室温で反応させることにより、 R^4 が ($C_1 - C_4$) アルキルである式 (I) の化合物を得る。

【 0 1 2 8 】

場合により、立体配置 $C^{*1} (R) - C^{*2} (S)$ または $C^{*1} (S) - C^{*2} (R)$ のシス異性体を当業者の知る方法、例えばフラッシュクロマトグラフィーを用いて分離することができる。

【 0 1 2 9 】

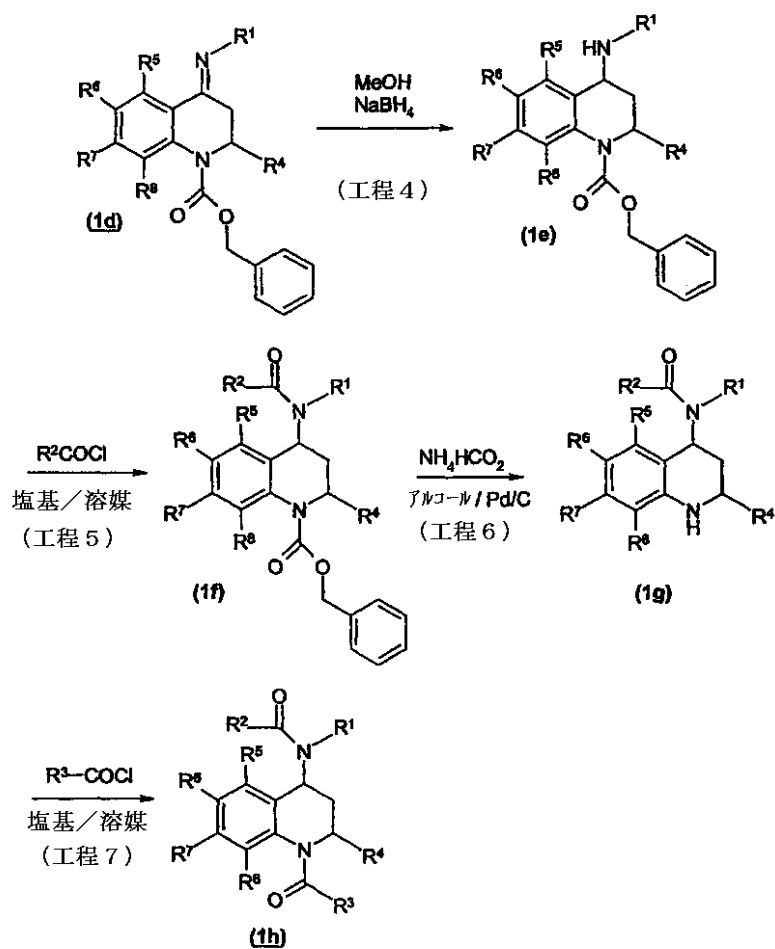
スキーム 2 はスキーム 1 の化合物 (1 d) を原料とする R^4 が ($C_1 - C_4$) アルキルである式 (I) の化合物のジアステレオマーの混合物の製造を説明するものである。

10

20

【化 3 8】

スキーム 2



10

20

【0130】

化合物 1 h はシス配置の異性体 2 種およびトランス配置の異性体 2 種を含有するジアステレオマー 4 種の混合物である。シス異性体およびトランス異性体は当業者の知る方法、
例えばフラッシュクロマトグラフィーを用いて分離することができる。

30

【0131】

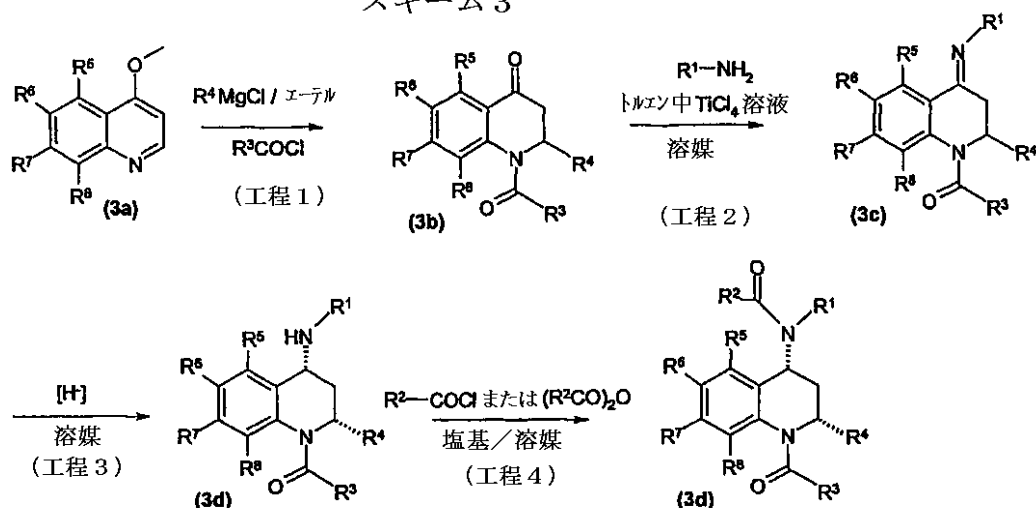
プロトコル B

プロトコル B は R^4 が $(C_1 - C_4)$ アルキルである式 (I) の化合物の製造のための別の方法である。スキーム 3 は式 (I) の化合物のシス異性体の製造を説明するものである。

。

【化 3 9】

スキーム 3



10

【0132】

化合物(3a)はスキーム1の工程1に従って得られる。

【0133】

工程1においては、化合物(3b)を低温、好ましくは0～-78℃で、テトラヒドロフランのような無水エーテル中の R^4-MgCl の溶液(好ましくは5～10当量)と反応させ、次に同じ温度条件下で R^2-COCl (好ましくは5～10当量)で処理することにより化合物(3b)を形成する。

20

【0134】

工程2においては、化合物(3b)を R^1-NH_2 (好ましくは1～3当量)、トルエン中の溶液としての塩化チタン(好ましくは1当量)、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのような塩素化溶媒中のTEA(好ましくは4～8当量)と、0～室温の温度で反応させ、そして、好ましくは室温～80℃の温度で一夜攪拌することによりイミン誘導体(3c)を得る。

【0135】

工程3においては、化合物(3c)を酢酸中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのような鉱物質のボロハイドライド(好ましくは5～6当量)を用いて還元する。反応は室温で行い、アミン(3d)を形成する。

30

【0136】

工程4においては、化合物(3d)をジオキサンまたはDMFのような溶媒中の R^2-COCl (好ましくは1～6当量)およびジイソプロピルエチルアミンのような塩基(好ましくは1～3当量)を用いて室温でアシル化することにより式(I)の所望の化合物を得る。

【0137】

式(I)の化合物のジアステレオマーの混合物はスキーム3の工程3とスキーム2の工程4を入れ替えることにより得ることができる。次にトランス異性体をジアステレオマー分離の伝統的方法を用いて得ることができる。

40

【0138】

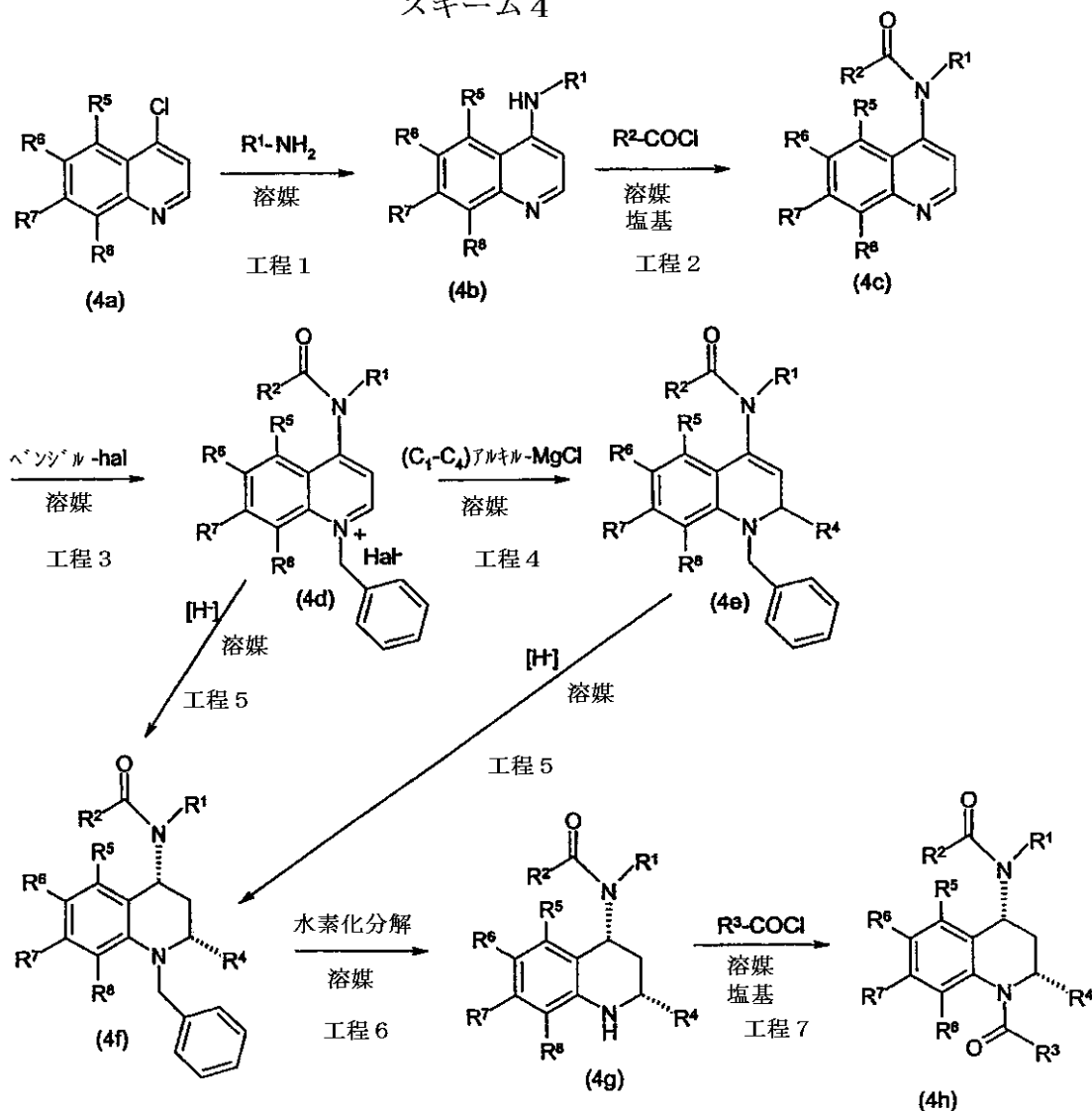
プロトコルC

プロトコルCは R^4 が(C_1-C_4)アルキルまたは水素である式(I)の化合物の製造のための別の方法である。

スキーム4は R^4 がHまたは(C_1-C_4)アルキルである式(I)の化合物のシス異性体の製造を説明するものである。

【化 4 0】

スキーム 4



10

20

30

【0139】

工程 1 においては、化合物(4a)を式 R^1-NH_2 の化合物と、場合によりアセトニトリルのような溶媒中、好ましくは 150 ~ 200 の温度で 0.5 ~ 1 時間反応させることにより、化合物(4b)を形成する。

【0140】

工程 2 においては、化合物(4b)を式 R^2-COCl のアシルクロリド(好ましくは 5 ~ 10 当量)を用いて、ピリジンまたはジオキサンのような適切な溶媒中、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンを用いるか用いることなく、50 ~ 130 の温度でアシル化することにより、化合物(4c)を形成する。

40

【0141】

工程 3 においては、化合物(4c)をアセトンのような溶媒中、ハロゲンが好ましくは Cl または Br であるベンジル-ハロゲンと反応させることにより式(4d)の化合物を得る。

【0142】

工程 4 は R^4 が (C_1-C_4) アルキルである式(I)の化合物を得るために実施する。工程 4 はスキーム 1 に開示したとおりである。或は、 R^4 が H である式(I)の化合物を得るためには、工程 5 を工程 3 の後、直接実施する。

【0143】

50

工程 5 においては、化合物 (4 d) (工程 3 より) または化合物 (4 e) (工程 4 より) を還元して化合物 (4 f) とする。還元は好ましくは MeOH / THF 中の NiCl₂ / NaBH₄ を用いるか、または MeOH 中 (R , R) - (-) - 1 , 2 - ビス [(o - メトキシフェニル) (フェニル) ホスフィノ] エタン (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレートの存在下の水素化により行う。

【 0 1 4 4 】

工程 6 においては、化合物 (4 f) を還流下、エタノールのようなアルコール中の水素化分解 (例えば Pd / C に触媒されたギ酸アンモニウム) により脱保護することにより化合物 (4 g) を形成する。

【 0 1 4 5 】

工程 7 においては、化合物 (4 g) を式 R³ - COCl の化合物 (好ましくは 5 ~ 10 当量) を用いて、ピリジンまたはジオキサンのような適切な溶媒中で、N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミンを用いるか用いることなく、好ましくは 50 ~ 130 の温度でアシル化することにより、化合物 (4 h) を形成する。

【 0 1 4 6 】

合成実施例

以下の実施例は本発明の式 (I) の特に活性のある化合物の合成を非限定的に説明するものである。

【 0 1 4 7 】

¹H - NMR スペクトルは 400 MHz において記録した。通常はクロロホルム (_H 7 . 27 ppm) または DMSO (_H 2 . 5 ppm) である残留溶媒のピークを内標準シフトとした。分析 HPLC はダイオードアレイ検出器付の DIONEX Summit 上で実施し、Kromasil C - 18 逆相カラムを用い、以下の一般的な系、即ち、水中ギ酸 0 . 1 % v / v 含有アセトニトリル、ただしギ酸 0 . 1 % v / v (5 : 95 ~ 95 : 5、13 分間勾配) で溶離した。LC / MS 試験は Micromass 質量スペクトル分析器に連結した Hewlett - Packard HPLC 1100 上で実施した。HPLC : 純度は 214 nm で記録し、面積のパーセントで表示した (該当ピーク v s 総ピーク面積) 。

【 0 1 4 8 】

中間体の製造

中間体 A

シス - N - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド

中間体 A はスキーム 1 の工程 1 から 6 に従って製造された化学式シス - (1 g) の化合物に相当する (R¹ : フェニル、R² : CH₃、R⁴ : CH₃、R⁵ : H、R⁶ : H、R⁷ : H、R⁸ : H) 。

【 0 1 4 9 】

4 - メトキシキノリン (化学式 (1 b) の化合物)

メタノール (130 ml) 中のナトリウムメトキシド (33 g) の溶液に、4 - クロロキノリン (10 g) を攪拌下に添加した。混合物を 6 時間還流下に加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、次にジクロロメタン (250 ml) 中に溶解し、水 (250 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を蒸発させ、得られた黄色油状物 (7 . 39 g、収率 76 %) は精製しなかった。

¹H NMR [(CD₃)₂SO] : 8.8 (m , 1H) , 8.15 (m , 1H) , 8 (m , 1H) , 7.8 (m , 1H) , 7.6 (m , 1H) , 7 (m , 1H) , 4 (s , 3H) .

MS 正荷電 ESI : m / z (m + H)⁺ = 159

HPLC : r_T : 10 . 77、純度 97 . 16 %

【 0 1 5 0 】

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式 (1 c) の化合物)

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン (80 ml) 中の 4 - メトキシキノリン (3 g) の溶液に、窒素下およびアセトン - ドライアイスバス中に - 78 で冷却下および攪拌下に、テトラヒドロフラン中 3 M / l の塩化メチルマグネシウムの溶液を 30 分間滴加 (77 ml) した。混合物を 30 分間攪拌し、次にベンジルククロホルメート (32.15 g) を - 78 で 45 分間滴加した。混合物を 1 夜室温で攪拌した。反応混合物をメタノール (200 ml)、次に HCl 1 モル / l (200 ml) で加水分解し、最後に濃縮した。ジクロロメタン (200 ml) および重炭酸ナトリウム水溶液を攪拌下に混合物に添加した。分離した有機層を塩化ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、得られた油状物をシクロヘキサン / 酢酸エチル (95 / 5) の溶離剤を用いシリカゲル中にクロマトグラフィーに付した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、蒸発させて油状物 (5.44 g、収率 98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 7.9 (m, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.2 (m, 1H), 5.3 (d, 2H), 5.1 (t, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).

HPLC : r_T : 7.30、純度 96.9%

【0151】

2 - メチル - 4 - フェニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式 (1d) の化合物)

ジクロロメタン (110 ml) 中の 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (9 g)、トリエチルアミン (24.65 g)、アニリン (5.7 g) の溶液に、氷 / 塩化ナトリウムバス中に - 5 で冷却して、トルエン中の塩化チタン 1 モル / l の溶液を 10 分間滴加した。混合物を室温で 1 夜攪拌し、次にジクロロメタンおよび炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去して得られた茶色油状物 (16 g) を次工程に直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl₃] : 8.3 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1), 6.8 (m, 2H), 5.2 (dd, 2H), 5 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

【0152】

シス - 2 - メチル - 4 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式シス - (1e) の化合物)

酢酸 (450 ml) 中の 2 - メチル - 4 - フェニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (16 g) の溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを室温で攪拌下に少しずつ (32.32 g) 添加した。次に反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、攪拌下に冷水 1 リットル上に注ぎ込んだ。沈殿後、混合物を濾過し、酢酸エチルに溶解し、次に水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、得られた粗製の化合物 (9 g) を熱シクロヘキサン (40 ml) 中に再結晶し、次に室温で濾過し、所望の化合物 (5.3 g、収率 46.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl₃] : 7.5 (m, 1H), 7.15-5.5 (m, 9H), 7.1 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.25 (dd, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.25 (m, 3H).

HPLC : r_T : 12.50、純度 100%

【0153】

シス - 4 - (アセチル - フェニルアミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式シス - (1f) の化合物)

ジオキサン (31 ml) 中のシス - 2 - メチル - 4 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (5.3 g)、ジイソプロピルエチルアミン (2.73 g) の溶液に、攪拌下に無水酢酸 (7.26 g) を添加した。混合物を 1 夜還流下に加熱した。冷却後、ジクロロメタンおよび炭酸カリウム水溶液を添加した。有機層を分離し、次に硫酸ナトリウム上に乾燥した。有機溶媒を減圧下に除去し、粗製の化合物 (18 g) を得た。溶離剤としてシクロヘキサン / 酢酸エチル (80 / 20)

次にシクロヘキサン / 酢酸エチル (50 / 50) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製後、所望の化合物 (3.8 g、収率 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 7.1-7.5 (m, 14H), 5.45 (m, 1H), 5.2 (dd, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.1 (m, 3H).

HPLC : r_T : 11.64、純度 100%

【0154】

中間体 A (化学式シス - (1 g) の化合物)

エタノール (90 ml) 中のシス - 4 - (アセチル - フェニルアミノ) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (3.8 g)、ギ酸アンモニウム (5.7 g) の溶液にパラジウム (10% PD / C 数ミリグラム) を添加した。反応混合物を 2 時間還流下に加熱した。冷却後、混合物をセライト上に濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて中間体 A (2.3 g、収率 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 7.25 (m, 4H), 7.0 (m, 3H), 6.75 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.9 (m+s, 4H), 1.35 (m, 1H), 1.1 (d, 3H).

HPLC : r_T : 8.14、純度 100%

【0155】

中間体 B

N - ベンジル - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アセトアミド

中間体 B は R^1 : ベンジル、 R^2 : CH_3 、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H および R^8 : H である化学式 (1 g) の化合物に相当する。

中間体シス - B (シス - N - ベンジル - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アセトアミド) およびトランス - B (トランス - N - ベンジル - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アセトアミド) を以下の通り製造した。

【0156】

2 - メチル - 4 - ベンジルイミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式 (1 d) の化合物)

ジクロロメタン (10 ml) 中の 2 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1.00 g、3.39 ミリモル)、トリエチルアミン (3.77 ml、27.1 ミリモル) の溶液に、氷 / 塩化ナトリウムバス中に 0 で冷却して、トルエン中の四塩化チタンの溶液 (トルエン中 1.0 M、3.39 ml) を 10 分間滴加した。ベンジルアミン (0.74 ml、3.39 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (100 ml) でクエンチングし、混合物を酢酸エチル ($3 \times 100 \text{ ml}$) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して、得られた赤色味を帯びた油状物 (1.70 g) を直接次工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 8.3 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.1-7.5 (m, 12H), 5.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 2.8 (m, 2H), 1.1 (d, 3H).

MS 正荷電ESI : m/z ($m + \text{H}$) $^+ = 385$

【0157】

シスおよびトランス - 2 - メチル - 4 - ベンジルアミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式 (1 e) の化合物)

メタノール (50 ml) 中の 2 - メチル - 4 - ベンジルイミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1.70 g、3.38 ミリモル) の溶液に、ナトリウムボロハイドライド (2.56 g、67.7 ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を 1 夜攪拌し、次に真空下に乾燥状態近くまで濃縮した。次にこれを濃炭酸カリウム溶液 (50 ml) で希釈し、次に酢酸エチル ($3 \times 150 \text{ ml}$) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して淡黄色油状物 (1.34 g) を得た。本物質を 15% 酢酸エチル / ヘキサンを用いてシ

10

20

30

40

50

リカゲル上に精製し、2つの画分を得た。

【0158】

高Rf画分 - シス - 2 - メチル - 4 - ベンジルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (300mg) :

$^1\text{H NMR}$ [D_6DMSO]:: 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.1-7.3 (m, 11H), 5.1 (q, 1H), 5.2 (d, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.9(m, 2H), 2.8(m, 1H), 1.1 (d, 3H), 1.0 (m, 1H).

MS 正荷電ESI: m/z ($m + \text{H}$)⁺ = 387

【0159】

本物質の一部をHClガスで処理し、再結晶して得られた単結晶をX線回折によりシスジアステレオマーとして識別した。

10

【0160】

低Rf画分 - トランス - 2 - メチル - 4 - ベンジルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (300mg) :

$^1\text{H NMR}$ [D_6DMSO]:: 7.5 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 8H), 7.0 (t, 1H), 5.2 (q, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.1 (d, 3H).

MS 正荷電ESI: m/z ($m + \text{H}$)⁺ = 387

【0161】

シス - 4 - (アセチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式シス - (1 f) の化合物)

20

ジオキサン (1.5 mL) 中のシス - 2 - メチル - 4 - ベンジルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (300mg、0.776ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.135 mL、0.776ミリモル) の溶液に、無水酢酸 (0.732 mL、7.76ミリモル) を攪拌しながら添加した。混合物を1夜還流下に加熱し、冷却し、50%酢酸エチル/ヘキサンを使用したシリカゲル上のクロマトグラフィーに直接付し、油状物として標題化合物 (300mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3]: 7.6-6.9 (m, 14H), 5.5 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.2 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.2 (m, 3H).

MS 正荷電ESI: m/z ($m + \text{NH}_4$)⁺ = 446

【0162】

30

トランス - 4 - (アセチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化学式トランス - (1 f) の化合物)

トランス異性体 (300mg) を上記反応に使用した際、標題化合物 (320mg) を油状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3]: 7.8 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 13H), 6.6 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (d, 2H), 4.1 (d, 1H), 2.4, 2.1 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H), 1.3 (m, 2H).

MS 正荷電ESI: m/z ($m + \text{NH}_4$)⁺ = 446

【0163】

シス - N - ベンジル - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アセトアミド (中間体シス - B)

40

シス - 4 - (アセチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (290mg、0.677ミリモル) およびメタノール (10 mL) の溶液に10% Pd - C (100mg) を添加した。次に水素ガスをバルーンを介して添加し、溶液を迅速に攪拌した。1時間後、反応混合物を濾過し、残存する触媒をトルエンで洗浄した。有機層を合わせ、濃縮し、油状物として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3]: 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (br s, 1H), 5.3, 5.1 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.9-3.5 (m, 3H), 2.4, 2.1 (s, 3H), 2.1, 1.9 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.1 (m, 3H).

50

MS 正荷電ESI : $m/z (m+H)^+ = 295$

【0164】

トランス - N - ベンジル - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アセトアミド (中間体トランス - B)

トランス - 4 - (アセチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン

トランス異性体 (306 mg) を上記反応で使用した際、標題化合物を油状物として単離した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 7.4-7.2 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.0 (t, 1H), 5.1, 4.9 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.9-3.3 (m, 3H), 2.4, 2.1 (s, 3H), 2.1, 1.9 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.1 (m, 3H). 10

MS : 295、MH⁺

【0165】

実施例 1

シス - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

ジオキサン (1 ml) 中の中間体 A (0.1 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.05 g) の溶液に、3 時間室温で攪拌下に、塩化 2 - チオフェンカルボニル (0.057 mg) を添加した。次に、ジクロロメタン (2 ml) および水 (2 ml) を添加した。有機層を分離し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の化合物をジエチルエーテル中に結晶化し、濾過し、乾燥して白色固体 (0.055 g、収率 39.6%) を得た。 20

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : d 7.4-7.2 (m, 8H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 1.1 (d, 3H)。

MS 正荷電ESI : $m/z (m+H)^+ = 391$

【0166】

実施例 2

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド 30

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : d 7.4-7.15 (m, 12H), 6.9 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 1.1 (d, 3H)。 30

MS 正荷電ESI : $m/z (m+H)^+ = 385$

【0167】

実施例 3

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 4 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : d 8.5 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.1 (d, 3H)。 50

HPLC: r_T : 7.76、純度 98.2%

MS 正荷電ESI: m/z ($m+H$)⁺ = 386

【0168】

実施例 4

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

ジクロロメタン (2.6 ml) 中のシス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド (0.1 g) の溶液にメタ - クロロ - パラ - 安息香酸 (0.26 ミリモル) を添加した。3 時間後、ジクロロメタンを添加し、溶媒を水および炭酸カリウムを使用して洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、標題化合物 (60 mg) を得た。

1H NMR [$CDCl_3$]: 8.0 (d, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 4H), 7.0 (m, 3H), 6.5 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.15 (m+d, 4H)。

HPLC: r_T : 7.58、純度 97%

MS 正荷電ESI: m/z ($m+H$)⁺ = 402

【0169】

実施例 5

シス - N - [1 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - メトキシフェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$]: 7.4 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 1.15 (d, 3H)。

HPLC: r_T : 10.20、純度 97.7%

MS 正荷電ESI: m/z ($m+H$)⁺ = 415

【0170】

実施例 6

シス - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - ヒドロキシフェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

0 でジクロロメタン (2.4 ml) 中の N - [1 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド (0.1 g) の溶液に三臭化ホウ素 (0.265 ミリモル) を添加した。3 時間後、氷および酢酸エチルを添加し、溶液を水および炭酸カリウムを使用して洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、不定形の物質を得た。生成物を溶離剤としてジクロロメタンとエタノールの混合物 (95 : 5) を使用したシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (50 mg) を得た。

1H NMR [$CDCl_3$]: 7.95 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 6H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 2H), 5.5 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.05 (m+d, 4H)。

HPLC: r_T : 9.08、純度 95.6%

MS 正荷電ESI: m/z ($m+H$)⁺ = 401

【0171】

10

20

30

40

50

実施例 7

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - トリフルオロメチルフェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4-7.1(m, 11H), 6.85 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.1 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 11.36、純度 93.6%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 453

【0172】

実施例 8

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - アクリロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : - $CH=CH$ - フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2(m, 13H), 7.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 5.4(m, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 1.15 (d, 3H)。

HPLC : r_T : 10.92、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 411

【0173】

実施例 9

シス - N - [1 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - シアノ - ベンゾイル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4-7.2 (m, 11H), 6.9 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.15 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 10.05、純度 99.5%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 410

【0174】

実施例 10

シス - N - [1 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - クロロ - フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4-7.1 (m, 11H), 6.9 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.1 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 10.98、純度 99.5%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 419

【0175】

実施例 11

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2

10

20

30

40

50

H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸メチルエステル

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - 安息香酸メチルエステル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.9 (d, 2H), 7.4-7.25 (m, 8H), 7.15 (t, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.15 (d+m, 4H)。

HPLC : 純度 100 %

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 443

10

【0176】

実施例 12

4 - [シス - 4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - 安息香酸、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

メタノール (2 ml) および水 (1 ml) 中の 4 - [4 - (アセチル - フェニル - アミノ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル] - 安息香酸メチルエステル (50 mg) および水酸化リチウム (0.283 ミリモル) の溶液を 1 夜室温で攪拌した。水を添加後、混合物をジクロロメタンで洗浄した。水層を酸性化し、次に酢酸エチルを使用して抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、標題化合物 (50 mg) を得た。

20

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.9 (d, 2H), 7.4-7.2 (m, 9H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.15 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 8.92、純度 100 %

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 429

【0177】

実施例 13

シス - N - [2 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

30

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : - (CH_2)₂ - フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4-7.2 (m, 10H), 7.1 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.0 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 10.71、純度 100 %

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 413

【0178】

実施例 14

40

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 - メチル - チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.1 (d+m, 4H)。

HPLC : r_T : 10.51、純度 95.3 %

50

MS 正荷電ESI: $m/z (m+H)^+ = 405$

【0179】

実施例 15

シス - N - [1 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$]: 7.9 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 6.5 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.1 (d+m, 4H).

HPLC: r_T : 10.92、純度 100%

MS 正荷電ESI: $m/z (m+H)^+ = 427$

【0180】

実施例 16

シス - N - (2 - メチル - 1 - フェニルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ベンジル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$]: 7.3-7.2 (m, 7H), 7.1-7.0 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (dd, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.0 (d+m, 4H).

HPLC: r_T : 10.41、純度 100%

MS 正荷電ESI: $m/z (m+H)^+ = 399$

【0181】

実施例 17

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピラジン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【0182】

実施例 18

シス - N - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【0183】

実施例 19

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

実施例 2 0

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 8 5 】

実施例 2 1

シス - N - [1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 8 6 】

実施例 2 2

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 8 7 】

実施例 2 3

シス - N - [1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 8 8 】

実施例 2 4

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 8 9 】

実施例 2 5

シス - N - [1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 0 】

実施例 2 6

10

20

30

40

50

シス - N - [1 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 1 】

実施例 2 7

シス - N - [2 - メチル - 1 - (6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 2 】

実施例 2 8

シス - N - [2 - メチル - 1 - (2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 - プロピルスルファニル - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 3 】

実施例 2 9

シス - N - [1 - (5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 4 】

実施例 3 0

シス - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 5 】

実施例 3 1

シス - N - [2 - メチル - 1 - (4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 4 - メチル - [1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 6 】

実施例 3 2

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 7 】

実施例 3 3

シス - N - [1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 8 】

実施例 3 4

シス - N - [2 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 1 9 9 】

実施例 3 5

シス - N - [1 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : イソオキサゾール - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 2 0 0 】

実施例 3 6

シス - N - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 2 0 1 】

実施例 3 7

シス - N - [1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド
 R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 2 0 2 】

10

20

30

40

50

実施例 38

シス - N - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 5 - クロロ - チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 2 0 3 】

実施例 39

シス - N - [1 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド 10

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

【 0 2 0 4 】

【表 1】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (R.; 純度)	MS (ESI)
40	シス-N-[2-メチル-1-(4-メ チル-イソチアゾール-5-カルボニ ル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- キノリン-4-イル]-N-フェニル- アセトアミド	フェニル	CH ₃	4-メチル-イソチアゾール-5-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.12 分 100%	406 MH+
41	シス-5-[4-(アセチル-フェニル -アミノ)-2-メチル-3, 4-ジヒ ドロ-2H-キノリン-1-カルボニ ル]-チオフェン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	フェニル	CH ₃	2-カルボン酸ジメチルアミド-チオ フェン-5-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.09 分 100%	462 MH+
42	シス-N-[1-(4-ヒドロキシ-キノ リン-6-カルボニル)-2-メチル -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノ リン-4-イル]-N-フェニル-アセ トアミド	フェニル	CH ₃	4-ヒドロキシ-キノリン-6-イル	CH ₃	H	H	H	H	2.95 分 100%	452 MH+
43	シス-N-[1-(4-t-ブチル-チ アゾール-2-カルボニル)-2-メチ ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノ リン-4-イル]-N-フェニル-ア セトアミド	フェニル	CH ₃	4-t-ブチル-チアゾール-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.54 分 100%	448 MH+
44	シス-N-[1-(2-エチル-ピリジ ン-4-カルボニル)-2-メチル- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリ ン-4-イル]-N-フェニル-アセト アミド	フェニル	CH ₃	2-エチル-ピリジン-4-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.04 分 100%	414 MH+

10

20

30

40

【表 2】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (tR; 純度)	MS (ESI)
45	シス-N-[1-(3, 6-ジクロロ- ピリジン-2-カルボニル)-2-メチ ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノ リン-4-イル]-N-フェニル-ア セトアミド	フェニル	CH ₃	3, 6-ジクロロ-ピリジン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.32 分 100%	454 MH+
46	シス-N-[1-(4-クロロ-2H- ピラゾール-3-カルボニル)-2-メ チル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- キノリン-4-イル]-N-フェニル- アセトアミド	フェニル	CH ₃	4-クロロ-2H-ピラゾール-3- イル	CH ₃	H	H	H	H	2.94 分 100%	409 MH+
47	シス-2-[4-(アセチル-フェニル- アミノ)-2-メチル-3, 4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-カルボニル] -イソニコチン酸メチルエステル	フェニル	CH ₃	4-カルボキシメチルエステル-ピリジ ン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.09 分 100%	444 MH+
48	シス-N-[2-メチル-1-(4- [1, 2, 4]トリアゾール-4-イル -ベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テト ラヒドロ-キノリン-4-イル]-N- フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	4-[1, 2, 4]トリアゾール-4- イル-ベンゾイル	CH ₃	H	H	H	H	2.95 分 100%	452 MH+
49	シス-N-[1-(2, 6-ジメトキシ -ピリジン-4-カルボニル)-2-メ チル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- キノリン-4-イル]-N-フェニル- アセトアミド	フェニル	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-ピリジン-4- イル	CH ₃	H	H	H	H	3.32 分 100%	446 MH+

【表 3】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (tR.; 純度)	MS (ESI)
50	シス-N-[1-(5-エチル-イソオキサゾール-3-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	5-エチル-イソオキサゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.14 分 100%	404 MH+
51	シス-N-[2-メチル-1-(2-テトラゾール-1-イル-ピリジン-4-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	2-テトラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.01 分 100%	454 MH+
52	シス-N-[2-メチル-1-(5-プロピル-イソオキサゾール-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	5-プロピル-イソオキサゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.27 分 100%	418 MH+
53	シス-N-[1-(5-イソプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	5-イソプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.44 分 100%	445 MH+
54	シス-N-[1-(5-プロモ-フラン-2-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	5-プロモ-フラン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.27 分 100%	455 MH+

10

20

30

40

【表 4】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (IR.; 純度)	MS (ESI)
55	シス-N-[2-メチル-1-(6-フェニルピリジン-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	6-フェニルピリジン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.39 分 100%	462 MH+
56	シス-N-[2-メチル-1-(2-フェニルピリジン-4-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	2-フェニルピリジン-4-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.36 分 100%	462 MH+
57	シス-N-[2-メチル-1-(キノリン-6-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	キノリン-6-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.20 分 100%	436 MH+
58	シス-N-[1-(3, 4-ジメトキシフラン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	3, 4-ジメトキシフラン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.19 分 100%	435 MH+
59	シス-N-[2-メチル-1-(3-メチルフラン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	3-メチルフラン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.19 分 100%	389 MH+

10

20

30

40

【表 5】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (R.; 純度)	MS (ESI)
60	シス-N-[1-(2, 5-ジメチル- フラン-3-カルボニル)-2-メチル -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ リン-4-イル]-N-フェニル-アセ トアミド	フェニル	CH ₃	2, 5-ジメチル-フラン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.36 分 100%	403 MH+
61	シス-N-[1-(2, 4-ジメチル- オキサゾール-5-カルボニル)-2- メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ -キノリン-4-イル]-N-フェニル -アセトアミド	フェニル	CH ₃	2, 4-ジメチル-オキサゾール-5- イル	CH ₃	H	H	H	H	3.10 分 100%	404 MH+
62	シス-N-[1-(5-メトキシメチル -フラン-2-カルボニル)-2-メチ ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キ ノリン-4-イル]-N-フェニル-ア セトアミド	フェニル	CH ₃	5-メトキシメチル-フラン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.13 分 100%	419 MH+
63	シス-N-[1-(5-フルオロ-ピリ ジン-3-カルボニル)-2-メチル- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリ ン-4-イル]-N-フェニル-アセト アミド	フェニル	CH ₃	5-フルオロ-ピリジン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.07 分 100%	404 MH+
64	シス-N-[2-メチル-1-(キノリ ン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4 -テトラヒドロ-キノリン-4-イル] -N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	キノリン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.22 分 100%	436 MH+

10

20

30

40

【表 6】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (tR; 純度)	MS (ESI)
65	シス-N-[2-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	6-メチル-ピリジン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.00 分 100%	400 MH+
66	シス-N-[2-メチル-1-(キノリン-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	キノリン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.27 分 100%	436 MH+
67	シス-N-[2-メチル-1-(1H-ピラゾール-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	1H-ピラゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	2.88 分 100%	375 MH+
68	シス-N-[2-メチル-1-(2H-ピラゾール-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	2H-ピラゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	2.88 分 100%	375 MH+
69	シス-N-[1-(5-イソプロピル-イソキサゾール-3-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	5-イソプロピル-イソキサゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.38 分 100%	432 MH+

10

20

30

40

【表 7】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (tR; 純度)	MS (ESI)
70	シス-N-[2-メチル-1-(キノリン-4-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	キノリン-4-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.20 分 100%	435 MH+
71	シス-N-[2-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	6-メチル-ピリジン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.06 分 100%	400 MH+
72	シス-N-[2-メチル-1-(キノキサリン-5-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	キノキサリン-5-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.15 分 100%	437 MH+
73	シス-N-[1-(3-メトキシ-チオフェン-2-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	3-メトキシ-チオフェン-2-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.25 分 100%	421 MH+
74	シス-N-[1-(5-t-ブチル-2-メチル-フラン-3-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド	フェニル	CH ₃	5-t-ブチル-2-メチル-フラン-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.65 分 100%	445 MH+

10

20

30

40

【表 8】

実施例	化合物名	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	LC (R ⁸ ; 純度)	MS (ESI)
75	シス-N-[1-(5-エチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	5-エチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.23 分 100%	417 MH+
76	シス-N-[2-メチル-1-([1, 2, 5]チアジアゾール-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	[1, 2, 5]チアジアゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.03 分 100%	392 MH+
77	シス-N-[2-メチル-1-(2-メチル-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド	フェニル	CH ₃	2-メチル-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル	CH ₃	H	H	H	H	3.35 分 100%	431 MH+

10

20

30

40

50

【0212】

実施例 78

シス-N-[2-メチル-1-(ピリジン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-N-フェニルアセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体 A および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 8.5 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 7H), 6.95 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.1 (d, 3H)。

HPLC : r_T : 8 . 6 分

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 386

【0213】

10

実施例 79

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - ベンジル - アセトアミド

R^1 : ベンジル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体シス - B および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.6 (d, 0.5H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.9 (m, 0.5H), 2.5 (m, 1H), 2.3, 2.4 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.2 (m, 3H)

20

HPLC : r_T : 3 . 17 分

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 399

【0214】

実施例 80

シス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

R^1 : ベンジル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

中間体シス - B および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

30

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.5-6.7 (m, 12H), 5.6 (d, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.9 (d, 0.5H), 2.5 (m, 1H), 2.31, 2.29 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.2 (app. d, 3H)

HPLC : r_T : 3 . 07 分

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 405

【0215】

実施例 81

トランス - N - ベンジル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

R^1 : ベンジル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

40

中間体トランス - B および適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.5-6.9 (m, 12H), 6.2 (t, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.3 (d, 3H)

HPLC : r_T : 3 . 03 分

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 405

【0216】

実施例 82

シス - N - シクロヘキシル - N - [2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

50

R^1 : シクロヘキシル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : チエン - 2 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用して、プロトコル A に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 7.5-6.7 (m, 7H), 5.2 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.2-1.2 (m, 12 H), 1.3 (d, 3H)

HPLC : r_T : 3 . 27 分

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 398

【0217】

実施例 83

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド 10

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : O - CH_3 、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリンから出発し、プロトコル A に従って標題化合物を製造した (0 . 045 g、収率 36%)。

1H NMR[(CD_3)₂SO] : 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.0 (d, 3H)。

HPLC : r_T : 10 . 05、純度 98 . 8%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 415

20

【0218】

実施例 84

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : OH、 R^7 : H、 R^8 : H。

ジクロロメタン 3 ml 中のシス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド 79 mg (0 . 19 mM) の溶液に、三臭化ホウ素 50 μ l を滴加した。3 時間後、氷を添加し、混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下に蒸発させて、得られた白色固体を溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 95 / 5 を用いたシリカゲルにより精製した (0 . 073 g、収率 96%)。

1H NMR [(CD_3)₂SO] : +9.4 (s, 1H) 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.3 (s, 2H), 5.4 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.0 (m, 3H)。

HPLC : r_T : 8 . 58、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 401

【0219】

実施例 85

シス - N - (1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド 40

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : Cl、 R^7 : H、 R^8 : H。

メタノール (50 ml) 中の 4 , 6 - ジクロロキノリン (4 g) の溶液に、ナトリウムメトキシド 1 . 1 当量 (1 . 1 g) を添加した。混合物を 17 時間還流下に加熱した。冷却後、反応混合物を減圧下に蒸発させ、ジクロロメタン (80 ml) 中に溶解し、水 (80 ml) で洗浄した。水層をジクロロメタン 80 ml により抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を蒸発させ、得られた茶色油状物を CH_2Cl_2 および CH_2Cl_2 / MeOH 99 / 1 次に 98 / 2 を使用したシリカゲル中のクロマトグラフィーに付した。4 - メトキシ - 6 - クロロ - キノリン (3a) を含有する画分を合わせ、 50

蒸発させて茶色固体 (2 . 5 g ; 収率 = 6 3 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 8.8 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.05 (s, 1H).

MS 正荷電ESI : m / z (m + H)⁺ = 1 9 3 (7 5 %)、1 9 5 (2 5 %)

HPLC : r_T : 4 . 9 7、純度 1 0 0 %

【 0 2 2 0 】

テトラヒドロフラン (6 0 m l) 中の 4 - メトキシ - 6 - クロロ - キノリン (2 . 5 g) の溶液に、窒素下および (アセトン - ドライアイスバス中に) - 7 8 で冷却下に攪拌しながら、テトラヒドロフラン中の塩化メチルマグネシウムの溶液 (3 モル / L) を 1 時間滴加 (2 1 . 4 m l) し、次に塩化ベンゾイル (7 . 5 m l) を 3 0 分間滴加した。混合物を 2 時間攪拌した。メタノール (1 3 0 m l)、次に塩酸 1 モル / L (1 3 0 m l) を添加し、反応混合物を 1 夜攪拌した。テトラヒドロフランおよびメタノールを減圧下に蒸発させ、水層をジクロロメタン (2 0 0 m l) により抽出した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下に蒸発させ、溶離剤としてジクロロメタンを用いたシリカゲル中のクロマトグラフィーに付した。

1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 4 - オン (3 b) を含有する画分を合わせ、減圧下に蒸発させて、黄色固体 (0 . 7 g ; 収率 = 1 8 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 8-7 (m, 9H), 5 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

HPLC : r_T : 1 0 . 5 0、純度 8 4 %

MS 正荷電ESI : m / z (m + H)⁺ = 2 9 9 (7 5 %)、3 0 1 (2 5 %)

【 0 2 2 1 】

ジクロロメタン (3 0 m l) 中の 1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 4 - オン (0 . 7 g)、アニリン (3 当量) およびトリエチルアミン (5 当量) の溶液に、アイスバス中に 0 で冷却して、トルエン中の塩化チタンの溶液 (1 モル / l) 1 当量を 1 5 分間滴加した。混合物を 4 時間半 8 5 で加熱した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、得られた茶色油状物 (1 g) (6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - フェニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (3 c) は精製しなかった。

【 0 2 2 2 】

氷酢酸 (3 5 m l) 中の 6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - フェニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (0 . 8 7 g) の溶液に室温で攪拌下にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (6 当量) を少しずつ添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。氷 (1 0 0 g) を添加し、混合物を pH 6 まで水酸化ナトリウム水溶液 (1 モル / l、2 0 0 m l) により塩基性化した。水溶液をジクロロメタン (4 0 0 m l) により抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、琥珀色固体を得た。シリカゲル上の 1 番目のクロマトグラフィー (ジクロロメタン) 後に、シス / トランス (6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノンの混合物 (8 6 / 1 4) を得た。

シリカゲル上の 2 番目のクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5) 後に、シス - (6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (9 0 m g、収率 = 1 0 . 3 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 7.3 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.04 (m, NH), 4.78 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.18 (m, 3H).

HPLC : r_T : 1 1 . 7 0、純度 9 7 %

MS 正荷電ESI : m / z (m + H)⁺ = 3 7 7

10

20

30

40

50

【0223】

ジメチルホルムアミド (1 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (3 当量) 中のシス - (6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (40 mg) の溶液を 8 時間攪拌した。塩化アセチル (6 当量) を添加し、反応混合物を 72 時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発させ、残留物をジクロロメタン (10 ml) 中に溶解した。有機層を水 (10 ml) により洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗製の物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 100 / 0 および 99 / 1) により精製し、標題化合物 (0.025 g、収率 57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.0 (m, 3H).

HPLC : r_T : 10.9、純度 99.2%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 419 (75%), 421 (25%)

【0224】

実施例 86

シス - N - (1 - ベンゾイル - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH₃、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH₃、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : Cl、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、4 - メトキシ - 7 - クロロ - キノリンから出発し、プロトコル B に従って標題化合物を製造した (1.04 g、収率 70%)。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : 7.5(m, 4H), 7.4(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.2(m, 3H), 6.6 (m, 1H), 5.4(m, 1H), 4.6(m, 1H), 2.7(m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.0 (m, 3H).

HPLC : r_T : 10.9、純度 95%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 419 (75%), 421 (25%)

【0225】

実施例 87

N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - プロパ - 2 - イニル - アセトアミド

R^1 : プロピニル、 R^2 : CH₃、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH₃、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

ジクロロメタン (20 ml) 中の 1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 4 - オン (4 - クロロ - キノリンから出発し、プロトコル B に従い、実施例 46 に開示の通り製造した、 R^3 がフェニル、 R^4 が CH₃ および R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 が H である一般化学式 (3b) の化合物に相当) (0.3 g)、トリエチルアミン (0.92 g)、プロパルギルアミン (0.125 g) の溶液に、氷 / 塩化ナトリウムバス中に -5 で冷却して、トルエン中の塩化チタンの溶液 1 モル / l を 10 分間滴加した。混合物を室温で 1 夜攪拌し、次にジクロロメタンおよび炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、得られた (2 - メチル - 4 - プロパ - 2 - イニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (茶色油状物) (0.5 g) を精製せずに、直接次工程に使用した。

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 303

【0226】

酢酸 (20 ml) 中の (2 - メチル - 4 - プロパ - 2 - イニルイミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (0.5 g) の溶液に、室温で攪拌下にナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを少しずつ (1.75 g) 添加した。次に反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、攪拌下に冷水 100 ml に注ぎ込んだ。沈殿後、所望の化合物を濾過した。化合物を酢酸エチル中に溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、得られた茶色油状物を溶離剤

としてシクロヘキサン / 酢酸エチル (9 5 / 5) 次にシクロヘキサン / 酢酸エチル (9 0 / 1 0) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(2 - メチル - 4 - プロパ - 2 - イニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノンのシス - トランス (5 0 - 5 0) ジアステレオマーの混合物 (0 . 0 6 g 、収率 1 7 . 6 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 6.95-7.4 (m, 7H), 6.9 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.15 (m, 0.5H), 3.9 (m, 0.5H), 3.7 (s, 1H), 3.5 (d, 0.5), 3.35 (d, 0.5H), 2.8 (m, 0.5), 2.5 (m, 0.5H), 2.3 (m, 1H), 1.75 (m, 0.5H), 1.1-1.4 (m, 3.5H).

HPLC : シス r_T : 5 . 8 6 分、純度 4 6 . 9 6 %

トランス r_T : 6 . 2 7 分、純度 4 7 . 1 2 %

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$) $^+ = 305$

【 0 2 2 7 】

ジオキサン (5 m l) 中の (2 - メチル - 4 - プロパ - 2 - イニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - フェニル - メタノン (0 . 0 6 g) 、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 8 g) の溶液に、攪拌下に無水酢酸 (0 . 2 g) を添加した。混合物を 1 夜還流下に加熱した。冷却後、ジクロロメタンおよび炭酸カリウム水溶液を添加した。有機層を分離し、次に硫酸ナトリウム上に乾燥した。有機溶媒を減圧下に除去し、粗製の化合物 (0 . 1 5 g) を得た。溶離剤としてジクロロメタン / メタノール (9 9 / 1) を用いてクロマトグラフィーによる精製を実施し、所望の標題化合物 (0 . 0 4 g 、収率 5 8 . 8 %) を得た。

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$) $^+ = 347$

HPLC : シス r_T : 7 . 6 2 8 分、純度 4 6 . 0 5 %

トランス r_T : 7 . 9 1 5 分、純度 5 0 . 9 5 %

【 0 2 2 8 】

実施例 8 8

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド

R^1 : 4 - メトキシ - フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

最初の工程でプロパルギル - アミンの代わりに 4 - メトキシ - フェニルアミンを使用し、実施例 4 8 に開示の通り、プロトコル B に従って標題化合物を製造した (0 . 0 7 g 、収率 6 3 . 6 %) 。

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] : 7.45 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 7 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 64.65 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.2 5 (m, 1H), 1.05 (m, 3H).

HPLC : r_T : 1 0 . 0 0 3 、純度 9 3 . 8 %

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$) $^+ = 415$

【 0 2 2 9 】

実施例 8 9

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アセトアミド

R^1 : 4 - ヒドロキシ - フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

ジクロロメタン (5 m l) 中のシス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (0 . 1 g) の溶液に、攪拌下に、アセトン - ドライアイスバス中に - 7 8 で冷却下に、三臭化ホウ素 (0 . 1 8 g) を添加した。

混合物を室温で 1 夜攪拌し、次にジクロロメタン (2 0 m l) および水 (2 0 m l) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の化合物を溶離剤ジクロロメタン / メタノール (9 7 / 3) を用いてシリカゲル上のフラ

10

20

30

40

50

ッシュクロマトグラフィーにより精製し、固体 (0.045 g、収率 46.6%) を得た。
¹H NMR [(CD₃)₂SO] : 9.7 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.5 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.05 (m, 3H).

HPLC : r_T : 8.57、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z (m + H)⁺ = 401

【0230】

実施例 90

シス - { 4 - [アセチル - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - アミノ] - フェニル } - 酢酸エチルエステル 10

R¹ : 4 - メチル酸エチルエステル - フェニル、R² : CH₃、R³ : フェニル、R⁴ : CH₃、R⁵ : H、R⁶ : H、R⁷ : H、R⁸ : H。

4 - メチル酸エチルエステル - フェニルアミンを使用し、実施例 48 に開示の通り、プロトコル B に従って標題化合物を製造した (0.1 g、収率 30.4%)。

¹H NMR [CDCl₃] : 7.1-7.4 (m, 11H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.1 (m, 3H).

HPLC : r_T : 10.42、純度 95.73%

MS 正荷電ESI : m/z (m + H)⁺ = 471

20

【0231】

実施例 91

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - マロンアミド酸メチルエステル

R¹ : フェニル、R² : CH₂ - COOCH₃、R³ : フェニル、R⁴ : CH₃、R⁵ : H、R⁶ : H、R⁷ : H、R⁸ : H。

適当な反応体を使用し、プロトコル B に従って標題化合物を製造した (0.1 g、収率 77.5%)。

¹H NMR [(CD₃)₂SO] : 7.65 (m, 1H), 7.05-7.6 (m, 11H), 6.95 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.65 (m, 1H) 3.6 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1 (m, 3H). 30

HPLC : r_T : 10.3、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z (m + H)⁺ = 442

【0232】

実施例 92

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - マロンアミド酸

R¹ : フェニル、R² : CH₂ - COOH、R³ : フェニル、R⁴ : CH₃、R⁵ : H、R⁶ : H、R⁷ : H、R⁸ : H。

メタノール (1 ml) および水 (1 ml) の混合物中のシス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - マロンアミド酸メチルエステル (0.031 g) の溶液に、1 夜室温で攪拌下に水酸化リチウム 0.0067 g を添加した。反応を完了するために水酸化リチウム 0.0067 g を添加し、混合物を 1 夜攪拌した。次にジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、得られた固体を溶離剤としてジクロロメタン/メタノール (95/5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、固体 (0.01 g、収率 33.3%) を得た。 40

HPLC : r_T : 9.09、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z (m + H)⁺ = 427

【0233】

50

実施例 9 3

シス - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H
、 R^7 : H、 R^8 : H。

4 - クロロキノリン (10 g) およびアニリン (11 . 4 g) の混合物を 30 分間 150 に加温した。水酸化ナトリウム 1 N 溶液 (200 ml) を添加した。酢酸エチル (1 L) で抽出後、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、得られた不定形の物質をシクロヘキサン中に結晶化した。濾過後、フェニル - キノリン - 4 - イル - アミン (13 . 7 g) を得た。

1H NMR $[(CD_3)_2SO]$: 8.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H).

10

【 0 2 3 4 】

ジオキサン (105 ml) 中のフェニル - キノリン - 4 - イル - アミン (13 g) および N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミン (1 . 5 当量) の溶液に無水酢酸 (28 . 1 ml、5 当量) を添加した。溶液を 5 日間ジオキサンの還流下に加温した。冷却後、ジクロロメタンを添加し、溶液を水および水酸化ナトリウム 1 N により洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、混合物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン / エタノール (95 : 5)) により精製し、N - フェニル - N - キノリン - 4 - イル - アセトアミド (10 g) を得た。

20

1H NMR $[(CD_3)_2SO]$: 9.0 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.3 (m, 6H), 2.2 - 2.0 (m, 3H).

【 0 2 3 5 】

アセトン中の N - フェニル - N - キノリン - 4 - イル - アセトアミド (2 g) および臭化ベンジル (1 . 3 g) の溶液を 5 日間還流下に加温した。溶媒を除去し、得られた不定形の物質をジエチルエーテル中に結晶化した。濾過により臭化 4 - [アセチル - (フェニル) - アミノ] - 1 - ベンジルキノリニウム (2 g) を得た。

1H NMR $[(CD_3)_2SO]$: 9.75 (d, 1H), 8.45 (q, 2H), 8.2 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 8H), 6.3 (s, 2H), 2.2 (s, 3H).

【 0 2 3 6 】

テトラヒドロフラン中の臭化 4 - [(アセチル) (フェニル) アミノ] - 1 - ベンジルキノリニウム (200 mg) の懸濁液に、アセトン - ドライアイスバス中に - 78 で冷却下および攪拌下に、塩化メチルマグネシウム溶液 3 M / l を滴加した。懸濁液が均質になった。 - 78 でメタノールおよび水の混合物を添加し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、所望の化合物 (150 mg) を得た。

30

1H NMR $[(CD_3)_2SO]$: 7.5 - 7.15 (m, 10H), 7.0 - 6.9 (m, 2H), 6.5 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.1 (2m, 3H), 1.15 (d, 3H).

【 0 2 3 7 】

メタノール (6 ml) 中の N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - N - フェニルアセトアミド (100 mg) およびテトラフルオロホウ酸 (R , R) - (-) - 1 , 2 - ビス [(o - メトキシフェニル) (フェニル) ホスフィノ] エタン (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) (20 mg) の溶液を 1 夜水素 20 バール下に攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を水により洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、混合物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン / エタノール (99 : 1)) により精製し、N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - N - フェニルアセトアミド (80 mg) を得た。

40

1H NMR $[CDCl_3]$: 7.35 - 7.1 (m, 11H), 7.0 (t, 1H), 6.7 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.2 (m, 1H), 4.4 (dd, 2H), 3.6 (m, 2H), 1.9 (m+s ; 4H), 1.5 (m, 1H), 1.05 (d, 3H).

50

【 0 2 3 8 】

エタノール (2 m l) 中の N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - N - フェニルアセトアミド (5 0 m g) およびギ酸アンモニウム (8 5 m g) および活性炭上のパラジウム 1 0 % の溶液を 1 時間還流下に加温した。溶液をセライト上に濾過し、溶媒を除去して N - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - N - フェニルアセトアミド (4 0 m g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : 7.25 (m, 4H), 7.0 (m, 3H), 6.75 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.9 (m+s, 4H), 1.35 (m, 1H), 1.1 (d, 3H).

【 0 2 3 9 】

塩化ニコチノイル (1 . 1 当量) をジオキサン (1 m l) 中の N - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - N - フェニルアセトアミド (1 0 0 m g) および N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミン (2 . 2 当量) の溶液に添加した。混合物を室温で 1 夜攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を水および炭酸ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、混合物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ジクロロメタンおよびエタノール (9 9 : 1)) により精製し、標題化合物 (3 0 m g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3] : d 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 8H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.1 (d+m, 4H).

H P L C : r_T : 8 . 1 1 、純度 9 7 . 2 %

M S 正荷電 E S I : m/z ($m+H$) $^+$ = 3 8 6

【 0 2 4 0 】

実施例 9 4

シス - N - (1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド

R^1 : シクロプロピル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、プロトコル C に従って標題化合物を製造した (0 . 2 4 g 、収率 4 7 %) 。

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] : 6.75-7.4 (m, 8H), 6.5 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.1 (m, 1H), 1 (m, 1H), 0.75 (m, 1H), 0.55 (m, 1H).

H P L C : 純度 9 9 . 5 5 %

M S 正荷電 E S I : m/z ($m+H$) $^+$ = 3 4 9

【 0 2 4 1 】

実施例 9 5

シス - N - シクロプロピル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

R^1 : シクロプロピル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

4 - クロロキノリン (1 3 . 9 g) およびシクロプロピルアミン (9 . 7 g) の混合物を 1 6 時間攪拌下に 1 8 0 で加熱した。冷却後、水酸化ナトリウム 1 N 溶液 (2 0 0 m l) を添加した。ジクロロメタン (2 0 0 m l) で抽出後、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、得られた油状物をアセトニトリル (5 0 m l) 中に結晶化した。濾過後、シクロプロピル - キノリン - 4 - イル - アミン (6 . 6 g ; 収率 4 2 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] : 8.5 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.6 (m, 2H).

H P L C : r_T : 5 . 7 、純度 1 0 0 %

【 0 2 4 2 】

10

20

30

40

50

無水酢酸 (18.3 g) をピリジン (50 ml) 中のシクロプロピル - キノリン - 4 - イル - アミン (6.6 g) の溶液に添加し、混合物を 1 夜還流下に加熱した。冷却後、溶媒を減圧下に除去し、次に混合物をジクロロメタン (200 ml) および炭酸ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、粗製の化合物を溶離剤としてジクロロメタン / メタノール (98 / 2) を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、シクロプロピル - キノリン - 4 - イル - アセトアミド (8 g、収率 98.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] : (T= 400 K) 8.9 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.7-7.85 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

MS 正荷電ESI : m / z (m + H)⁺ = 227

10

【0243】

臭化ベンジル (16.71 g) をアセトン (50 ml) 中のシクロプロピル - キノリン - 4 - イル - アセトアミド (7.37 g) の溶液に添加した。混合物を還流下に 3 日間加熱した。冷却後、固体を濾過し、アセトン (20 ml) で洗浄し、乾燥し、臭化 4 - (アセチル - シクロプロピル - アミノ) - 1 - ベンジル - キノリニウム (10.6 g、収率 81.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl₃] : 10.7 (d, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 6.6 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 1.2 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

HPLC : r_T : 6.69、純度 100%

20

【0244】

テトラヒドロフラン (200 ml) 中の臭化 4 - (アセチル - シクロプロピル - アミノ) - 1 - ベンジル - キノリニウム (9.6 g) の混合物に、窒素下に、0 で冷却下に、塩化メチルマグネシウム 1 モル / l 溶液 (12 ml) を 15 分間添加した。2 時間後、メタノール (100 ml) 中の塩化アンモニウムの溶液を添加した。減圧下に溶媒を除去し、次にジクロロメタンおよび水で洗浄した。有機層を分離し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の化合物をジクロロメタン / メタノール (98 / 2) の溶離剤を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド (7.9 g、収率 98.6%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ [CDCl₃] : 7.3 (m, 6H), 7.1 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.2 (m, 3H), 0.8 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

HPLC : r_T : 10.9、純度 100%

【0245】

メタノール (160 ml) 中の N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド (7.5 g) の溶液に塩化ニッケル六水和物 (5.4 g) を添加した。0 で冷却後、ナトリウムボロハイドライド (3.41 g) を少しずつ添加し、次に混合物を 1 夜室温で攪拌した。ジクロロメタンおよび水を混合物に添加した。有機層を分離し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の化合物をシクロヘキサン / メタノール (90 / 10)、次に (80 / 20) 次に (70 / 30) を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、シス - N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド (3.9 g、収率 51.7%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ [CDCl₃] : 7.3 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.6-0.9 (m, 4H).

【0246】

エタノール (150 ml) 中のシス - N - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - アセトアミド (3.8

50

g) の溶液に、ギ酸アンモニウム (7.2 g) および木炭上のパラジウム (10% Pd/C) 数ミリグラムを添加した。混合物を2時間還流下に加熱した。冷却後、混合物をセライト上に濾過し、溶媒を減圧下に除去し、得られたシス-N-シクロプロピル-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-アセトアミド (2.56 g、収率92.4%) は精製しなかった。

HPLC: r_T : 7.62、純度99.06%

【0247】

塩酸塩化ニコチノイル (1.46 g) をピリジン (20 ml) 中のシス-N-シクロプロピル-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-アセトアミド (0.4 g) の溶液に添加した。混合物を3時間50℃で加熱した。冷却後、炭酸ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上に乾燥し、次に溶媒を減圧下に除去した。粗製の化合物をジエチルエーテル中に結晶化し、シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (0.3 g、収率52.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3]: d 8.5 (s, 1H), 8.4 (3, 1H), 7.15-6.7 (m, 5H), 6.4 (d, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.2 (m, 3H), 1.0-0.7 (m, 4H)

HPLC: r_T : 6.39、純度98.3%

MS 正荷電ESI: m/z ($m+H$)⁺ = 350

【0248】

実施例96および97

(+) - シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (実施例57) および (-) - シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (実施例58)

ラセミ体のシス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (0.05 g) を以下の条件で分取高速液体クロマトグラフィーにより分離した。

カラム: Chiralpak AS-H 20×250 mm、5 μ

移動相: 70ヘキサン (0.2% ジエチルアミン)

30 EtOH (0.2% ジエチルアミン)

検知: 254 nm

分離濃縮後、以下の生成物が得られた:

(+) - シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (0.147 g)

HPLC r_T : 9.16分、純度 ee > 99%

$[\alpha]_D^{20} = +249^\circ$ 、(c = 0.122、MeOH)

(-) - シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(ピリジン-3-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド (0.147 g)

HPLC r_T : 9.18分、純度 ee = 94.26%

$[\alpha]_D^{20} = -227^\circ$ 、(c = 0.079、MeOH)

【0249】

実施例98

シス-N-シクロプロピル-N-[2-メチル-1-(3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-アセトアミド

10

20

30

40

50

R^1 : シクロプロピル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、プロトコルCに従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : d 7.15-6.7 (m, 5H), 5.35 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.0-0.7 (m, 4H)。

HPLC : r_T : 7.97、純度 98.6%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 354

【0250】

実施例 99

シス - N - フェニル - N - [1 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド 10

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : チエン - 2 - イル、 R^4 : H、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

メタノール中の N - フェニル - N - キノリン - 4 - イルアセトアミド (2 g) および二塩化ニッケル (7.6 ミリモル) の溶液に、0 で冷却して、ナトリウムボロハイドライド (20 当量) を添加した。次に溶液を室温で 1 夜攪拌した。溶媒を除去し、得られた不定形の物質をジエチルエーテル中に結晶化した。濾過後、ジクロロメタンを添加し、溶液を水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、不定形の物質を得た。生成物を溶離剤としてシクロヘキサンと酢酸エチルの混合物 (95 : 5) を使用したシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、N - フェニル - N - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イルアセトアミド (380 mg) を得た。 20

1H NMR [$CDCl_3$] : d 7.45 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.1 (t, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。

【0251】

ジオキササン (2 ml) 中の N - フェニル - N - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イルアセトアミド (100 mg) および N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン (1.5 当量) の溶液に、塩化 2 - チオフェンカルボニル (1.5 当量) を添加した。混合物を室温で 1 夜攪拌した。ジクロロメタン添加後、有機層を水および水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶媒を除去し、得られた不定形の物質をジエチルエーテル中に結晶化して標題化合物 (80 mg) を得た。 30

1H NMR [$CDCl_3$] : d 7.45 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (s, 3H)。

HPLC : r_T : 10.02、純度 97.8%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 377

【0252】

実施例 100

シス - N - (1 - ベンゾイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - N - フェニル - アセトアミド 40

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : フェニル、 R^4 : H、 R^5 : H、 R^6 : H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、プロトコルCに従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : d 7.45 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 4H), 7.1 (t, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.9 (m, 4H), 6.8 (t, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (s, 3H)。

HPLC : r_T : 10.12、純度 98.6%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 371

【0253】

実施例 101

シス - N - [2 - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロ - キノリン - 4 - イル] - N - フェニル - アセトアミド

R^1 : フェニル、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 3 - イル、 R^4 : エチル、 R^5 : H、 R^6 :
H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、プロトコル C に従って標題化合物を製造した。

1H NMR [$CDCl_3$] : 8.5 (m, 2H), 7.4-7.1 (m, 8H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 0.7 (t, 3H)。

HPLC : r_T : 8.63、純度 96.7%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 400

10

【0254】

実施例 102

シス - N - エチル - N - [2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル] - アセトアミド

R^1 : CH_2-CH_3 、 R^2 : CH_3 、 R^3 : ピリジン - 3 - イル、 R^4 : CH_3 、 R^5 : H、 R^6 :
H、 R^7 : H、 R^8 : H。

適当な反応体を使用し、プロトコル C に従って標題化合物を製造した (0.046 g、
収率 60%)。

1H NMR [$CDCl_3$] : 8.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 5.9 (m, 0.5H), 4.9 (m, 1.5H), 4.0 (m, 0.2H), 3.6 (m, 0.4H), 3.2 (m, 0.4H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 0.5H), 2.3 (m, 1.5H), 2.2 (m, 1.5H), 1.7 (m, 0.5H), 1.4 (m, 3H), 1.2 (m, 3H)。

20

HPLC : r_T : 5.87、純度 100%

MS 正荷電ESI : m/z ($m+H$)⁺ = 338

【0255】

生物学的結果

生物学的試験

C R T H 2 拮抗剤の結合を C R T H 2 発現 L 1 . 2 細胞から調製した膜を用いて測定した。膜調製物を作成するために、細胞ペレット 10 グラムを冷 50 mM トリス塩酸 (pH 7.7) 20 ml 中に懸濁し、そして P o l y t r o n 組織ホモゲナイザーを用いて氷上で 3 回 (各 10 秒間) ホモゲナイズした。次に懸濁液を同じ緩衝液で 80 ml に希釈し、40,000 × g で 30 分間遠心分離した。上澄みを傾瀉した後、上記した再懸濁、ホモゲナイズおよび遠心分離を反復することによりペレットを冷 80 mM トリス塩酸 (pH 7.7) で 1 回洗浄した。最後にペレットを冷 50 mM トリス塩酸 (pH 7.7) 20 ml 中に再懸濁し、小分けにし、-80 で保存した。試験当日、膜を氷上で解凍し、25 μ l を 96 穴マイクロプレートの各ウェルに入れた。次に 0.5 mM gCl_2 5 μ l および P V T - W G A シンチレーションプロキシミティーアッセイ (S P A) ビーズ (A m e r s h a m) 10 μ l を各ウェルに添加し、十分混合した。次に被験化合物 5 μ l を添加し、その後 3H - P G D₂ (N E N より入手した 200 Ci / mmol を 1 : 17 に希釈) 5 μ l を添加することにより結合反応を開始した。次にプレートを密封し、室温で少なくとも 1 時間インキュベートした後に W a l l a c M i c r o b e t a T r i l u x シンチレーションカウンターで計数する。非特異的結合は 100 μ M 未標識 P G D₂ の入ったウェル中で測定する。活性化合物は C R T H 2 への結合に関して 3H - P G D₂ と競合することができ、結合 c p m 数の低下により発見できる。

30

40

本発明の化合物を上記アッセイにおいて試験したところ、活性な C R T H 2 拮抗剤であることがわかった。実施例 1 ~ 102 の化合物の IC_{50} 値は 5 μ M 未満であった。

【0256】

アクチン重合試験

アクチン重合は、重合したアクチン腺維に結合するアクチン特異的蛍光標識であるファロイジン - フルオレセインイソシアネートコンジュゲートを用いて調べた。本試験は単離

50

されたヒト好酸球または単離されたヒトTH2細胞のような細胞を用いて実施することができる。細胞調製物はRPMI 1640 + pen / strep + 0.5% FCS中 1.1×10^6 個/mlとなるように再懸濁した。細胞懸濁液を5 ml試験管に小分け(450 μ l / 試験管)にした。細胞を2分間37 で細胞と共にインキュベートし、次に適切な刺激剤(PGD₂)を添加し、それからちょうど25秒間後に、リソホスファチジルコリン(0.5 mg/ml)、PBS、6~8%ホルムアルデヒドおよびMeOH中0.2 μ M NBD - ファラシジンを含む停止溶液500 μ lを添加した。試験管を4 で1時間放置した。次に試験管を1400 rpmで5分間遠心分離した。細胞ペレットを2回洗浄し、500 μ l PBSに再懸濁した。次に各試料をFACS Caliber機器上で読み取った。細胞はリンパ球領域における前方散乱/側方散乱データを用いてゲート(gate 10 d)した。応答はベヒクル投与細胞と刺激剤投与細胞との間の中央値FL - 1蛍光の変化により測定した。被験化合物中をPGD₂の存在下および非存在下で調べ、PGD₂のみを含む試料と比較した。CRTH2細胞のPGD₂誘導アクチン重合を低減した化合物が候補とされるCRTH2拮抗剤として発見される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB 03/04505						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/44 A61K31/4706 A61K31/4709 A61P29/00 A61P37/00 C07D401/06 C07D409/06 C07D413/06 C07D417/06 C07D471/04								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP 1 170 594 A (PFIZER PROD INC) 9 January 2002 (2002-01-09) cited in the application the whole document</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 1 170 594 A (PFIZER PROD INC) 9 January 2002 (2002-01-09) cited in the application the whole document	1-25
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	EP 1 170 594 A (PFIZER PROD INC) 9 January 2002 (2002-01-09) cited in the application the whole document	1-25						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.								
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search 3 December 2003		Date of mailing of the international search report 11/12/2003						
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3076		Authorized officer Schmid, J-C						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/04505**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22 and 23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat

Application No

PCT/IB 03/04505

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1170594 A	09-01-2002	EP 1170594 A2	09-01-2002
		JP 2002098702 A	05-04-2002
		US 2002022218 A1	21-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 11/06	
		A 6 1 P 11/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,M N,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU ,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 モハメド・モハメド・アリ・アワド
アメリカ合衆国コネティカット州0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント
- (72)発明者 マルク・バザン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 3 9 . ケンブリッジ . メモリアルドライブ6 2 0 . ファ
イザー・ディスカヴァリー・テクノロジー・センター
- (72)発明者 フレデリク・フェリュ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 3 9 . ケンブリッジ . メモリアルドライブ6 2 0 . ファ
イザー・ディスカヴァリー・テクノロジー・センター
- (72)発明者 スティーヴン・ウェイン・ゴールドスタイン
アメリカ合衆国コネティカット州0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント
- (72)発明者 シリル・フランソワ・クーン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 3 9 . ケンブリッジ . メモリアルドライブ6 2 0 . ファ

イザー・ディスカヴァリー・テクノロジー・センター

F ターム(参考) 4C031 LA01 LA05

4C063	AA01	BB04	CC14	CC58	CC67	CC75	CC92	DD12	DD14	EE01
4C065	AA04	BB05	CC01	DD03	EE02	HH04	JJ01	KK02	LL01	PP19
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC28	BC48	BC52	GA04	GA07	MA01
	MA04	NA14	ZA36	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA89	ZA96	ZB07
	ZB08	ZB11	ZB13	ZB15	ZC02					