

(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2007-504128

(P2007-504128A)

(43) 公表日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/54 (2006.01)	C O 7 D 215/54 C S P	4 C O 3 1
A61K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	4 C O 6 3
C07D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06	4 C O 8 6
A61K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

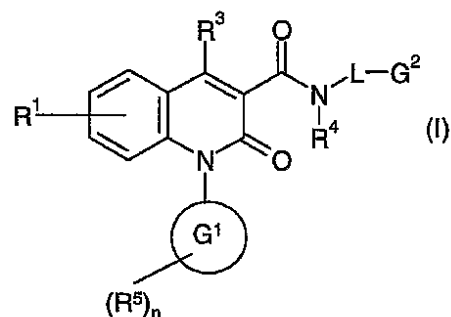
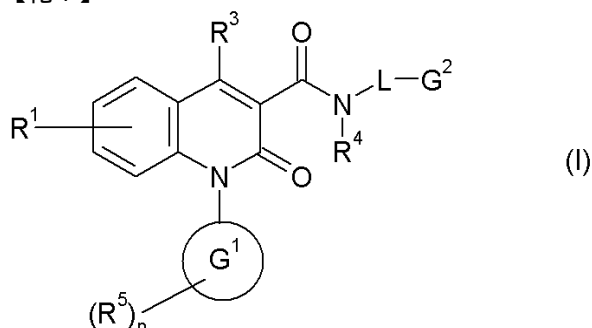
(21) 出願番号	特願2006-524603 (P2006-524603)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成16年8月25日 (2004. 8. 25)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月19日 (2006. 4. 19)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/001226		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/021509		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セーデルティエ
(87) 国際公開日	平成17年3月10日 (2005. 3. 10)		
(31) 優先権主張番号	0302323-1	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成15年8月28日 (2003. 8. 28)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(72) 発明者	ホーカン・ブラド
			スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド
			、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 好中球エラスターゼ阻害剤としてのキノリン誘導体およびその使用

(57) 【要約】

式(I) :

【化1】



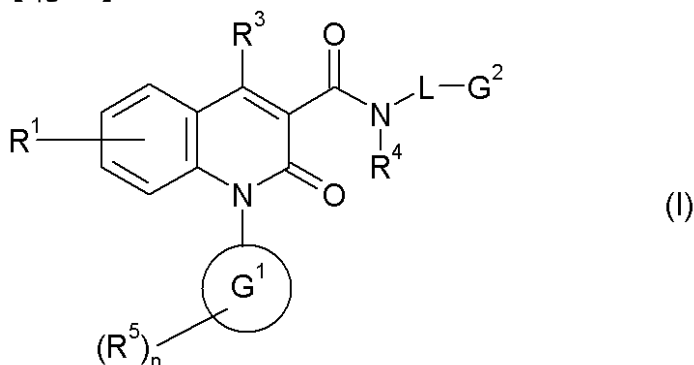
[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 G^1 、 G^2 、 L 、および、 n は、本明細書中で定義した通りである]の新規化合物、およびその光学異性体、ラセミ体、および互変異性体、およびそれらの薬学的に許容される塩；その製造方法、それらを含む組成物、および治療におけるその使用が提供される。本化合物は好中球エラスターゼの阻害剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、H、ハロゲン、CN、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $CO_2 R^7$ または $CONR^8 R^9$ を表し；

R^3 は、H または F を表し；

G^1 は、フェニル、または O、S および N から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環を表し；

20

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、CN、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 NO_2 、 NR^{14} 、 R^{15} 、 $C_1 - 3$ アルキル (1 個以上の F 原子によって置換されている)、または $C_1 - 3$ アルコキシ (1 個以上の F 原子によって置換されている) を表し；

R^{14} および R^{15} は、独立して、H または $C_1 - 3$ アルキルを表し、該アルキルは所望によりさらに 1 個以上の F 原子によって置換されており；

n は整数 1、2 または 3 を表し、そして n が 2 または 3 を表すとき、それぞれの R^5 は独立して選択され；

R^4 は、H または $C_1 - 6$ アルキルを表し、該アルキルは所望によりさらに OH もしくは $C_1 - 6$ アルコキシによって置換されているか、または

R^4 および L は、結合して一体となり、その結果、 $-NR^4 L$ は、所望により O、S および NR^{16} から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む 5 員から 7 員のアザ環式環を表し；

30

L は、結合、O、 NR^{29} 、または $C_1 - 6$ アルキルを表し、該アルキルは、所望により、O、S および NR^{16} から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、かつ該アルキルは、所望によりさらに OH または OMe によって置換されており；

G^2 は、

i) フェニルまたはフェノキシ、

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) $C_3 - 6$ 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

40

iv) O、S(O)_p および NR^{17} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む $C_4 - 7$ 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

から選択される単環式環系を表すか、または

G^2 は、二環式環系を表し、2 つの環はそれぞれ、

i) フェニル、

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) $C_3 - 6$ 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、S(O)_p および NR^{17} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子

50

を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、
 から独立して選択され、
 かつ 2 つの環は、互いに縮合しているか、または直接結合しているか、または O 、 $S(O)_q$ もしくは CH_2 から選択されるリンカー基によって隔てられており、
 該単環式もしくは二環式環系は、所望により、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $NR^{18}R^{19}$ 、 NO_2 、 OSO_2R^{38} 、 CO_2R^{20} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $C(S)NR^{23}R^{24}$ 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{31}C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_sR^{25}$ 、 $SO_2NR^{26}R^{27}$ 、 C_{1-3} アルコキシ (1 個以上の F 原子によって置換されている)、および C_{1-3} アルキル (SO_2R^{39} によってまたは 1 個以上の F 原子によって置換されている) から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によってさらに置換されており；
 または
 L が結合を表さないとき、 G^2 はまた H を表してもよく；
 p、q、s および t は、独立して、整数 0、1 または 2 を表し；
 R^8 および R^9 は、独立して、H または C_{1-6} アルキルを表すか、または基： NR^8R^9 が、一体となって、所望により O 、 S および NR^{28} から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む 5 員から 7 員のアザ環式環を表し；
 R^{18} および R^{19} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{2-6} アルカノイル、 $S(O)_tR^{32}$ または $SO_2NR^{33}R^{34}$ を表し、該アルキルは、所望により、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルコキシまたは $CONR^{41}R^{42}$ によってさらに置換されており；
 R^{25} は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し、該アルキルは、所望により、 OH 、 CN 、 $CONR^{35}R^{36}$ 、 CO_2R^{37} 、 $OCOR^{40}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} 飽和複素環式環 (O 、 $S(O)_p$ および NR^{43} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む)、およびフェニル、または 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環 (O 、 S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む) から独立して選択されている 1 個以上の置換基によってさらに置換されており、該芳香環は、所望により、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OH 、 $CONR^{44}R^{45}$ 、 CO_2R^{46} 、 $S(O)_sR^{25}$ または $NHCOCH_3$ から独立して選択される 1 個以上の置換基によってさらに置換されており；
 R^{32} は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；
 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} は、独立して、H または C_{1-6} アルキルを表す] の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

G^1 がフェニルを表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R^4 が H を表す、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

R^5 が、 Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表す、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

医薬として使用するための請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

所望により薬学的に許容される希釈剤もしくは担体と混合した、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬製剤。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

好中球エラスターゼ活性の阻害が有益であるヒトの疾患もしくは状態を処置するもしくははそのリスクを軽減する方法であって、該疾患もしくは状態に罹患しているもしくはかかりやすいヒトに、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で投与することを含む方法。

【請求項 8】

好中球エラスターゼ活性の阻害が有益であるヒトの疾患もしくは状態を処理するもしくは予防する医薬の製造における、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 9】

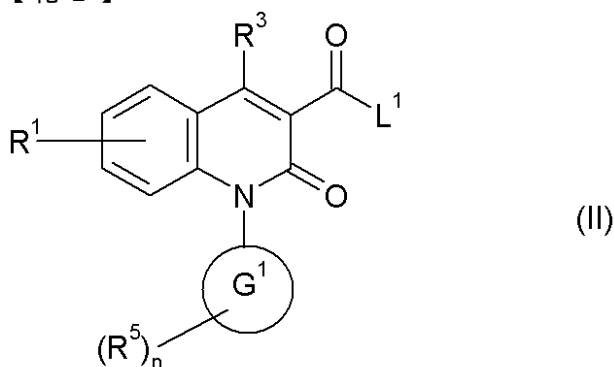
炎症性疾患もしくは状態を処置するもしくは予防する医薬の製造における、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

10

【請求項 10】

請求項 1 から 4 の何れか 1 項に定義した式 (I) の化合物およびその光学異性体、ラセミ体および互変異性体、およびそれらの薬学的に許容される塩を製造する方法であって、式 (I) :

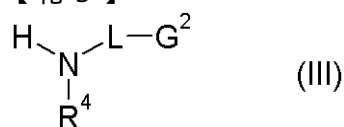
【化 2】



20

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 G^1 および n は請求項 1 で定義した通りであり；そして L^1 は脱離基を表す]の化合物を、式 (III) :

【化 3】



30

[式中、 R^4 、 G^2 および L は、請求項 1 で定義した通りである]のアミンと反応させ、そして所望によりもしくは必要ならば、

得られた式 (I) の化合物もしくはその別の塩を、その薬学的に許容される塩に変換すること；または

1 つの式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に変換すること；

そして望ましいならば

得られた式 (I) の化合物をその光学異性体に変換すること；

40

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、新規のキノリン誘導体、その製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

50

エラスターゼは、ことによると体内で最も多い分解酵素である。この酵素は、実質的に全ての結合組織成分を分解することが可能である。エラスターゼによる非制御蛋白質分解は、多くの病理状態に関係している。すなわちセリンプロテアーゼのキモトリプシンスーパーファミリーのメンバーであるヒトの好中球エラスターゼ(hNE)は、好中球のアズール顆粒中に保存される33kDaの酵素である。好中球においてNEの濃度は5mMを超え、かつその細胞当たりの総量は3pg未満であるとみられている。活性化の際に、NEは、該顆粒から、細胞外スペースに素早く放出されるが、幾らかは好中球原形質膜に結合しているままである(Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10 を参照のこと)。NEの主要な細胞内生理学的機能は、好中球によって貪食される外来有機分子の分解であるのに対し、細胞外エラスターゼの主要な標的はエラスチンである(Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155)。他のプロテアーゼ(例えばプロテイナーゼ3)と比較して、細胞外マトリックスおよび鍵となる血漿蛋白のほぼ全てを分解する能力を有する点で、NEは独特である(Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10 を参照のこと)。それは、広範囲の細胞外マトリックス蛋白質、例えばエラスチン、3型および4型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、サイトカインなどを分解する(Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。NEは、上皮の損傷を含む慢性肺疾患で見られる多くの病理変化の主要な一般的なメディエーターである(Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

【0003】

NEの分解機能は、Laurell および Eriksson が、血清 α_1 -アンチトリプシンの不足と慢性気道閉塞および肺気腫との関係を報告したほぼ40年前に確定した(Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。次に、それが、 α_1 -アンチトリプシンが最も重要なヒトのNEの内在性阻害物質であることが決定された。ヒトのNEと外来性抗プロテアーゼの不均衡が、肺組織においてヒトのNEを過剰にすると考えられており、そのことが慢性閉塞性肺疾患(COPD)における主要な病原と考えられている。過剰なヒトのNEは、顕著な破壊プロファイルを示し、正常な肺構造の破壊に活発に関与し、主に肺気腫で見られるような呼吸空間の不可逆な拡大を起こす。 α_1 -プロテイナーゼ阻害物質欠損マウスにおける肺エラスターゼ負荷の増大および肺気腫を伴った好中球の肺への集積が増大する(Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280)。気管支肺胞洗浄液中のNE- α_1 -プロテアーゼ阻害物質複合体が高レベルである個体は、より低いレベルの個体と比較して、肺機能の有意に加速された低下を示す(Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267)。ラットにおいて、気管を介したヒトのNEの滴下注入は、肺出血、急性期における好中球集積、および慢性期における気腫様変化を引き起こす(Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500)。研究により、ハムスターにおいて、NEによって引き起こされる肺気腫および肺出血の急性期は、NE阻害物質での前処理によって阻害され得ることが示された(Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167)。

【0004】

多好中球気道炎症および気道粘膜閉塞は、嚢胞性線維症および慢性気管支炎を含むCOPDの主要な病理学的特徴である。NEは、ムチン産生を損ない、気道の粘膜閉塞を引き起こす。NEは、主要な呼吸ムチン遺伝子MUC5ACの発現を増大させることが報告されている(Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452)。モルモットへのNEのエアゾール投与は、接触後20分以内に広範囲の上皮損傷を引き起こす(Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411)。さらに、NEは、in vitroでのヒトの呼吸器上皮の繊毛拍動数を減少させ(Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667)、このことはCOPD患者で見られる粘膜毛様体クリアランスの減少と一致している(Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130)。気道へのNEの滴下注入は、ハムスターにおいて粘膜腺肥厚化をもたらす(Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366)。NEの役割はまた、喘息における粘膜分泌過多を含む。アレルギー感受性モルモット急性喘息モデルにおいて、NE阻害物質は、杯状細胞脱顆粒

および粘膜分泌過多を妨げた(Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196)。

【 0 0 0 5 】

N E はまた、肺線維症の発病に関与することが示されている。N E : α_1 - プロテアーゼ阻害物質複合体は、肺線維症を有する患者の血清中で増加し、このことは、これらの患者における臨床パラメーターと相関している(Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125)。ヒトの肺線維症のマウスモデルにおいて、N E 阻害物質は、ブレオマイシン誘発肺線維症を減少させた(Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265)。さらに、研究者らは、N E 欠損マウスがブレオマイシン誘発肺線維症に耐性があることを示した(Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S)。A R D S が進行している患者において、血漿 N E レベルが上昇していることが見出され、このことは、初期 A R D S 疾患発病における N E の重要性を示唆している(Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433)。抗プロテアーゼおよび抗プロテアーゼと複合体化した N E は、肺癌領域で増大している(Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629)。近年の研究により、N E 遺伝子のプロモーター領域における多型は、肺癌の発症に関連していることが示された(Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120)。

10

【 0 0 0 6 】

実験動物におけるエンドトキシンによって引き起こされる急性肺傷害は、N E レベルの上昇に関連している(Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018)。マウスにおけるリポ多糖気管内注射によって引き起こされる急性肺炎症は、気管支肺胞洗浄液中の N E 活性を上昇させ、またこれは N E 阻害物質によって著しく阻害されることが示されている(Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299)。N E はまた、摘出され灌流されたウサギの肺において腫瘍壊死因子 (T N F) および酢酸ミリスチン酸ホルボール (P M A) によって引き起こされる急性肺傷害のモデルで観測される、好中球誘発肺微小血管透過性増大において、重要な役割を果たす(Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94)。

20

【 0 0 0 7 】

N E の機能はまた、モノクロタリン(monocrotoline)誘発肺血管壁肥厚および心肥大において示唆されている(Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419)。セリンエラスターゼ阻害物質は、モノクロタリン(monocrotaline)誘発肺高血圧およびラットの肺動脈における修復を逆行させる(Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702)。近年の研究により、セリンエラスターゼ、すなわち N E もしくは血管性エラスターゼが、モルモットにおける肺小動脈の喫煙誘発製筋肉化(muscularisation)に重要であることが示された (Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960)。

30

【 0 0 0 8 】

N E は、実験的脳虚血損傷(Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60)、虚血 - 再灌流肺傷害(Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918)、およびラットの心臓の心筋虚血(Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570)において鍵となる役割を果たす。血漿中のヒトの N E レベルは、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎において、正常値より有意に上昇している(Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311)。さらに、N E はまた、リウマチ性関節炎の病因に関与すると考えられている(Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57)。マウスにおけるコラーゲン誘発性関節炎の発症は、N E 阻害物質によって抑制される(Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32)。

40

【 0 0 0 9 】

従って、ヒトの N E は、最も強力な分解セリンプロテアーゼの一つとして知られており、そして種々の炎症性疾患に関係している。ヒトの N E の重要な内在性阻害物質は、 α_1 - アンチトリプシンである。ヒトの N E とアンチプロテアーゼの不均衡は、ヒトの N E を

50

過剰生産し、非制御組織分解を起こすと考えられている。酸化剤(例えばタバコの煙)による不活性化によって、または遺伝的に十分な血清レベルを合成できないことに起因する、 α_1 -アンチトリプシンの利用可能性の低下によって、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼの均衡は逆転し得る。ヒトのNEは、幾つかの疾患、例えば肺気腫、肺線維症、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血性再灌流傷害、リウマチ性関節炎、および肺高血圧の促進もしくは増悪に関係する。

【0010】

WO 02/053543 は、カンナビノイド2型受容体に対して親和性を有するピリドン誘導体を開示している。

【0011】

本発明は、ヒトの好中球エラスターゼおよび同族のセリンプロテアーゼ(例えばプロテイナーゼ3および膵臓エラスターゼ)の阻害剤であり、そしてそのために治療に有用である新規のキノリン誘導体を開示している。

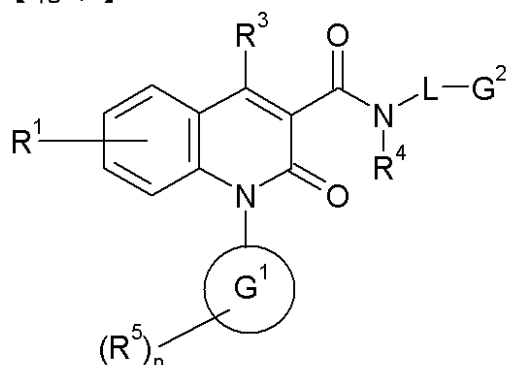
【発明の開示】

【0012】

本発明の開示

本発明は、式(I)：

【化1】



[式中、

R^1 は、H、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 CO_2R^7 または $CONR^8R^9$ を表し；

R^3 は、HまたはFを表し；

G^1 は、フェニル、またはO、SおよびNから独立して選択される1から3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員のヘテロ芳香環を表し；

R^5 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、 NR^{14} 、 R^{15} 、 C_{1-3} アルキル(1個以上のF原子によって置換されている)、または C_{1-3} アルコキシ(1個以上のF原子によって置換されている)を表し；

R^{14} および R^{15} は、独立して、Hまたは C_{1-3} アルキルを表し、該アルキルは所望によりさらに1個以上のF原子によって置換されており；

nは整数1、2または3を表し、そしてnが2または3を表すとき、それぞれの R^5 は独立して選択され；

R^4 は、Hまたは C_{1-6} アルキルを表し、該アルキルは所望によりさらにOHもしくは C_{1-6} アルコキシによって置換されているか、または

R^4 およびLは、結合して一体となり、その結果、 $-NR^4L$ は、所望によりO、Sおよび NR^{16} から選択されるさらに1個のヘテロ原子を含む5員から7員のアザ環式環を表し；

Lは、結合、O、 NR^{29} 、または C_{1-6} アルキルを表し、該アルキルは、所望により、O、Sおよび NR^{16} から選択される1個のヘテロ原子を含み、かつ該アルキルは、所望によりさらにOHまたはOMeによって置換されており；

【0013】

10

20

30

40

50

G^2 は、

i) フェニルまたはフェノキシ、

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) C_{3-6} 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

から選択される単環式環系を表すか、または

G^2 は、二環式環系を表し、2 つの環はそれぞれ、

i) フェニル、

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) C_{3-6} 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

から独立して選択され、

かつ 2 つの環は、互いに縮合しているか、または直接結合しているか、または O、 $S(O)_q$ もしくは CH_2 から選択されるリンカー基によって隔てられており、

該単環式もしくは二環式環系は、所望により、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $NR^{1-8}R^{1-9}$ 、 NO_2 、 OSO_2R^{3-8} 、 CO_2R^{2-10} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{2-1}R^{2-2}$ 、 $C(S)NR^{2-3}R^{2-4}$ 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{3-1}C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_sR^{2-5}$ 、 $SO_2NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 C_{1-3} アルコキシ (1 個以上の F 原子によって置換されている)、および C_{1-3} アルキル (SO_2R^{3-9} によってまたは 1 個以上の F 原子によって置換されている) から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によってさらに置換されており；

または

L が結合を表さないとき、 G^2 はまた H を表してもよく；

p、q、s および t は、独立して、整数 0、1 または 2 を表し；

R^8 および R^9 は、独立して、H または C_{1-6} アルキルを表すか、または

基： NR^8R^9 が、一体となって、所望により O、S および NR^{2-8} から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む 5 員から 7 員のアザ環式環を表し；

R^{1-8} および R^{1-9} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{2-6} アルカノイル、 $S(O)_tR^{3-2}$ または $SO_2NR^{3-3}R^{3-4}$ を表し、該アルキルは、所望により、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルコキシまたは $CONR^{4-1}R^{4-2}$ によってさらに置換されており；

R^{2-5} は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し、該アルキルは、所望により、 OH 、 CN 、 $CONR^{3-5}R^{3-6}$ 、 CO_2R^{3-7} 、 $OCOR^{4-10}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} 飽和複素環式環 (O、 $S(O)_p$ および NR^{4-3} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む)、およびフェニル、または 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環 (O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む) から独立して選択されている 1 個以上の置換基によってさらに置換されており、該芳香環は、所望により、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OH 、 $CONR^{4-4}R^{4-5}$ 、 CO_2R^{4-6} 、 $S(O)_sR^{2-5}$ または $NHCOCH_3$ から独立して選択される 1 個以上の置換基によってさらに置換されており；

R^{3-2} は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；

R^7 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{2-10} 、 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-6} 、 R^{2-7} 、 R^{2-8} 、 R^{2-9} 、 R^{3-1} 、 R^{3-3} 、 R^{3-4} 、 R^{3-5} 、 R^{3-6} 、 R^{3-7} 、 R^{3-8} 、 R^{3-9} 、 R^{4-10} 、 R^{4-1} 、 R^{4-2} 、 R^{4-3} 、 R^{4-4} 、 R^{4-5} および R^{4-6} は、独立して、H または C

10

20

30

40

50

₁ - ₆ アルキルを表す]の化合物、およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

式(I)の化合物は、エナンチオマーおよび/もしくは互変異性体の形態で存在することができる。全てのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、およびそれらの混合物は、本発明の範囲に含まれると理解される。

【0015】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“C₁ - ₆ アルキル”という用語は、1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖のアルキルを表す。このような基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。“C₁ - ₃ アルキル”および“C₁ - ₄ アルキル”という用語も同様に解釈されるべきである。

10

【0016】

“1個以上のF原子によって置換されているC₁ - ₃ アルキル”の例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2 - トリフルオロエチル、1,1 - ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチルおよび3,3,3 - トリフルオロプロピルを含む。

【0017】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“C₁ - ₆ アルコキシ”という用語は、1個から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖のアルキルに結合した酸素置換基を表す。このような基の例は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシおよびt - ブトキシを含む。“C₁ - ₃ アルコキシ”および“C₁ - ₄ アルコキシ”という用語も同様に解釈される。

20

【0018】

“1個以上のF原子によって置換されているC₁ - ₃ アルコキシ”の例は、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2 - トリフルオロエトキシおよび3,3,3 - トリフルオロプロポキシを含む。

【0019】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“C₂ - ₆ アルカノイル”という用語は、1個のカルボニル基を介して分子と結合している1個から5個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖のアルキルを表す。このような基の例は、アセチル、プロピオニルおよびピバロイルを含む。

30

【0020】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“ハロゲン”という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

O、SおよびNから独立して選択される1個から3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員のヘテロ芳香環の例は、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、チアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、およびピラジンを含む。

【0021】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“C₃ - ₆ 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル”という用語は、所望により1個以上の二重結合を含む、3員から6員の非芳香族性炭素環式環を表す。例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルを含む。“5員もしくは6員の飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル環”という用語は同様に解釈されるべきである。

40

【0022】

異なる指定をしない限り、本明細書中で記載された“O、S(O)_p およびNR^{1 7} から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに1個のカルボニル基を含むC₄ - ₇ 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環”という用語は、所望により1個以上の二重結合を含み、かつ所望により1個のカルボニル基を含む、4員

50

から7員の非芳香族性複素環式環を表す。例は、テトラヒドロフラン、チオラン 1,1 - ジオキシド、テトラヒドロピラン、4 - オキソ - 4 H - ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、1,3 - ジオキソラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ペルヒドロアゼピン、ピロリドン、およびピペリドンを含む。“O、SおよびNR^{1 3}から選択される1個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環”という用語は、同様に解釈されるべきである。

【0023】

“所望によりO、SおよびNR^{1 6}から選択されるさらに1個のヘテロ原子を含む5員から7員のアザ環式環”の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、およびピペラジンを含む。

10

【0024】

Lの定義において、“C_{1 - 6}アルキル；該アルキルは、所望によりO、SおよびNR^{1 6}から選択される1個のヘテロ原子を含む”は、何れかの2つの炭素原子が所望によりO、SもしくはNR^{1 6}によって隔てられている、1から6個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖を含む。従って、該定義は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン、-CH₂CH₂O-CH₂-、-CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-、-CH₂CH₂S-、および-CH₂CH₂NR^{1 6}-を含む。

【0025】

2つの環が互いに縮合しているか、または直接結合しているか、またはO、S(O)_qもしくはCH₂から選択されるリンカー基によって隔てられている二環式環系の例は、ビフェニル、チエニルフェニル、ピラゾリルフェニル、フェノキシフェニル、ナフチル、インダニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、イソキノリル、クロマニル、インデニル、キナゾリル、キノキサリル、クロマニル、イソクロマニル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、キヌクリジル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリン-4-イルフェニル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、および3,4-ジヒドロ-イソクロメニルを含む。

20

【0026】

1つの態様において、式(I)におけるR¹は、Hを表す。

1つの態様において、式(I)におけるR³は、Hを表す。

1つの態様において、式(I)におけるG¹は、フェニルまたはピリジルを表す。別の態様において、式(I)におけるG¹はフェニルを表す。

30

【0027】

1つの態様において、式(I)におけるR⁵は、ハロゲン、C_{1 - 6}アルキル、CN、またはC_{1 - 3}アルキル(1個以上のF原子によって置換されている)を表す。別の態様において、式(I)におけるR⁵は、Cl、CH₃、CN、またはCF₃を表す。

1つの態様において、nは整数1を表す。

【0028】

別の態様において、式(I)におけるG¹は、フェニルを表し、R⁵はCF₃を表し、かつnは整数1を表す。

40

1つの態様において、R⁴はHを表す。

1つの態様において、LはC_{1 - 6}アルキルを表す。別の態様において、Lは-CH₂-を表す。別の態様において、LはNR^{2 9}を表し、かつR^{2 9}はHを表す。

【0029】

1つの態様において、G²は、

i) フェニル、

ii) O、SおよびNから独立して選択される1個から3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員のヘテロ芳香環、

50

iii) C_{3-6} 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

から選択される、所望により置換されている単環式環系を表す。

【0030】

別の態様において、 G^2 は、所望により置換されているフェニルを表す。別の態様において、 G^2 は、 OSO_2R^{3-8} 、 $S(O)_sR^{2-5}$ 、 $SO_2NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $NR^{1-8}R^{1-9}$ (ここで、少なくとも R^{1-8} および R^{1-9} の一方が $S(O)_tR^{3-2}$ もしくは $SO_2NR^{3-3}R^{3-4}$ を表す)、または C_{1-3} アルキル(SO_2R^{3-9} によって置換されている)によって置換されているフェニルを表す。

10

【0031】

別の態様において、 G^2 は、所望により置換されている二環式環系を表し、2 つの環はそれぞれ、

i) フェニル、

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) C_{3-6} 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

20

から独立して選択され、

かつ 2 つの環は、互いに縮合しているか、または直接結合しているか、または O、 $S(O)_q$ もしくは CH_2 から選択されるリンカー基によって隔てられている。

【0032】

1 つの態様において、式(I)における R^1 は H を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN または C_{1-3} アルキル(1 個以上の F 原子によって置換されている)を表し； R^4 は H を表し；L は C_{1-6} アルキルを表し；かつ G^2 は、

i) フェニル、

30

ii) O、S および N から独立して選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環、

iii) C_{3-6} 飽和もしくは部分的に不飽和のシクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ所望によりさらに 1 個のカルボニル基を含む C_{4-7} 飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、

から選択される所望により置換されている単環式環系を表す。

【0033】

別の態様において、本発明は、特に、本明細書中の実施例で記載された全ての化合物もしくはその遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。特定の化合物は、

40

N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド；

N - (シクロヘキシルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド；

N - (2 - フリルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド；

2 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド；

50

- N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - (1 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - プロモベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - プロモベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 【0034】
- 2 - オキソ - N - [(2R) - 2 - フェニルシクロプロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (3 - クロロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [(4 - シアノシクロヘキシル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (1 - ナフチルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (3 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 【0035】
- N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

- N - [2 - (2 - メトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルエチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ; 10
- N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [1 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ; 20
- N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 【0036】
- 4 - {[(2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸メチル ;
- 2 - オキソ - N - [2 - (2 - チエニル)エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - (4 - フェノキシベンジル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N' - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボヒドラジド ; 30
- 2 - オキソ - N - (3 - チエニルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (4 - メチルフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - {2 - [4 - (アミノスルホニル)フェニル]エチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - オキソ - N - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ; 40
- 2 - オキソ - N - フェノキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - フルオロ - 4H - 1, 3 - ベンゾジオキシン - 8 - イル)メチル] - 2 - オキソ 50

- 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (4 - メトキシフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

10

【0037】

2 - オキソ - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [3 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

20

2 - オキソ - N - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[1 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [3 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - (3 - アゼパン - 1 - イルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (アセチルアミノ)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

2 - オキソ - N - [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)プロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

2 - オキソ - N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ;

50

N' - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボヒドラジド ;
を含む。

【 0 0 3 8 】

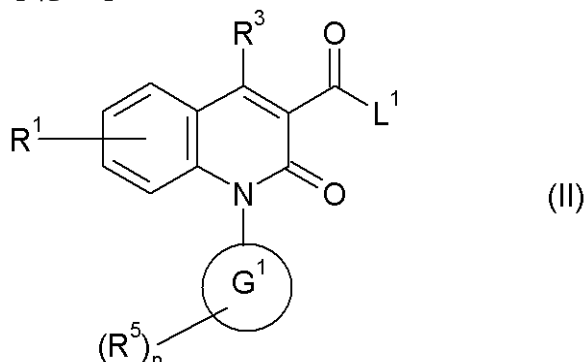
本発明は、塩の、特に酸付加塩の形態の式 (I) の化合物を含む。適切な塩は、有機酸と、また無機酸と形成される塩を含む。このような酸付加塩は、通常薬学的に許容され得るが、薬学的に許容されない酸の塩は、対象の化合物の製造および精製に有用であり得る。従って、望ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、およびベンゼンスルホン酸から形成される塩を含む。

10

【 0 0 3 9 】

さらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II) :

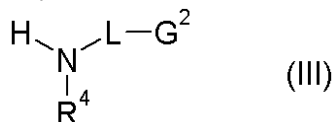
【 化 2 】



20

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 G^1 、および n は、式 (I) で定義した通りであり、そして L^1 は脱離基を表す] の化合物を、式 (III) :

【 化 3 】



30

[式中、 R^4 、 G^2 、および L は、式 (I) で定義した通りである] のアミンまたはその塩と反応させ、

望ましいならば、または必要であれば、

得られた式 (I) の化合物またはその別の塩を、その薬学的に許容される塩に変換すること ; または

1 つの式 (I) の化合物を、式 (I) の他の化合物に変換すること ;

望ましいならば、

得られた式 (I) の化合物をその光学異性体に変換すること ;

を含む方法を提供する。

【 0 0 4 0 】

40

該工程は、適切な温度で、一般的には 0 から溶媒の沸点の間で、適切な溶媒中、例えばジクロロメタン、ジオキサン、もしくは N - メチルピロリジノン中で行われる。該工程は、所望により、塩基および / またはカップリング試薬の、例えば H A T U、H O A T、H O B T、もしくは D I E A の存在下で行われる。適切な脱離基 L^1 は、O H およびハロゲンを含み、特に O H もしくは C l である。

【 0 0 4 1 】

L^1 が O H を表す式 (II) の化合物は、当業者に容易に明らかである方法を用いて製造され得る。例えば JP 46015097 を参照のこと。

【 0 0 4 2 】

式 (I) の化合物の塩は、遊離塩基またはその塩、エナンチオマー、互変異性体、もしくは

50

は保護された誘導体を、1当量以上の適切な酸と反応させることによって形成されてもよい。該反応は、塩が不溶な溶媒もしくは媒体中でまたは塩が可溶な溶媒中で行い、次に真空下もしくは凍結乾燥によって溶媒を除去してもよい。適切な溶媒は、例えば、水、ジオキサン、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、もしくはジエチルエーテル、またはそれらの混合物を含む。該反応は、複分解工程であってもよく、またイオン交換樹脂上で行ってもよい。

【0043】

式(I)の化合物およびその中間体化合物は、そのまま、もしくは保護された形態で製造され得る。官能基の保護および脱保護は、例えば 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) および 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) に記載されている。

10

【0044】

本発明の化合物および中間体は、反応混合物から単離されてもよく、そして必要であれば標準的な方法を用いることによってさらに精製されてもよい。

【0045】

式(I)の化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマーまたはそれらの混合物の形態で存在してもよい。それらは全て本発明の範囲内に含まれる。種々の光学異性体は、慣用の方法、例えば分別結晶もしくはHPLCを用いた、本化合物のラセミ混合物の分割によって単離され得る。あるいは、個々のエナンチオマーは、ラセミ化を起こさない反応条件下での適切な光学活性出発物質の反応によって製造され得る。

20

【0046】

中間体化合物はまた、エナンチオマーの形態で存在してもよく、そして精製エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、またはそれらの混合物として用いられてもよい。

【0047】

本発明のさらなる態様によって、我々は、医薬として使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0048】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、それらが動物において薬理活性を有することから、有用である。式(I)の化合物は、医薬として、特にヒトの好中球エラスターゼおよび同種のセリンプロテアーゼ(例えばプロテイナーゼ 3 および膵臓エラスターゼ)のモジュレーターとして活性を有し、それ故に治療に有用であると予測される。式(I)の化合物は、特にヒトの好中球エラスターゼの阻害剤として有用である。従って、それらは、炎症性疾患および状態の処置もしくは予防に使用され得る。

30

【0049】

これらの状態の例は、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および虚血性再灌流傷害である。本発明の化合物はまた、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心筋梗塞；肝硬変を含む肝臓疾患(これらに制限されない)、全身性エリテマトーデス、Tリンパ球、Bリンパ球、胸腺細胞を含むリンパ球由来炎症性疾患(これらに制限されない)；自己免疫疾患、骨髄；関節の炎症(特にリウマチ性関節炎、骨関節炎、および痛風)；胃腸管の炎症(特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、膵炎、および胃炎)；皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)；腫瘍転移もしくは浸潤；細胞外マトリックスの非制御破壊に関連する疾患、例えば骨関節炎；骨吸収疾患(例えば骨粗鬆症およびパジェット病)；異常血管新生に関連する疾患；糖尿病、歯周病(例えば歯肉炎)、角膜の潰瘍形成、皮膚の潰瘍形成、手術後状態(例えば結腸吻合)、および皮膚創傷治癒に関連するコラーゲン構築増加；中枢および末梢神経系の脱髄性疾患(例えば多発性硬化症)；加齢関連疾患、例えば認知症、心血管由来の炎症性疾患；肉芽腫性疾患；腎炎および多発性動脈炎を含む腎疾患(これらに制限されない)；癌；肺高血圧、摂取した毒物、皮膚接触、刺傷、咬傷；喘息；鼻炎；HIV疾患の進行を引き起こすおよび/または広げる内因性および/または外因性生物学的刺激薬の調節に；ヒトの臓器を含む臓器移植(これに制限さ

40

50

れない)における臓器拒絶反応の影響を最小にするために；およびプロテイナーゼ阻害物質の補充療法のために有用であり得る。

【0050】

従って、本発明の別の態様は、好中球エラスターゼ活性の阻害が有益である疾患もしくは状態を処置するもしくは予防する医薬の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用；および好中球エラスターゼ活性の阻害が有益である疾患もしくは状態を処置するもしくはそのリスクを軽減する方法であって、該疾患もしくは状態に罹患しているもしくはそのリスクがあるヒトに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0051】

別の態様において、本発明は、炎症性疾患もしくは状態を処置するもしくは予防する医薬の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用；および炎症性疾患もしくは状態を処置するもしくはそのリスクを軽減する方法であって、該疾患もしくは状態に罹患しているもしくはそのリスクがあるヒトに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0052】

特に、本発明の化合物は、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺高血圧、喘息、鼻炎、虚血性再灌流傷害、リウマチ性関節炎、骨関節炎、癌、アテローム性動脈硬化症、および胃粘膜傷害の処置に用いられ得る。

【0053】

予防は、特に、対象の疾患もしくは状態の病歴を有するか、他の原因でそのリスクが増大していると考えられるヒトの処置に関連すると予測される。特定の疾患もしくは状態に罹患するリスクがあるヒトは、一般的に、該疾患もしくは状態の家族病歴があるヒト、または該疾患もしくは状態に特にかかりやすいと遺伝子試験もしくはスクリーニングによって特定されたヒトを含む。

【0054】

上記の治療的適応において、投与される化合物の用量は、用いられる化合物、処置される疾患、投与方法、患者の年齢、体重および性別によって決まる。このような因子は、主治医によって決定され得る。しかし、一般的に、本化合物を0.1 mg/kgから100 mg/kg(活性成分として測定)の間の1日用量でヒトに投与した場合に、満足のいく結果が得られる。

【0055】

式(I)の化合物は、それ自身で、または薬学的に許容される希釈剤、アジュバント、もしくは担体と組み合わせた、本発明の化合物を含む適切な医薬製剤の形態で用いられ得る。特に望ましいのは、副作用、例えばアレルギー反応を起こし得る物質を含まない組成物である。適切な医薬製剤の選択および製造の慣用の手順は、例えば“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

【0056】

本発明によって、薬学的に許容される希釈剤もしくは担体と混合した、好ましくは95重量%未満、より好ましくは50重量%未満の式(I)の化合物を含む医薬製剤が提供される。

我々はまた、該成分を混合することを含むこのような医薬製剤の製造方法を提供する。

【0057】

本化合物は、溶液、懸濁液、HFAエアゾール、もしくは乾燥粉末製剤(例えば Turbuhaler(登録商標)として知られる吸入装置における製剤)の形態で、局所に(例えば肺におよび/または気道に)；または、例えば、錠剤、丸薬、カプセル剤、シロップ、粉剤、もしくは顆粒の形態で、経口投与によって；または、例えば滅菌処理された非経腸用溶液もしくは懸濁液の形態で、非経腸投与によって；または、例えば坐剤の形態で直腸投与によって、全身に投与され得る。

10

20

30

40

50

【0058】

本発明の化合物の乾燥粉末製剤および加圧HFAエアゾールは、経口もしくは経鼻吸入によって投与されてもよい。吸入のために、本化合物は、望ましくは微粉碎される。微粉碎した化合物は、好ましくは、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 未満の質量中位径を有し、分散剤(例えばC₈-C₂₀脂肪酸もしくはその塩(例えばオレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキル サッカライド、過フルオロ化もしくはポリエトキシ化界面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤)の助けで噴射剤混合物中に懸濁されてもよい。

【0059】

本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器によって投与されてもよい。吸入器は、単回もしくは多回投与吸入器であってもよく、呼吸作動型乾燥粉末吸入器であってもよい。

10

【0060】

微粉碎された化合物を、担体物質、例えばモノ-、ジ-、もしくはポリサッカライド、糖アルコール、もしくは他のポリオールと混合することもできる。適切な担体は、糖、例えばラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、ショ糖、マンニトール；および澱粉である。あるいは、微粉碎された化合物は、別の物質によってコートされてもよい。粉末混合物はまた、そのそれぞれに望ましい用量の活性化化合物を含む硬ゼラチンカプセルに入れてもよい。

【0061】

また、微粉碎された粉末を吸入手順の間に碎ける球に加工することもできる。球にした粉末は、患者によって吸入される望ましい用量で投与単位が測定される、例えば Turbuhaler[®]として知られる多回吸入器のリザーバーに充填されてもよい。この系では、活性化化合物は、担体物質と共に、または担体物質なしに、患者に投与される。

20

【0062】

経口投与のために、活性化化合物をアジュバントもしくは担体(例えば乳糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール；澱粉、例えばじゃがいも澱粉、とうもろこし澱粉、またはアミロペクチン；セルロース誘導体)、結合剤(例えばゼラチンもしくはポリビニルピロリドン)、および/または滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ろう、パラフィン)などと混合し、次に錠剤に打錠してもよい。コートされた錠剤が必要ならば、例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、および二酸化チタンなどを含み得る濃縮糖溶液で、上記のように製造された核をコートしてもよい。あるいは、容易に揮発する有機溶媒に溶解した適切なポリマーで、錠剤をコートしてもよい。

30

【0063】

軟ゼラチンカプセルの製造のために、本化合物を、例えばベジタブルオイルもしくはポリエチレングリコールと混合してもよい。硬ゼラチンカプセルは、錠剤のための上記の何れかの賦形剤を用いた本化合物の顆粒を含んでもよい。また、本薬物の液体製剤もしくは半固体製剤は、硬ゼラチンカプセルに充填されてもよい。

【0064】

経口適用のための液体製剤は、例えば本化合物ならびに残部が糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物からなる溶液のようなシロップまたは懸濁剤の形態であってもよい。所望により、このような液体製剤は、着色料、風味剤、粘稠剤としてのサッカリンおよび/またはカルボキシメチルセルロース、または当業者に既知の他の賦形剤を含んでもよい。

40

【0065】

本発明の化合物はまた、上記の状態の処置に用いられる他の化合物と組み合わせて投与されてもよい。

下記の実施例は、例示を意図しており、本発明の範囲を何ら制限するものではない。

【0066】

一般的な手順

¹ ¹H-NMRスペクトルは、Varian Mercury-VX 300 MHz instrument で測定した。ジメ

50

チルスルホキシド - d_6 のピークの中央 ($_{\text{H}} 2.50 \text{ ppm}$) を内部標準として用いた。カラムクロマトグラフィーをシリカゲル ($0.040 - 0.063 \text{ mm}$, Merck) を用いて行った。異なる指定をしない限り、出発物質は市販されている。全ての溶媒および市販の試薬は、研究室グレードであり、購入品をそのまま用いた。異なる指定をしない限り、有機溶液は無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥した。

LC - MS 条件 装置: Agilent 1100; カラム: Waters Symmetry $2.1 \times 30 \text{ mm}$; C18 $3.5 \mu\text{m}$; マス: APC I; 流速 0.7 ml/分 ; 波長 254 nm ; 溶媒 A: 水 + $0.1\% \text{ TFA}$; 溶媒 B: アセトニトリル + $0.1\% \text{ TFA}$; グラジエント $15 - 95\% / \text{B}$ 8 分, $95\% \text{ B}$ 1 分; 保持時間 (RT) は分で記録している。

【0067】

下記の略号を用いる。

【表 1】

HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート
HOAT	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
DEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
NMP	1-N-メチル-2-ピロリジノン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド

10

20

【実施例】

【0068】

実施例 1.1

N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

a) 2-オキソ-1-[-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

JP 46015097 に開示された手順と同様の手順によって、表題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 14.01 (1H, s); 9.09 (1H, s); 8.18 (1H, d); 8.01 (2H, d); 7.93 (1H, t); 7.84 (1H, d); 7.68 (1H, t); 7.47 (1H, t); 6.65 (1H, d).

30

【0069】

b) 塩化 2-オキソ-1-[-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニル

ジクロロメタン (100 ml) 中の 2-オキソ-1-[-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (5 g , 15 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (20 ml) および DMF (2 滴) を加えた。混合物を環境温度で 15 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を精製することなく用いた。収量 5.3 g 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.90 (1H, s); 7.83 (2H, m); 7.77 (1H, t); 7.57 (2H, m); 7.51 (1H, d); 7.35 (1H, t); 6.64 (1H, d).

40

【0070】

c) N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

ジオキサン (2 ml) 中の [4-(メチルスルホニル)ベンジル]アミン塩酸塩 (67 mg , 0.30 mmol) および DEA ($154 \mu\text{l}$, 0.90 mmol) の溶液を、ジオキサン (3 ml) 中の塩化 2-オキソ-1-[-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニルの溶液に加えた。混合物を 4 時間攪拌し、次に水 (4 ml) で希釈した。次にこの溶液を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た (80 mg , 57%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.99 (1H, t); 9.01 (1H, s); 8.10 (1H, d); 8.02 - 7.75 (6H, m); 7.58 (3H, d); 7.38 (1H, t); 6.57 (1H, d); 4.64 (2H, d); 3.18 (3H, s).

50

【0071】

適切なアミンまたはその塩を用いて、下記の化合物を実施例 1.1 に記載された方法と同様の方法によって製造した。

【0072】

実施例 2.1

N - (シクロヘキシルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.59分, m/z 429.2 [MH⁺].

【0073】

実施例 2.2

N - (2 - フリルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.52分, m/z 413.2 [MH⁺].

【0074】

実施例 2.3

N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.56分, m/z 497.2 [MH⁺].

【0075】

実施例 2.4

2 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.56分, m/z 424.2 [MH⁺].

【0076】

実施例 2.5

N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.56分, m/z 460.2 [MH⁺].

【0077】

実施例 2.6

2 - オキソ - N - (1 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.14分, m/z 437.2 [MH⁺].

【0078】

実施例 2.7

N - (2 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.95分, m/z 453.2 [MH⁺].

【0079】

実施例 2.8

N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.95分, m/z 467.2 [MH⁺].

【0080】

実施例 2.9

2 - オキソ - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.04分, m/z 437.2 [MH⁺].

【0081】

実施例 2.10

N - (4 - ブロモベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1

10

20

30

40

50

, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.44分, m/z 501.1 [MH⁺].

【 0 0 8 2 】

実施例 2 . 1 1

N - (2 - ブロモベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.33分, m/z 501.1 [MH⁺].

【 0 0 8 3 】

実施例 2 . 1 2

2 - オキソ - N - [(2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

10

LC-MS RT: 6.34分, m/z 449.2 [MH⁺].

【 0 0 8 4 】

実施例 2 . 1 3

N - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.41分, m/z 471.2 [MH⁺].

【 0 0 8 5 】

実施例 2 . 1 4

N - [(4 - シアノシクロヘキシル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

20

LC-MS RT: 5.50分, m/z 454.2 [MH⁺].

【 0 0 8 6 】

実施例 2 . 1 5

N - [3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 3.88分, m/z 472.3 [MH⁺].

【 0 0 8 7 】

実施例 2 . 1 6

N - (1 - ナフチルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

30

LC-MS RT: 6.43分, m/z 473.2 [MH⁺].

【 0 0 8 8 】

実施例 2 . 1 7

N - (3 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.20分, m/z 437.2 [MH⁺].

【 0 0 8 9 】

実施例 2 . 1 8

N - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

40

LC-MS RT: 6.24分, m/z 457.2 [MH⁺].

【 0 0 9 0 】

実施例 2 . 1 9

N - (4 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.20分, m/z 437.2 [MH⁺].

【 0 0 9 1 】

実施例 2 . 2 0

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] -

50

1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 5.97分, m/z 441.2 [MH⁺].

【0092】

実施例 2.2 1

N - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフル
オロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 5.74分, m/z 467.2 [MH⁺].

【0093】

実施例 2.2 2

N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル
] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 10LC-MS RT: 6.78分, m/z 491.1 [MH⁺].

【0094】

実施例 2.2 3

N - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1
, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.33分, m/z 457.1 [MH⁺].

【0095】

実施例 2.2 4

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] -
1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 20LC-MS RT: 5.80分, m/z 453.2 [MH⁺].

【0096】

実施例 2.2 5

N - (3 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1
, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.31分, m/z 457.1 [MH⁺].

【0097】

実施例 2.2 6

N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ
ル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 30LC-MS RT: 6.12分, m/z 459.2 [MH⁺].

【0098】

実施例 2.2 7

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル
)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.38分, m/z 475.2 [MH⁺].

【0099】

実施例 2.2 8

N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ
ル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 40LC-MS RT: 6.70分, m/z 491.1 [MH⁺].

【0100】

実施例 2.2 9

N - [2 - (2 - メトキシフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル
)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドLC-MS RT: 6.13分, m/z 467.2 [MH⁺].

【0101】

実施例 2.3 0

N - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル 50

)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.09分, m/z 455.2 [MH⁺].

【0 1 0 2】

実施例 2.3 1

N - [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.09分, m/z 455.2 [MH⁺].

【0 1 0 3】

実施例 2.3 2

N - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.08分, m/z 455.2 [MH⁺].

【0 1 0 4】

実施例 2.3 3

N - (2 - シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルエチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.64分, m/z 441.2 [MH⁺].

【0 1 0 5】

実施例 2.3 4

N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.85分, m/z 453.2 [MH⁺].

【0 1 0 6】

実施例 2.3 5

N - [1 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.58分, m/z 471.2 [MH⁺].

【0 1 0 7】

実施例 2.3 6

N - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.84分, m/z 459.2 [MH⁺].

【0 1 0 8】

実施例 2.3 7

2 - オキソ - N - [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.36分, m/z 458.2 [MH⁺].

【0 1 0 9】

実施例 2.3 8

2 - オキソ - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.57分, m/z 424.2 [MH⁺].

【0 1 1 0】

実施例 2.3 9

N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.78分, m/z 465.2 [MH⁺].

【0 1 1 1】

実施例 2.4 0

4 - {[2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノ

10

20

30

40

50

リン - 3 - イル}カルボニル)アミノ]メチル}安息香酸メチル

LC-MS RT: 5.76分, m/z 481.2 [MH⁺].

【0 1 1 2】

実施例 2.4 1

2 - オキシ - N - [2 - (2 - チエニル)エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.89分, m/z 443.2 [MH⁺].

【0 1 1 3】

実施例 2.4 2

2 - オキシ - N - (4 - フェノキシベンジル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 10

LC-MS RT: 6.80分, m/z 515.2 [MH⁺].

【0 1 1 4】

実施例 2.4 3

N' - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボヒドラジド

LC-MS RT: 5.36分, m/z 449.2 [MH⁺].

【0 1 1 5】

実施例 2.4 4

2 - オキシ - N - (3 - チエニルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 20

LC-MS RT: 5.76分, m/z 429.1 [MH⁺].

【0 1 1 6】

実施例 2.4 5

N - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メチル] - 2 - オキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.18分, m/z 428.2 [MH⁺].

【0 1 1 7】

実施例 2.4 6

N - [2 - (4 - メチルフェニル)エチル] - 2 - オキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 30

LC-MS RT: 6.36分, m/z 451.2 [MH⁺].

【0 1 1 8】

実施例 2.4 7

N - {2 - [4 - (アミノスルホニル)フェニル]エチル} - 2 - オキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.86分, m/z 516.2 [MH⁺].

【0 1 1 9】

実施例 2.4 8

2 - オキシ - N - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 40

LC-MS RT: 5.64分, m/z 489.2 [MH⁺].

【0 1 2 0】

実施例 2.4 9

2 - オキシ - N - フェノキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.79分, m/z 425.2 [MH⁺].

【0 1 2 1】

実施例 2.5 0

N - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イルメチル) - 2 - オキシ - 1 - 50

[3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド
LC-MS RT: 5.71分, m/z 481.2 [MH⁺].

【0 1 2 2】

実施例 2.5 1

N - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド
LC-MS RT: 6.06分, m/z 481.3 [MH⁺].

【0 1 2 3】

実施例 2.5 2

N - [(6 - フルオロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン - 8 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

10

LC-MS RT: 5.86分, m/z 499.2 [MH⁺].

【0 1 2 4】

実施例 2.5 3

N - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.41分, m/z 479.2 [MH⁺].

【0 1 2 5】

実施例 2.5 4

N - [(4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

20

LC-MS RT: 4.12分, m/z 522.3 [MH⁺].

【0 1 2 6】

実施例 2.5 5

N - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.57分, m/z 441.2 [MH⁺].

【0 1 2 7】

実施例 2.5 6

N - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

30

LC-MS RT: 3.59分, m/z 441.2 [MH⁺].

【0 1 2 8】

実施例 2.5 7

N - {[3 - (4 - メトキシフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.04分, m/z 520.2 [MH⁺].

【0 1 2 9】

実施例 2.5 8

2 - オキソ - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.17分, m/z 445.2 [MH⁺].

【0 1 3 0】

実施例 2.5 9

N - [3 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.09分, m/z 469.2 [MH⁺].

50

【 0 1 3 1 】

実施例 2.6 0

N - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.44分, m/z 427.2 [MH⁺].

【 0 1 3 2 】

実施例 2.6 1

2 - オキソ - N - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 5.76分, m/z 489.2 [MH⁺].

10

【 0 1 3 3 】

実施例 2.6 2

N - {[1 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 6.08分, m/z 503.2 [MH⁺].

【 0 1 3 4 】

実施例 2.6 3

N - [3 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.06分, m/z 486.3 [MH⁺].

20

【 0 1 3 5 】

実施例 2.6 4

N - [(5 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.37分, m/z 471.2 [MH⁺].

【 0 1 3 6 】

実施例 2.6 5

N - (3 - アゼパン - 1 - イルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.94分, m/z 472.3 [MH⁺].

30

【 0 1 3 7 】

実施例 2.6 6

N - [4 - (アセチルアミノ)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.79分, m/z 480.2 [MH⁺].

【 0 1 3 8 】

実施例 2.6 7

2 - オキソ - N - [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)プロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.96分, m/z 457.2 [MH⁺].

40

【 0 1 3 9 】

実施例 2.6 8

N - [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.59分, m/z 472.3 [MH⁺].

【 0 1 4 0 】

実施例 2.6 9

N - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 -

50

(トリフルオロメチル)フェニル]- 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.27分, m/z 441.2 [MH⁺].

【0 1 4 1】

実施例 2.7 0

N - [(1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.46分, m/z 455.2 [MH⁺].

【0 1 4 2】

実施例 2.7 1

N - [(1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 4.50分, m/z 455.2 [MH⁺].

【0 1 4 3】

実施例 2.7 2

2 - オキソ - N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

LC-MS RT: 3.77分, m/z 458.3 [MH⁺].

【0 1 4 4】

実施例 2.7 3

N' - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボヒドラジド

LC-MS RT: 4.81分, m/z 502.2 [MH⁺].

【0 1 4 5】

スクリーニング

ヒトの好中球エラスターゼ消光 F R E T アッセイ

このアッセイは、血清から精製されたヒトの好中球エラスターゼ(HNE)(Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841)を用いる。HNEは、- 20 で、30% グリセロールを加えた50mM NaOAc、200mM NaCl(pH 5.5)中に保存した。用いられるプロテアーゼ基質は、Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)であった。基質は、- 20 で、DMSO中に保存した。アッセイの追加は以下の通りであった：100% DMSO中の試験化合物およびコントロールを1μL、黒色96ウェル平底プレート(Greiner 655076)に加え、次に0.01% Triton X-100を含むアッセイ緩衝液中のHNEを30μL加えた。アッセイ緩衝液の構成は、100mM Tris(pH 7.5)および500mM NaClであった。酵素および化合物を、室温で15分間インキュベートした。次にアッセイ緩衝液中の基質を30μL加えた。室温で30分インキュベートした後に、停止溶液(140mM 酢酸、200mM モノクロロ酢酸ナトリウム、60mM 酢酸ナトリウム, pH 4.3)を60μL添加することによってアッセイを停止した。蛍光を、Wallac 1420 Victor 2 instrumentで、設定：励起 380nm, 放出 460nmで測定した。IC₅₀値をXlfit curve fitting using model 205を用いて決定した。

【0 1 4 6】

上記のスクリーニングで試験し、実施例の化合物は、30μM未満のヒトの好中球エラスターゼ活性の阻害についてのIC₅₀値を得た。このことは、本発明の化合物が、有用な治療的性質を有すると期待されることを示している。試験結果を下記の表に示す。

【0 1 4 7】

10

20

30

40

【表 2】

化合物	ヒトの好中球エラスターゼの阻害 I C ₅₀ (nM)
実施例 2.26	500
実施例 2.51	390
実施例 2.66	320

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 2004/001226
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 215/54, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 413/12, A61K 31/4709, A61P 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI DATA, CHEM.ABS.DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1990:611864, Document no. 113:211864, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.: '4-Hydroxycarbostyrils as antiinflammatory and antiallergy agents'; & JP,A2,02152966, 19900612	1-10
	--	
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1995: 456529, Document no. 123:198678, Ukrainets, I.V. et al: '4-Hydroxy-2-quinolones. 23. N-(2-Thiazolyl)amides of 1-substituted 4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic acids - a new group of potential antiinflammatory drugs'; & Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii (1994), (10), 1397-9	1-10
	--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 December 2004		Date of mailing of the international search report 15-12-2004
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national application No. PCT/SE 2004/001226
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0008864 A1 (FISONS LIMITED), 19 March 1980 (19.03.1980) -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT /SE2004/001226

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See next sheet.
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

International application No.
PCT /SE2004/001226

Box 2.1

Claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001226

EP	0008864	A1	19/03/1980	AU	4985379	A	21/02/1980
				DK	338379	A	16/02/1980
				ES	483398	A	01/09/1980
				FI	792507	A	16/02/1980
				GR	69706	A	09/07/1982
				IL	58038	D	00/00/0000
				JP	55115875	A	06/09/1980
				NO	792653	A	18/02/1980
				PT	70064	A	01/09/1979
				US	4296114	A	20/10/1981
				ZA	7904209	A	30/07/1980

(51) Int.Cl.

テーマコード（参考）

C 0 7 D	405/06		
C 0 7 D	409/06		
C 0 7 D	401/10		
C 0 7 D	413/06		
A 6 1 K	31/55		
A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	11/08		
A 6 1 P	19/04		
A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	11/02		
A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P	9/10	1 0 1	
A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	35/00		

(72)発明者 ヨアキム・ラーション

スウェーデン、エス - 221 87 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C031 NA03

4C063	AA01	BB03	BB06	CC14	CC19	CC22	CC25	CC51	CC54	CC76
	CC78	CC81	CC82	CC92	CC94	DD03	DD10	DD12	DD14	EE01
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC28	BC31	BC36	BC38	BC67	BC73
	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09	GA12	MA01	MA04	NA14	ZA34
	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA61	ZA66	ZA68	ZA96	ZB11	ZB15
	ZB26	ZC20								