

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3771591号

(P3771591)

(45) 発行日 平成18年4月26日(2006.4.26)

(24) 登録日 平成18年2月17日(2006.2.17)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 C 237/22 (2006.01)
A 6 1 K 31/343 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

C O 7 C 237/22
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/4184

請求項の数 17 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-537644
 (86) (22) 出願日 平成10年2月5日(1998.2.5)
 (65) 公表番号 特表2000-513740(P2000-513740A)
 (43) 公表日 平成12年10月17日(2000.10.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/001568
 (87) 国際公開番号 W01998/038167
 (87) 国際公開日 平成10年9月3日(1998.9.3)
 審査請求日 平成11年11月22日(1999.11.22)
 審判番号 不服2004-45(P2004-45/J1)
 審判請求日 平成16年1月5日(2004.1.5)
 (31) 優先権主張番号 60/039, 169
 (32) 優先日 平成9年2月26日(1997.2.26)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
 ヨーク・イースト・42nd・ストリート
 ・235
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

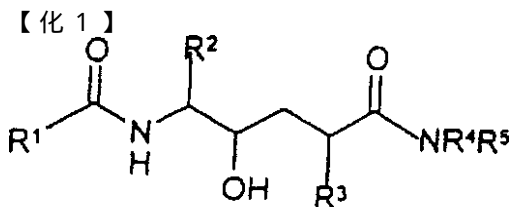
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリールヘキサン酸アミド誘導体、それらの製造法およびそのCCR1レセプターと結合するMIP-1αの選択的な阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：



]

[式中、R¹は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、HO-(C=O)、(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-(C=O)-O-、(C₁-C₆)アルキル-(C=O)-O-(C₁-C₆)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C₁-C₆)アルキル、(C

$C_1 - C_6$) アルキル (O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H (O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - NH、((C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび (C₂ - C₉) ヘテロアリールからなる群より独立に選択される 1 個以上の置換基で任意に置換されたキノキサリニルであり；

R² は、フェニル - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_m -、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - (CH₂)_m -、(C₁ - C₆) アルキルまたは (C₂ - C₉) ヘテロアリール - (CH₂)_m - {ここで、m は、0 ~ 4 の整数であり；前記フェニル - (CH₂)_m -、ナフチル - (CH₂)_m -、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - (CH₂)_m - または (C₂ - C₉) ヘテロアリール - (CH₂)_m - 基の各々の前記フェニル、ナフチル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキルまたは (C₂ - C₉) ヘテロアリール部分は、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H (O=C) -、H (O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H (O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび (C₂ - C₉) ヘテロアリールから独立に選択される 1 個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。} であり；

R³ は、水素、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - (CH₂)_n -、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキル - (CH₂)_n -、(C₂ - C₉) ヘテロアリール - (CH₂)_n - またはアリール (CH₂)_n - {ここで、n は、0 ~ 6 の整数であり；前記 R³ (C₁ - C₁₀) アルキル基は、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子で任意に

10

20

30

40

50

置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - ($C_1 - C_6$) アルキル、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO - (C=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $O - (C=O) -$ 、 $HO - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $O - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $(C=O) - O -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $(C=O) - O - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=C) -$ 、 $H(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($O=C) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 NO_2 、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $H_2N - (C=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH - (C=O) -$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - (C=O) -$ 、 $H_2N(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $HN(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=C) - NH -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - NH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - [NH](C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - [N(C_1 - C_6)$ アルキル] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $S -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $(S=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_2 -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_2 - NH -$ 、 $H_2N - SO_2 -$ 、 $H_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル $HN - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3 -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_3 -$ 、フェニル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル および ($C_2 - C_9$) ヘテロアリールから独立に選択される 1 個以上の置換基で任意に置換 10
 されていてよく；かつ、前記 ($C_1 - C_{10}$) アルキルのいずれの炭素 - 炭素単結合も炭素 - 炭素二重結合で任意に置換されていてよく；

前記 R^3 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル - $(CH_2)_m$ - 基の ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル 部分は、水素、ハロ、 CN 、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - ($C_1 - C_6$) アルキル、1 個以上のフッ素原子で任意に 置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO - (C=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $O - (C=O) -$ 、 $HO - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $O - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $(C=O) - O -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $(C=O) - O - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=C) -$ 、 $H(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($O=C) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 NO_2 、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $H_2N - (C=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH - (C=O) -$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - (C=O) -$ 、 $H_2N(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $HN(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=$ 30
 $C) - NH -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - NH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - [NH](C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($C=O) - [N(C_1 - C_6)$ アルキル] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - $S -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $(S=O) -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_2 -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_2 - NH -$ 、 $H_2N - SO_2 -$ 、 $H_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル $HN - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ $N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3 -$ 、($C_1 - C_6$) アルキル - $SO_3 -$ 、フェニル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキルおよび ($C_2 - C_9$) ヘテロアリー 40
 ルからなる群より独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で任意に置換されていてよく；前記 R^3 ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル - $(CH_2)_n$ - 基の ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル部分は、窒素、硫黄、酸素、 $>S(=O)$ 、 $>SO_2$ または $>NR^6$ から独立に 50

選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよく；前記 (C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキル - (CH₂)_n - 基の前記 (C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキル部分は、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - S

10

20

O₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび (C₂ - C₉) ヘテロアリールからなる群より独立に選択される置換基とさらなる結合を形成することのできるいずれかの環炭素原子で任意に置換されていてもよく；
前記 R³ (C₂ - C₉) ヘテロアリール - (CH₂)_n - 基の (C₂ - C₉) ヘテロアリール部分は、窒素、硫黄または酸素から独立に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含有していてもよく；前記 (C₂ - C₉) ヘテロアリール - (CH₂)_n - 基の (C₂ - C₉) ヘテロアリール部分は、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1 個以上のフッ素原子で任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C=O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃

30

40

50

- C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび(C₂ - C₉) ヘテロアリアルからなる群より選択される置換基とさらなる結合を形成することのできるいずれかの環炭素原子で任意に置換されていてもよく;

前記 R³ アリアル - (C₂H₂)_n - 基の前記アリアル部分は、任意に置換されたフェニルまたはナフチルであり; 前記フェニルおよびナフチルは、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル(O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ(C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N(C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN(C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - [NH](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - [N(C₁ - C₆) アルキル](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルHN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび(C₂ - C₉) ヘテロアリアルからなる群より独立に選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい。}であるか;

または、R³とそれが結合する炭素とが5~7員環の炭素環を形成し、前記5員環炭素環の炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に(好ましくは、1個~3個のフッ素原子で)置換された(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に(好ましくは、1個~3個のフッ素原子で)置換された(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル(O=C) -、(C₁ - C₆) アルキル(O=C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ(C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N(C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN(C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆) アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - [NH](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル(C=O) - [N(C₁ - C₆) アルキル](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルHN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル

10

20

30

40

50

$]_2\text{N} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CF}_3\text{SO}_3 -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{SO}_3 -$ 、フェニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルおよび $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロアリールからなる群より選択される置換基で任意に置換されていてよく；前記5員環～7員環の炭素環の炭素-炭素結合の1つが任意に置換されたフェニル環に任意に結合していてもよく；その置換基が、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に（好ましくは、1個～3個のフッ素原子で）置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に（好ましくは、1個～3個のフッ素原子で）置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{HO} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{O} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $\text{HO} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{O} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $(\text{C}=\text{O}) - \text{O} -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $(\text{C}=\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) -$ 、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{O}=\text{C}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{O}=\text{C}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 NO_2 、アミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{NH} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{HN}(\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) - \text{NH} -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}=\text{O}) - \text{NH}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}=\text{O}) - [\text{NH}]$ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}=\text{O}) - [\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{S} -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $(\text{S}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{SO}_2 -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{SO}_2 - \text{NH} -$ 、 $\text{H}_2\text{N} - \text{SO}_2 -$ 、 $\text{H}_2\text{N} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $\text{HN} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2\text{N} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CF}_3\text{SO}_3 -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{SO}_3 -$ 、フェニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルおよび $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロアリールから独立に選択してもよい。}であり； R^4 は、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ シクロアルキル - $(\text{CH}_2)_p -$ 、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル - $(\text{CH}_2)_p -$ 、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロアリール - $(\text{CH}_2)_p -$ 、フェニル - $(\text{CH}_2)_p -$ またはナフチル - $(\text{CH}_2)_p -$ であり； p が0～4の整数であり；前記 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル - $(\text{CH}_2)_p -$ 、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロアリール - $(\text{CH}_2)_p -$ 、フェニル - $(\text{CH}_2)_p -$ またはナフチル - $(\text{CH}_2)_p -$ の前記 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_9)$ ヘテロアリール、フェニルおよびナフチル基が、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{HO} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{O} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $\text{HO} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{O} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $(\text{C}=\text{O}) - \text{O} -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $(\text{C}=\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) -$ 、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{O}=\text{C}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{O}=\text{C}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 NO_2 、アミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{NH} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) -$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - $\text{HN}(\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2\text{N} - (\text{C}=\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{H}(\text{O}=\text{C}) - \text{NH} -$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}=\text{O}) - \text{NH}$

、(C₁-C₆)アルキル(C=O)-[NH](C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル(C=O)-[N(C₁-C₆)アルキル](C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-S-、(C₁-C₆)アルキル-(S=O)-、(C₁-C₆)アルキル-SO₂-、(C₁-C₆)アルキル-SO₂-NH-、H₂N-SO₂-、H₂N-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルHN-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、CF₃SO₃-、(C₁-C₆)アルキル-SO₃-、フェニル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₂-C₉)ヘテロシクロアルキルおよび(C₂-C₉)ヘテロアリールからなる群より選択される置換基でさらなる結合を支持することのできるいずれかの環原子上に任意に置換されていてもよい；

または、R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原子と合わさって、(C₂-C₉)ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記(C₂-C₉)ヘテロシクロアルキル基のいずれかの環原子が、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル、1個以上のフッ素原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、HO-(C=O)-、(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-(C=O)-O-、(C₁-C₆)アルキル-(C=O)-O-(C₁-C₆)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル(O=C)-、(C₁-C₆)アルキル(O=C)-(C₁-C₆)アルキル、NO₂、アミノ、(C₁-C₆)アルキルアミノ、[(C₁-C₆)アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂アミノ(C₁-C₆)アルキル、H₂N-(C=O)-、(C₁-C₆)アルキル-NH-(C=O)-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-(C=O)-、H₂N(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-HN(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル、H(O=C)-NH-、(C₁-C₆)アルキル(C=O)-NH、(C₁-C₆)アルキル(C=O)-[NH](C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル(C=O)-[N(C₁-C₆)アルキル](C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-S-、(C₁-C₆)アルキル-(S=O)-、(C₁-C₆)アルキル-SO₂-、(C₁-C₆)アルキル-SO₂-NH-、H₂N-SO₂-、H₂N-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルHN-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、CF₃SO₃-、(C₁-C₆)アルキル-SO₃-、フェニル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₂-C₉)ヘテロシクロアルキルおよび(C₂-C₉)ヘテロアリールからなる群より選択される置換基で任意に置換されていてもよく；

R⁵は、水素、(C₁-C₆)アルキルまたはアミノであり；

R⁶は、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(CH₂)_g-、(C₁-C₆)アルコキシ(C=O)-(CH₂)_g-、(C₁-C₆)アルキル-(SO₂)-(CH₂)_g-、(C₆-C₁₀)アリールオキシ-(CH₂)_g-、(C₆-C₁₀)アリールオキシ(C=O)-(CH₂)_g-および(C₆-C₁₀)アリール-(SO₂)-(CH₂)_g-{ここで、gは、1~4の整数である。}であるが；

ただし、R⁴またはR⁵の一方が水素であり、R⁴またはR⁵の他方が(C₁-C₆)アルキルまたはモルホリノエチルであり、R²が(C₃-C₁₀)シクロアルキルまたはイソプロピルであり、R³が(C₃-C₅)アルキル、フェニル、メチルビニル、ジメチルビニル、ハロビニル、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキルまたはアミノ(C₁-C₄)アルキルである時、R¹は、2-ヒドロキシキノキサリン-3-イル以外である必要がある；

R⁵が水素であるときは、R⁴はピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリルメチル、チアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリル以外であり；および

キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(3-クロロ-ベンジル)-2(S)]、7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド；

キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(3-フルオロ-ベンジ

10

20

30

40

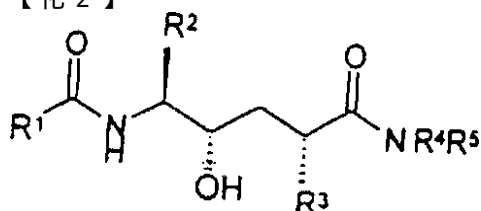
50

ル) - 2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル] - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-2(S), 7-ジヒドロキシ-4(R)-
 ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル) - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(2-クロロ-ベンジル)
] - 2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル] - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-(2-フルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒ
 ドロキシ-4(R)-ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル] - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(2-フルオロ-ベンジ
 ル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル] - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-2(S), 7- 10
 ジヒドロキシ-4(R)-ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル] - アミド;
 キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(3,4-ジフルオロ-
 ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル] - アミド; 又は
 キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-
 メチル-1(S)-ナフタレン-1-イルメチル-オクチル) - アミドではない。]
 で表される化合物; および,
 そのような化合物の薬学的に許容可能な塩類。

【請求項2】

式(I)で表される前記化合物が、式:

【化2】



Ia

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1で定義した通りである。]
 で表される正確な立体化学を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が任意に置換されたベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が任意に置換されたベンジルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R^3 が任意に置換された($C_1 - C_{10}$)アルキルまたは($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル-(CH_2)_n-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が任意に置換された($C_1 - C_{10}$)アルキルまたは($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル-(CH_2)_n-である、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

R^3 が任意に置換されたn-ブチル、t-ブチル、2-メチルプロピル、2-メチル-ブチル、3-メチルブチル、n-ペンチル、2-メチル-ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチル-シクロヘキシルまたはシクロヘキシル-メチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^3 が任意に置換されたn-ブチル、t-ブチル、2-メチルプロピル、2-メチル-ブチル、3-メチルブチル、n-ペンチル、2-メチル-ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチル-シクロヘキシルまたはシクロヘキシル-メチルである、請求項2に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

R³がフッ素またはヒドロキシによって置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R³がフッ素またはヒドロキシによって置換されている、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 11】

R³がフッ素またはヒドロキシによって置換されている、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

R³がフッ素またはヒドロキシによって置換されている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

R³が 4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル、2 - フルオロ - 2 - メチル - ブチル、イソブチルまたは 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 14】

R³が 4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル、2 - フルオロ - 2 - メチル - ブチル、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルまたは 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁴および R⁵が、独立に、水素、ヒドロキシ、アミノ、メチルまたはエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁴および R⁵が、独立に、水素、ヒドロキシ、アミノ、メチルまたはエチルから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

前記化合物が、

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 - (3 (S) - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (2 (S) - フルオロ - ベンジル) - 2 - (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (S) - (2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ;

30

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ベンチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;

40

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - オクト - 6 - エニル) - アミド ;

50

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ; または
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
 メチル - 1 (S) - チアゾール - 4 (R) - イルメチル - オクチル) - アミド ;
 である、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、新規ヘキサ酸誘導体、使用方法およびそれらを含む薬学的な組成物に関する。

本発明の化合物は、炎症性および免疫賦活性細胞（好ましくは、白血球およびリンパ球）
 について見られる、レセプターである C C R 1 と結合する M I P - 1 の重要かつ選択的
 な阻害剤である。C C R 1 レセプターは、また、C C C K R 1 レセプターと称されること
 もしばしばある。これら化合物は、また、T H P - 1 細胞およびヒト白血球の M I P - 1
 [および C C R 1 と相互作用することが示されている関連のケモキン (chemokine) (
 例えば、R A N T E S および M C P - 3)] 誘導走化性を阻害し、自己免疫疾患（例えば
 、慢性関節リウマチ、タイプ 1 糖尿病（最近発症）、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多
 発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症状態
 （例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流
 損傷および糸球体腎炎）、アレルギー状態（例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎）、炎
 症を伴う感染（例えば、ウイルス性炎症（インフルエンザおよび肝炎を含む）およびギリ
 ヨン - バーレ (Guillian-Barre))、移植組織拒絶（慢性および急性）、器官拒絶（慢性
 および急性）、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、H I V 感染症（コレセプター使用）、
 および、肉芽腫症（サルコイドーシス、らい病および結核を含む）の処置または予防に潜
 在的に有用である。

M I P - 1 および R A N T E S は、炎症細胞、特に、C D 8 + リンパ球、多形核白血球
 (P M N s) およびマクロファージによって生産される可溶性ケモタクチックペプチド (chemotactic peptides) [ケモキン類 (chemokines)] である (J. Biol. Chem. , 270 (30) 29671 - 29675) 。これらのケモキン類は、鍵となる炎症および免疫賦活性細胞の移動および活性化を誘発することによって作用する。高レベルのケモキン類は、リウマチ性関節炎の患者、慢性および拒絶組織移植患者の滑液およびアレルギー暴露に賦されたアレルギー性鼻炎患者の鼻分泌物において見いだされている (Teran. et. al. , J. Immunol. 1806-1812 (1996) および Kuna et al. , J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)) 。 M I P 1 を中和するかまたは遺伝子分裂によってケモキン / レセプター相互作用を妨げる抗体は、単核および C D 8 + リンパ球の漸増を制限することによって、M I P - 1 および R A N T E S の病気における役割についての直接的証拠を提供した (Smith et al. , J. Immunol. 153, 4704 (1994) および Cook et al. , Science, 269, 1583 (1995)) 。このデータは、ともに、C C R 1 アンタゴニストが幾つかの免疫性に基づく病気の処置に有効であることを立証している。範囲内で記載された化合物は、C C R 1 の重要かつ選択的なアンタゴニストである。C C R 1 と M I P - 1 / R A N T E S 相互作用するその他の小さな分子アンタゴニストは、現在、知られていない。

1990年5月8日に発行されたアメリカ合衆国特許4,923,864は、高血圧を処置するために有用なある種のヘテロ環ヘキサアミド類に関する。

1989年2月23日に公開されたPCT公開公報W089/01488は、非ペプチド結合を有するレニン阻害ペプチド類に関する。

1993年2月4日に公開されたPCT公開公報W093/025057は、レトロバイラルプロテアーゼ (retroviral proteases) を阻害することが主張されているジペプチド類縁体に関する。

1993年9月2日に公開されたPCT公開公報W093/17003は、レトロバイラルプロテアーゼ (retroviral proteases) を阻害することが主張されている他のジペプチド類縁体に関する。

10

20

30

40

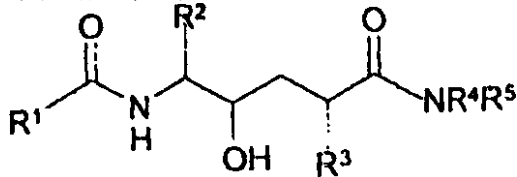
50

1992年10月15日に公開されたPCT公開公報W092/17490は、少なくとも1個のO-ホスフェートモノエステルまたはジエステルを含有するペプチド類に関する。これら化合物は、レトロウイルスを阻害する活性を有すると主張されている。

1996年4月24日に公開されたヨーロッパ特許公報708,085は、アスパルテートプロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス性エーテル類に関する。

発明の概要

本発明は、式：



[式中、R¹は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子（好ましくは、1個～3個のフッ素原子）で任意に置換された（C₁-C₆）アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-（C₁-C₆）アルキル、1個以上のフッ素原子（好ましくは、1個～3個のフッ素原子）で任意に置換された（C₁-C₆）アルコキシ、（C₁-C₆）アルコキシ（C₁-C₆）アルキル、HO-（C=O）、（C₁-C₆）アルキル-O-（C=O）、HO-（C=O）-（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル-O-（C=O）-（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル-（C=O）-O、（C₁-C₆）アルキル-（C=O）-O-（C₁-C₆）アルキル、H（O=C）、H（O=C）-（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル（O=C）、（C₁-C₆）アルキル（O=C）-（C₁-C₆）アルキル、NO₂、アミノ、（C₁-C₆）アルキルアミノ、[（C₁-C₆）アルキル]₂アミノ、アミノ（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキルアミノ（C₁-C₆）アルキル、[（C₁-C₆）アルキル]₂アミノ（C₁-C₆）アルキル、H₂N-（C=O）、（C₁-C₆）アルキル-NH-（C=O）、[（C₁-C₆）アルキル]₂N-（C=O）、H₂N（C=O）-（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル-HN（C=O）-（C₁-C₆）アルキル、[（C₁-C₆）アルキル]₂N-（C=O）-（C₁-C₆）アルキル、H（O=C）-NH、（C₁-C₆）アルキル（C=O）-NH、（（C₁-C₆）アルキル（C=O）-[NH]（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル（C=O）-[N（C₁-C₆）アルキル]（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキル-S、（C₁-C₆）アルキル-（S=O）、（C₁-C₆）アルキル-SO₂、（C₁-C₆）アルキル-SO₂-NH、H₂N-SO₂、H₂N-SO₂-（C₁-C₆）アルキル、（C₁-C₆）アルキルHN-SO₂-（C₁-C₆）アルキル、[（C₁-C₆）アルキル]₂N-SO₂-（C₁-C₆）アルキル、CF₃SO₃、（C₁-C₆）アルキル-SO₃、フェニル、（C₃-C₁₀）シクロアルキル、（C₂-C₉）ヘテロシクロアルキルおよび（C₂-C₉）ヘテロアリアルからなる群より独立に選択される1個以上の置換基（好ましくは、1個～3個の置換基）で任意に置換された（C₂-C₉）ヘテロアリアルであり；

R²は、フェニル-（CH₂）_m、ナフチル-（CH₂）_m、（C₃-C₁₀）シクロアルキル-（CH₂）_m、（C₁-C₆）または（C₂-C₉）ヘテロアリアル-（CH₂）_m（ここで、mは、0～4の整数であり；前記フェニル-（CH₂）_m、ナフチル-（CH₂）_m、（C₃-C₁₀）シクロアルキル-（CH₂）_m、または（C₂-C₉）ヘテロアリアル-（CH₂）_m基の各々の前記フェニル、ナフチル、（C₃-C₁₀）シクロアルキルまたは（C₂-C₉）ヘテロアリアル部分は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子（好ましくは、1個～3個のフッ素原子）で任意に置換された（C₁-C₆）アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-（C₁-C₆）アルキル、1個以上のフッ素原子（好ましくは、1～3個のフッ素原子）で任意に置換された（C₁-C₆）アルコキシ、（C₁-C₆）アルコキシ（

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$) アルキル、 $HO - (C=O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $O - (C=O) -$ 、
 $HO - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $O - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - O -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $H(O=C) -$ 、 $H(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(O=C) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 NO_2 、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $H_2N - (C=O) -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH - (C=O) -$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) -$ 、
 $H_2N(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $HN(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=C) - NH -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - NH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [NH](C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [N(C_1 - C_6)$ アルキル] $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $S -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(S=O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_2 -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_2 - NH -$ 、
 $H_2N - SO_2 -$ 、 $H_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $HN - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3 -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_3 -$ 、フェニル、
フェノキシ、ベンジルオキシ、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_9)$ ヘテロシクロアルキルおよび
 $(C_2 - C_9)$ ヘテロアリールから独立に選択される 1 個以上の置換基 (好ましくは、1 個 ~ 3 個の置換基) で任意に置換されていてもよい。} であり；
 R^3 は、水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル - $(CH_2)_n -$ 、
 $(C_2 - C_9)$ ヘテロシクロアルキル - $(CH_2)_n -$ 、 $(C_2 - C_9)$ ヘテロアリール - $(CH_2)_n -$ またはアリール $(CH_2)_n -$ {ここで、 n は、0 ~ 6 の整数であり；
前記 R^3 $(C_1 - C_{10})$ アルキル基は、水素、ハロ、 CN 、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、
ヒドロキシ - $(C_1 - C_6)$ アルキル、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、
 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO - (C=O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $O - (C=O) -$ 、
 $HO - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $O - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - O -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - O - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $H(O=C) -$ 、 $H(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(O=C) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(O=C) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 NO_2 、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $H_2N - (C=O) -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH - (C=O) -$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) -$ 、
 $H_2N(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $HN(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H(O=C) - NH -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - NH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [NH](C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [N(C_1 - C_6)$ アルキル] $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $S -$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(S=O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_2 -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_2 - NH -$ 、
 $H_2N - SO_2 -$ 、 $H_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $HN - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3 - (C_1 - C_6)$ アルキル - $SO_3 -$ 、
フェニル、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_9)$ ヘテロシクロアルキルおよび $(C_2 - C_9)$ ヘテロアリールから独立に選択される 1 個以上の置換基 (好ましくは、1 個 ~ 3 個の置換基) で任意に置換されていてもよく；かつ、前記 $(C_1 - C_{10})$ アルキルの
いづれの炭素 - 炭素単結合も炭素 - 炭素二重結合で任意に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

前記 R^3 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル - $(CH_2)_m$ - 基の ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル部分は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子 (好ましくは、1個~3個のフッ素原子) で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - ($C_1 - C_6$) アルキル、1個以上のフッ素原子 (好ましくは、1個~3個のフッ素原子) で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、HO - ($C = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C = O$) -、HO - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - O -、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) - O - ($C_1 - C_6$) アルキル、H ($O = C$) -、H ($O = C$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($O = C$) -、($C_1 - C_6$) アルキル ($O = C$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、NO₂、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、H₂N - ($C = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - NH - ($C = O$) -、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - ($C = O$) -、H₂N ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - HN ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、H ($O = C$) - NH -、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - NH、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - [NH] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - [N ($C_1 - C_6$) アルキル] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - S -、($C_1 - C_6$) アルキル - ($S = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - SO₂ -、($C_1 - C_6$) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル HN - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、CF₃SO₃ -、($C_1 - C_6$) アルキル - SO₃ -、フェニル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキルおよび ($C_2 - C_9$) ヘテロアリールからなる群より独立に選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよく；

前記 R^3 ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル - $(CH_2)_n$ - 基の ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル部分は、窒素、硫黄、酸素、>S (=O)、>SO₂ または >NR⁶ から独立に選択される1個~3個のヘテロ原子を含有してもよく；前記 ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル - $(CH_2)_n$ - 基の前記 ($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル部分は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子 (好ましくは、1個~3個のフッ素原子) で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - ($C_1 - C_6$) アルキル、1個以上のフッ素原子 (好ましくは、1個~3個のフッ素原子) で任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、HO - ($C = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C = O$) -、HO - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) - O -、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) - O - ($C_1 - C_6$) アルキル、H ($O = C$) -、H ($O = C$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($O = C$) -、($C_1 - C_6$) アルキル ($O = C$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、NO₂、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、H₂N - ($C = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - NH - ($C = O$) -、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - ($C = O$) -、H₂N ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - HN ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - ($C = O$) - ($C_1 - C_6$) アルキル、H ($O = C$) - NH -、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - NH、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - [NH] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル ($C = O$) - [N ($C_1 - C_6$) アルキル] ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - S -、($C_1 - C_6$) アルキル - ($S = O$) -、($C_1 - C_6$) アルキル - SO₂ -、($C_1 - C_6$) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル HN - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂N - SO₂ - ($C_1 - C_6$) アルキル、CF₃SO

10

20

30

40

50

3 -、(C₁ - C₆)アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀)シクロアルキル、(C₂ - C₉)ヘテロシクロアルキルおよび(C₂ - C₉)ヘテロアリールからなる群より独立に選択される置換基とさらなる結合(好ましくは、環当たり1個~3個の置換基)を形成することのできるいずれかの環炭素原子で任意に置換されていてもよく;

前記R³(C₂ - C₉)ヘテロアリール - (CH₂)_n - 基の(C₂ - C₉)ヘテロアリール部分は、窒素、硫黄または酸素から独立に選択される1個~3個のヘテロ原子を含有していてもよく;前記(C₂ - C₉)ヘテロアリール - (CH₂)_n - 基の(C₂ - C₉)ヘテロアリール部分は、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆)アルキル、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆)アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆)アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆)アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル(O=C) -、(C₁ - C₆)アルキル(O=C) - (C₁ - C₆)アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノ、[(C₁ - C₆)アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、[(C₁ - C₆)アルキル]₂アミノ(C₁ - C₆)アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆)アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆)アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N(C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - HN(C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、[(C₁ - C₆)アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆)アルキル(C=O) - NH、(C₁ - C₆)アルキル(C=O) - [NH](C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C=O) - [N(C₁ - C₆)アルキル](C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - S -、(C₁ - C₆)アルキル - (S=O) -、(C₁ - C₆)アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆)アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルHN - SO₂ - (C₁ - C₆)アルキル、[(C₁ - C₆)アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆)アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆)アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀)シクロアルキル、(C₂ - C₉)ヘテロシクロアルキルおよび(C₂ - C₉)ヘテロアリールからなる群より選択される置換基とさらなる結合(好ましくは、環当たり1個~3個の置換基)を形成することのできるいずれかの環炭素原子で任意に置換されていてもよく;

前記R³アリール - (CH₂)_n - 基の前記アリール部分は、任意に置換されたフェニルまたはナフチルであり;前記フェニルおよびナフチルは、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆)アルキル、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、HO - (C=O) -、(C₁ - C₆)アルキル - O - (C=O) -、HO - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - O - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - (C=O) - O -、(C₁ - C₆)アルキル - (C=O) - O - (C₁ - C₆)アルキル、H(O=C) -、H(O=C) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル(O=C) -、(C₁ - C₆)アルキル(O=C) - (C₁ - C₆)アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノ、[(C₁ - C₆)アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、[(C₁ - C₆)アルキル]₂アミノ(C₁ - C₆)アルキル、H₂N - (C=O) -、(C₁ - C₆)アルキル - NH - (C=O) -、[(C₁ - C₆)アルキル]₂N - (C=O) -、H₂N(C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル - HN(C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、[(C₁ - C₆)アルキル]₂N - (C=O) - (C₁ - C₆)アルキル、H(O=C) - NH -、(C₁ - C₆)アルキル(C

10

20

30

40

50

= O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル (C = O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C = O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび (C₂ - C₉) ヘテロアリールからなる群より独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい。} であるか；

または、R³とそれが結合する炭素とが 5 ~ 7 員環の炭素環を形成し、前記 5 員環炭素環の炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、HO - (C = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C = O) -、HO - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H (O = C) -、H (O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (O = C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C = O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) -、H₂N (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、H (O = C) - NH -、(C₁ - C₆) アルキル (C = O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル (C = O) - [NH] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C = O) - [N (C₁ - C₆) アルキル] (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH -、H₂N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル HN - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび (C₂ - C₉) ヘテロアリールからなる群より選択される置換基で任意に置換されていてもよく；前記 5 員環 ~ 7 員環の炭素環の炭素 - 炭素結合の 1 つが任意に置換されたフェニル環に任意に縮合していてもよく；その置換基が、水素、ハロ、CN、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル、1 個以上のフッ素原子 (好ましくは、1 個 ~ 3 個のフッ素原子) で任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、HO - (C = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C = O) -、HO - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - O - (C₁ - C₆) アルキル、H (O = C) -、H (O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (O = C) -、(C₁ - C₆) アルキル (O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ (C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - NH - (C = O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) -、H₂N (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル [(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) - (C₁ -

10

20

30

40

50

(C₆) アルキル、H(O=C)-NH-、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-NH、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-[NH](C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-[N(C₁-C₆) アルキル](C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-S-、(C₁-C₆) アルキル-(S=O)-、(C₁-C₆) アルキル-S-O₂-、(C₁-C₆) アルキル-SO₂-NH-、H₂N-SO₂-、H₂N-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキルHN-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、[(C₁-C₆) アルキル]₂N-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、CF₃SO₃-、(C₁-C₆) アルキル-SO₃-、フェニル、(C₃-C₁₀) シクロアルキル、(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキルおよび(C₂-C₉) ヘテロアリールから独立に選択しても。}であり；

R⁴は、水素、(C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルコキシ(C=O)-、(C₃-C₁₀) シクロアルキル-(CH₂)_p-、(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_p-、(C₂-C₉) ヘテロアリール-(CH₂)_p-、フェニル-(CH₂)_p-またはナフチル-(CH₂)_p-であり；Pが0~4の整数であり；前記(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_p-、(C₂-C₉) ヘテロアリール(CH₂)_p-、フェニル-(CH₂)_p-またはナフチル-(CH₂)_p-の前記(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキル、(C₂-C₉) ヘテロアリール、フェニルおよびナフチル基が、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) アルコキシ(C₁-C₆) アルキル、HO-(C=O)-、(C₁-C₆) アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-O-(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-(C=O)-O-、(C₁-C₆) アルキル-(C=O)-O-(C₁-C₆) アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル(O=C)-、(C₁-C₆) アルキル(O=C)-(C₁-C₆) アルキル、NO₂、アミノ、(C₁-C₆) アルキルアミノ、[(C₁-C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキルアミノ(C₁-C₆) アルキル、[(C₁-C₆) アルキル]₂アミノ(C₁-C₆) アルキル、H₂N-(C=O)-、(C₁-C₆) アルキル-NH-(C=O)-、[(C₁-C₆) アルキル]₂N-(O=C)-、H₂N(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-HN(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、[(C₁-C₆) アルキル]₂N-(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、H(O=C)-NH-、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-NH、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-[NH](C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル(C=O)-[N(C₁-C₆) アルキル](C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-S-、(C₁-C₆) アルキル-(S=O)-、(C₁-C₆) アルキル-SO₂-、(C₁-C₆) アルキル-SO₂-NH-、H₂N-SO₂-、H₂N-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキルHN-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、[(C₁-C₆) アルキル]₂N-SO₂-(C₁-C₆) アルキル、CF₃SO₃-、(C₁-C₆) アルキル-SO₃-、フェニル、(C₃-C₁₀) シクロアルキル、(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキルおよび(C₂-C₉) ヘテロアリールからなる群より選択される置換基でさらなる結合(好ましくは、環当たり0~2個の置換基)を支持することのできるいずれかの環原子上に任意に置換されていてもよい；

または、R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原子と合わさって、(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記(C₂-C₉) ヘテロシクロアルキル基のいずれかの環原子が、水素、ハロ、CN、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル、1個以上のフッ素原子(好ましくは、1個~3個のフッ素原子)で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) アルコキシ(C₁-C₆) アルキル、HO-(C=O)-、(C₁-C₆) アルキル-O-(C=O)-HO-(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-O-(C=O)-(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-O-(C=O)-

10

20

30

40

50

) アルキル - (C = O) - O -、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - O - (C₁ - C₆)
 アルキル、H(O = C) -、H(O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキ
 ル(O = C) -、(C₁ - C₆) アルキル(O = C) - (C₁ - C₆) アルキル、NO₂、ア
 ミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、[(C₁ - C₆) アルキル]₂アミノ、アミノ(C₁ -
 C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) ア
 ルキル]₂アミノ(C₁ - C₆) アルキル、H₂N - (C = O) -、(C₁ - C₆) アルキル -
 NH - (C = O) -、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) -、H₂N(C = O) -
 (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - HN(C = O) - (C₁ - C₆) アルキル
 、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - (C = O) - (C₁ - C₆) アルキル、H(O = C) -
 NH -、(C₁ - C₆) アルキル(C = O) - NH、(C₁ - C₆) アルキル(C = O) - [10
 NH](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル(C = O) - [N(C₁ - C₆) アル
 キル](C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル - S -、(C₁ - C₆) アルキル - (S
 = O) -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ - NH - H
 2N - SO₂ -、H₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルHN - SO
 2 - (C₁ - C₆) アルキル、[(C₁ - C₆) アルキル]₂N - SO₂ - (C₁ - C₆) アルキ
 ル、CF₃SO₃ -、(C₁ - C₆) アルキル - SO₃ -、フェニル、(C₃ - C₁₀) シクロアル
 キル、(C₂ - C₉) ヘテロシクロアルキルおよび(C₂ - C₉) ヘテロアリールからなる
 群より選択される置換基で任意に、好ましくは、0 ~ 2 個の置換基を置換されていてもよ
 く；

R⁵ は、水素、(C₁ - C₆) アルキルまたはアミノであり；

R⁶ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (CH₂)_g -、(C₁ -
 C₆) アルコキシ(C = O) - (CH₂)_g -、(C₁ - C₆) アルキル - (SO₂) - (CH
 2)_g -、(C₆ - C₁₀) アリールオキシ - (CH₂)_g -、(C₆ - C₁₀) アリールオキシ(C
 = O) - (CH₂)_g - または(C₆ - C₁₀) アリール - (SO₂) - (CH₂)_g - {ここ
 で、g は、1 ~ 4 の整数である。} であるが；

ただし、R⁴ または R⁵ の一方が水素であり、R⁴ または R⁵ の他方が(C₁ - C₆) アルキル
 であり、R² が(C₃ - C₁₀) シクロアルキルまたはイソプロピルであり、R³ が(C₃ - C
 5) アルキル、フェニル、メチルビニル、ジメチルビニル、ハロビニル、ヒドロキシ(C₁
 - C₃) アルキルまたはアミノ(C₁ - C₄) アルキルである時、R¹ は、インドール - 5 -
 イル、6 - アザインドール - 2 - イル、2, 3 - ジクロロ - ピロール - 5 - イル、4 - ヒ
 ドロキシキノリン - 3 - イル、2 - ヒドロキシキノキサリン - 3 - イル、6 - アザインド
 リン - 3 - イルまたは任意に置換されたインドール - 2 または 3 - イル以外である必要が
 ある。]

で表される化合物；および、

そのような化合物の薬学的に許容可能な塩類に係る。

本発明は、また、式(I)で表される化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類に係る。本
 発明の前述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸
 類は、非毒性酸付加塩類、すなわち、薬理的に許容可能なアニオン類を含有する塩類を
 形成することのできるものであり、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸
 塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩
 、酸クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グ
 ルコン酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸塩、ベン
 ゼンスルホン酸塩 P - トルエンスルホン酸塩、および、パーモエート[すなわち、1, 1
 ' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)]である。

本発明は、また、式(I)で表される塩基付加塩類に係る。性質が酸性である式(I)で
 表される化合物の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用すること
 のできる薬品塩基類は、このような化合物と非毒性の塩基塩類を形成するものである。こ
 のような非毒性塩基塩類としては、このような薬理的に許容可能なカチオン類、例えば
 、アルカリ金属カチオン類(例として、カリウムおよびナトリウム)およびアルカリ土類
 金属カチオン類(例として、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウムまたは水溶

10

20

30

40

50

性アミン付加塩類、例えば、N - メチルグルカミン - (メグルミン) ; および、薬学的に許容可能な有機アミン類の低級アルカノールアンモニウムおよびその他の塩基塩類から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、オレフィン様の二重結合を含有してもよい。このような結合が存在する時、本発明の化合物は、*c i s* および *t r a n s* 配置としておよびそれらの混合物として存在する。

特に断らない限り、本明細書でいうアルキルおよびアルケニル基および本明細書でいうその他の基のアルキル部分(例えば、アルコキシ)は、直鎖または分岐鎖であってもよく、それらは、また、環状(例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル)であってもよく、または、直鎖もしくは分岐鎖であつてもよく、環状部分を含有してもよい。例えば、2 - メチルブチル、2 - メチルペンチルのような分岐鎖基は、最小数が結合点から最も遠い炭素であるように定義する。特に断らない限り、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルとは、本明細書で使用する時、0 ~ 2 レベルの不飽和度を含有するシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1, 3 - シクロヘキサジエン、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ビスクロ[3 . 2 . 1]オクタン、ノルボルナニル等をいう。

($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキルとは、本明細書で使用する時、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジニル、1, 3 - チアゾリジン - 3 - イル、1, 2 - ピラゾリジン - 2 - イル、1, 3 - ピラゾリジン - 1 - イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2 - テトラヒドロチアジン - 2 - イル、1, 3 - テトラヒドロチアジン - 3 - イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1, 2 - テトラヒドロジアジン - 2 - イル、1, 3 - テトラヒドロジアジン - 1 - イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、クロマニル等をいう。当業者であれば、前記($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル環の結合は、炭素または sp^3 混成窒素ヘテロ原子を介することが理解されるであろう。

($C_2 - C_9$)ヘテロアリールとは、本明細書で使用する時、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフエニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンズオキサジニル等という。当業者であれば、前記($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル環の結合は、炭素原子または sp^3 混成窒素ヘテロ原子を介することが理解されるであろう。

アリールとは、本明細書で使用する時、フェニルまたはナフチルをいう。

本発明の化合物は、式(I)で表される化合物の全ての配座異性体(例えば、*c i s* および *t r a n s* 異性体)および全ての光学異性体(例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマー)ならびにこのような異性体のラセミ体、ジアステレオマーおよびその他の混合物を包含する。

式(I)で表される好ましい化合物としては、式：

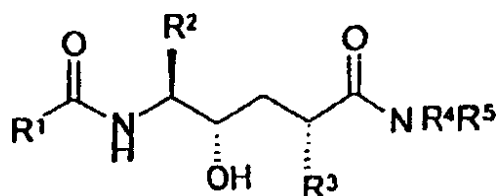
10

20

30

40

50



Ia

で表される立体化学を有するものが挙げられる。

式 (I) で表される好ましい化合物は、 R^1 が任意に置換されたピラゾロ [3 , 4 - b]
 ピリジニル、シンノリニル、ピリジニル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジニル
 、ベンゾチアゾリル、インドリル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランニル、
 ベンゾ [b] チオフェニル、ナフタレニル、キノキサリニル、イソキノリニル、5 , 6 ,
 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イルまたはキノリニルであるものが挙げられ、さ
 らに好ましくは、ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル、シンノリン - 4 - イル、
 ピリジン - 2 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - イル、ベンゾチ
 アゾール - 2 - イル、インドール - 2 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾイミダゾール
 - 2 - イル、ベンゾフラン - 2 - イル、ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル、ナフタレン
 - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、キノキサリン - 6 - イル、イソキノリン - 1 - イ
 ル、イソキノリン - 3 - イル、イソキノリン - 4 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 - キノリン - 3 - イル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノリン - 4 - イル
 またはキノリン - 6 - イルであるものが挙げられ、最も好ましくは、キノキサリン - 6 -
 イル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、キノリン -
 4 - イルまたはキノリン - 6 - イルであるものが挙げられる。

式 (I) で表されるその他の好ましい化合物としては、 R^2 が任意に置換されたフェニル
 、ベンジル、ナフチル、シクロヘキシル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、オキサゾリ
 ル、フランニルまたはチオフェニルであり；前記置換基が、水素、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アル
 キル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)-OH$ 、
 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C=O)-$ 、 NO_2 、アミノ、 $(C_1 - C_6)$
 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - O
 $- (C=O) -$ 、 $HO - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - O
 $- (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - O -$ 、 $(C_1 - C_6)$
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $H_2N - (C=O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$
 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH - (C=O) -$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) -$ 、 H_2N
 $(C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $HN(C=O) - (C_1 - C_6)$
 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2N - (C=O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、
 $H(O=C) - NH -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - NH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル
 $(C=O) - NH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [NH](C_1 - C_6)$ アルキル、
 $(C_1 - C_6)$ アルキル $(C=O) - [N(C_1 - C_6)$ アルキル] $(C_1 - C_6)$ アルキル、
 フェノキシおよびベンジルオキシから独立に選択されるものが挙げられる。

式 (I) で表されるその他の好ましい化合物としては、 R^3 が任意に置換された $(C_1 - C_{10})$
 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、ベンジル、ピラニルまたは $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル - $(CH_2)_n -$
 であり；前記 $(C_1 - C_{10})$ アルキルのいずれかの炭素 - 炭素単結合が、炭素 - 炭素二重
 結合によって任意に置換されていてもよいもの；さらに好ましくは、任意に置換された n
 - ブチル、t - ブチル、2 - メチルプロピル、2 - メチル - ブチル、3 - メチルブチル、
 n - ペンチル、2 - メチル - ペンチル、アリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2 -
 メチル - シクロヘキシルまたはシクロヘキシル - メチルまたはシクロヘブチルであるもの
 、さらに好ましくは、置換基がフッ素、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたはヒドロキシであるもの
 が挙げられる。

式 (I) で表される特に好ましい化合物の例は、以下の：

10

20

30

40

50

7, 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;

8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (2, 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ; 10

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (R) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) ブチル] - アミド ; 20

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 (S) - (ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 (S) - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ;

キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド ; 30

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロロ, 2 (S) - ヒドロキシ - オクト - 6 - エニル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル] - アミド ;

N - 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 5, 6 - ジクロロ - ニコチンアミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チアゾール - 4 (R) - イルメチル - オクチル) - アミド ;

ベンゾチアゾール - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ; および、 40

ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

である。

式 (I) で表されるその他の化合物の例は、以下の :

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - ブチル] - ア 50

ミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド； 10

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - アミド； 20

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 4 - (2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ブチル] アミド； 30

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ブチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ブチル] - アミド； 40

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - オクチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - オクチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ブチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ブチル] - アミド； 50

- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - オクチル } - アミド ; 10
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - カルバモイル - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル] - アミド ; 20
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - カルバモイル - 7 - メチル - 1 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル] - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 - ヒドロキシカルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル] - オクチル] - アミド ; 30
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - カルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル] - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 - 3 (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル] - ブチル } - アミド ; 40
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 1 [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンジル] - ブチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - カルバモイル - 7 - メチル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 4 - カルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - ブチル] アミド ; 50

- イソキノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 -
 メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル
 - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバ
 モイル - ヘプチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 (R) - ヒドロキシ - 6
 - メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 2 (S) - ヒ
 ドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ; 10
 キノリン - 3 - カルボン酸 [1 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
 イソキノリン - 1 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル
 - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (R) - ヒドロキシ - 6 - メチ
 ル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4
 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル)
 - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ; 20
 キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4
 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 ナフタレン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル -
 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキセ - 1 - エニル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル 4 (R)
 - (3 - メチル - プチルカルバモイル) - ヘプチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル
 - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 30
 トリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - { 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 5 (R) -
 メチルカルバモイル - 2 (S) - [(キノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - オクチル
 } - フェニルエステル ;
 トリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - { 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 5 (R) -
 メチルカルバモイル - 2 (S) - [(キノキサリン - 2 - カルボニル) - アミノ] - オク
 チル } - フェニルエステル ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - フェニル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒ
 ドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ; 40
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒ
 ドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 N - 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチ
 ルカルバモイル - ペンチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4
 (R) - プロピ - 2 - イルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4
 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - メトキシ - ベンジル
) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ; 50

イソキノリン - 3 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 5 - ブロモ - N - (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
 ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - ニコチンアミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - メトキシ - ベ
 ンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
 イソキノリン - 4 (R) - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシル
 メチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ; 10
 イソキノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - ヒドロキシ -
 ベンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキ
 シ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒド
 ロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ; 20
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7
 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ
 - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキシル
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキ
 シル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド ;
 キノリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキシル
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド ; 30
 ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル
 - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
 N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバ
 モイル - ヘプチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド ;
 キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4
 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバ
 モイル - オクチル) - 5 - ブロモ - ニコチンアミド ;
 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 40
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル
 - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4
 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 イソキノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
 メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒド
 ロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
 ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ -
 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 50

- 2 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 6 , 7 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 10
- キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
- 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- 2 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 20
- 5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- ベンゾチアゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- 5 , 8 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ; 30
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - プチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
- キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ; 40
- N - 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - 5 - ブロモ - ニコチンアミド ;
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル) - アミド ;
- 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリジン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ; 50

- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - エチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - プロピルカルバモイル - オクチル) - アミド ; 10
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロプロピルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロブチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - ジフルオロメトキシ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド ;
- 4 - { 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 5 (R) - メチルカルバモイル - 2 (S) - [キノキサリン - 2 - カルボニル) - アミノ] - オクチル } - 安息香酸メチルエステル ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ; 20
- 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
- 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
- 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ブチルカルバモイル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ベンチル) - アミド ; 30
- 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 8 - メチル - ノニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ビフェニル - 4 (R) - イルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクト - 6 - エニル) - アミド ; 40
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - ヘプチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 , 7 - ジメチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 , 7 - ジメチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ビフェニル - 4 (R) - イルメチル - 4 (R) 50

- カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 5 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 (S) - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ; 10
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクト - 6 - エニル) - アミド ;
6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - ノニル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ; 20
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ジメチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ;
8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド ; 30
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノネ - 6 - エニル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ノネ - 6 - エニル) - アミド ;
7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
4 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (3 - メチル - プチル) - 6 - フェニル - 5 (S) - [キノキサリン - 2 (R) - カルボニル) - アミノ] - ヘキサ酸 ; 40
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ノニル) - アミド ;
2 - { 2 (S) - 4 - フェニル - 3 (S) - [(キノキサリン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プチル } - N 1 , N 4 - ジメチル - コハク酸アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 - エチルカルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - プチルカルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - ア 50

ミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド；

7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - フェネチル - オクチル) - アミド；

7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - [4 (R) - (3 - メチル - ブチル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル] - フェニル - エチル } - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 (R) - イル) - ペンチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (モルホリン - 4 (R) - カルボニル) - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル) - オクチル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 3 - (2 - カルバモイル - インダン - 2 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - プロピル] - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 7 - フェニル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (R) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド；

6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド；

キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド；

N - 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド；

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (2 (S) - フルオロ - ベ

10

20

30

40

50

- ンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 (S) - フル
オロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - (4 - イソプロピル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド
;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
メチル - 1 (S) - チアゾール - 4 (R) - イルメチル - オクチル) - アミド ; 10
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - (3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチル - シクロヘキシル) - ブチ
ル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - インダン - 2 - イルブチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 (S)
) - シクロヘブチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 5 - プロピル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) 20
) - ヒドロキシ - 5 - プロピル - オクト - 5 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 , 7 -
ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ
- 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ
- 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ
- 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 6 - クロ 30
ロ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 6 - シク
ロプロピル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - シクロプロピル - 2 (S) - ヒ
ドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘキシル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (R)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - (4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - インダン - 2 - イル - ブチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) 40
) - ヒドロキシ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (4 - フ
ルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロロ
- 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロ
ロ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド ;
- 3 - ヒドロキシ - キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバ
モイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ベンジルカルバモイル - 50

- 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2) S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - カルバモイル] - オク
 チル } - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 8 , 8 - トリフルオロ - 2 (S) -
 ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 7 - トリフルオロメチル - オクチル) - ア
 ミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 8 , 8 -
 トリフルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチル 10
 カルバモイル - 1 (S) - (4 - メチルカルバモイル - ベンジル) - オクチル] - アミド
 ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - エ
 チル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (S) - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ブチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 (R) - ピリジン - 2 - イル - エチルカルバモイル)
 - オクチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - (3 , 4 - ジメトキシ 20
 - ベンジルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチ
 ル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - ヘキシル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロ
 ロ - 2 (S) - ヒドロキシ - オクト - 6 - エニル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ
 - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクト - 6 - エニル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 4 (S)
) - (3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド 30
 ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - オク
 チル } - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 4 (R) - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - メ
 チル - オクチル } - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - オ
 クチル } - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
 - ヒドロキシ - 6 - フェノキシ - ヘキシル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S)
 - ヒドロキシ - 6 - イソプロポキシ - ヘキシル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - エチルカルバ
 モイル] - オクチル } - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - オク
 チル } - アミド ;

10

20

30

40

50

- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 - (2 - エチルスルフォニル - エチルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - ピリジン - 4 (R) - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド ; 10
- キノキサリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - t - ブトキシ - 4 - (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [2 - 1 (S) - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - エチルカルバモイル] - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ; 20
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - [2 - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル] - 7 - メチル - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (2 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド ; 30
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - チオフエン - 2 - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル] - 7 - メチル - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 (R) - [2 (4 - アミノ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } アミド ; 40
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 (R) - [(フラン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 - (2 , 5 - ジメ 50

トキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
 - メチル - オクチル} - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 4 (R) - (4 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] -
 アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 6 - シク
 ロヘキシルオキシ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 (R) - [1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチ
 ル - カルバモイル] - 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
 メチル - オクチル} - アミド ;

10

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 4 (R) - (2 (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 7 -
 メチル - オクチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロ
 キシ - 7 - メチル - 4 (R) - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - カルバモイル
] - オクチル} - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - (
 4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - プチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - (2 , 3 - ジメトキシ
 - ベンジルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチ
 ル] - アミド ;

20

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S)
) - ヒドロキシ - 4 (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - プチル] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (2 ,
 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - プチル
] - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) - (3 -
 フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバ
 モイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

30

N - 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ
 - 7 - メチル - オクチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド ;

ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フル
 オロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

シンノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 -
 フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒ
 ドロキシ - 1 - (4 - ヨード - ベンジル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;

ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

40

6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) -
 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

キノリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ
 - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

イソキノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フル
 オロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

2 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
 - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイ
 ル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;

50

- ベンゾチアゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- 5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 3 - イル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ;
- キノリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ;
- フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド ;
- N - (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド ;
- N - (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - 5 - ブロモ - ニコチンアミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - フェニル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 2 - イル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - ブチル] - アミド ;
- 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 . 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メトキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ; キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - o - トリル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;

10

20

30

40

50

- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロペンチル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) ブチル] - アミド ; 10
- N - (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド ;
- 8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
- 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
- キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ; 20
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - ブチル] - アミド ; 30
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - m - トリル - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - イソブチルカルバモイル - ブチル) - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (9 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 9 - イル) - ブチル] - アミド ; 40
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - (2 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - (9 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ; 50

- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 (S) - (4 - エチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ; 10
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - アミド ; 20
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ; 30
- 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - エチルカルバモイル - 2 (S) - , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ;
- N - (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 4 - トリフルオロメチル - ニコチンアミド ; 40
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [(4 R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
- キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ 50

- 7 - メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ジヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 1 - イルメチル - オクチル) - アミド ; 10
 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - オクチル] - アミド ;
 ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド ; 20
 ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - ペンチル] - アミド ; 30
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 5 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 , 6 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - ペンチル] - アミド ;
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド ; および、 40
 キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミドである。

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、タイプI糖尿病（最近発症）、炎症性腸炎、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎）；急性および慢性炎症性状態（例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流損傷および糸球体腎炎）；アレルギー状態（例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎）；炎症を伴う感染症 50

(例えば、ウイルス性炎症(インフルエンザおよび肝炎を含む)およびギリヨン-バーレー); 移植組織拒絶; アテローム性動脈硬化症; 再狭窄; HIV感染症(コレセプター使用)および肉芽腫症(サイコイドーシス、らい病および結核を含む)から選択される病気または状態を処置または予防するための薬学的組成物であって、そのような病気または状態を処置または予防するのに有効な量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物に係る。

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、レセプターであるCCR1と結合するMIP-1を阻害することによって処置または予防することのできる疾患または状態を処置または予防するための薬学的組成物であって、そのような病気または状態を処置または予防するのに有効量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物に係る。

10

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ、タイプI糖尿病(最近発症)、炎症性腸炎、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎); 急性および慢性炎症性状態(例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流損傷および糸球体腎炎); アレルギー状態(例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎); 炎症を伴う感染症(例えば、ウイルス性炎症(インフルエンザおよび肝炎を含む)およびギリヨン-バーレー); 移植組織拒絶; アテローム性動脈硬化症; 再狭窄; HIV感染症(コレセプター使用)および肉芽腫症(サルコイドーシス、らい病および結核を含む)から選択される病気または状態を処置または予防するための方法であって、そのような処置または予防を必要とする哺乳動物に、そのような病気または状態を処置または予防するのに有効な量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法に係る。

20

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、CCR1レセプターを拮抗させることによって処置または予防することのできる病気または状態を処置または予防するための方法であって、そのような処置または予防を必要とする哺乳動物に、そのような病気または状態を処置または予防するのに有効な量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法に係る。

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ、タイプI糖尿病(最近発症)、炎症性腸炎、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎); 急性および慢性炎症性状態(例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流損傷および糸球体腎炎); アレルギー状態(例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎); 炎症を伴う感染症(例えば、ウイルス性炎症(インフルエンザおよび肝炎を含む)およびギリヨン-バーレー); 移植組織拒絶; アテローム性動脈硬化症; 再狭窄; HIV感染症(コレセプター使用)および肉芽腫症(サルコイドーシス、らい病および結核を含む)から選択される病気または状態を処置または予防するための薬学的組成物であって、CCR1レセプター拮抗有効量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物に係る。

30

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、CCR1レセプターを拮抗させることによって処置または予防することのできる病気または状態を処置または予防するための薬学的組成物であって、CCR1レセプター拮抗有効量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物に係る。

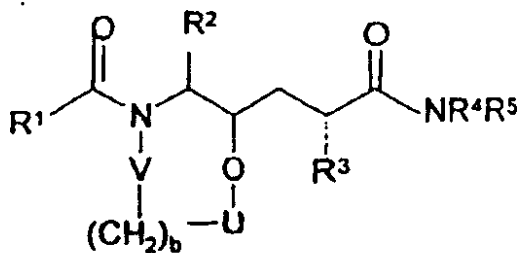
40

本発明は、また、哺乳動物、好ましくは、ヒトの、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ、タイプI糖尿病(最近発症)、炎症性腸炎、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎); 急性および慢性炎症性状態(例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流損傷および糸球体腎炎); アレルギー状態(例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎); 炎症を伴う感染症(例えば、ウイルス性炎症(インフルエンザおよび肝炎を含む)およびギリヨン-バーレー); 移植組織拒絶; アテローム性動脈硬化症; 再狭窄; HIV感染症(コレセプター使

50

用)および肉芽腫症(サルコイドーシス、らい病および結核を含む)から選択される病気または状態を処置または予防するための方法であって、そのような処置または予防を必要とする哺乳動物に、CCR₁レセプター拮抗有効量の式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法に係る。

本発明は、また、式(I)で表される化合物のプロドラッグを含有する薬学的組成物または式(I)で表される化合物のプロドラッグを投与することを含む処置または予防方法をも包含する。遊離のアミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシ基を有する式(I)で表される化合物は、プロドラッグ類へと転化される。プロドラッグ類としては、アミノ酸残基;または、ペプチド結合を介して共有結合した2個以上(例えば、2個、3個または4個)のアミノ酸のポリペプチド鎖が式(I)で表される化合物の遊離のアミノ、ヒドロキシまたはカルボキシル基と結合する化合物が挙げられる。アミノ酸残基としては、3文字の記号によって一般に表される20個の天然産のアミノ酸が挙げられ、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 α -アラニン、 β -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが挙げられる。プロドラッグとしては、また、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して式(I)で表される上記置換基と共有結合したカーボネート類、カルバメート類、アミド類およびアルキルエステル類が挙げられる。プロドラッグ類としては、また、第2級アミドとその α -ヒドロキシとが合わさった時に、式



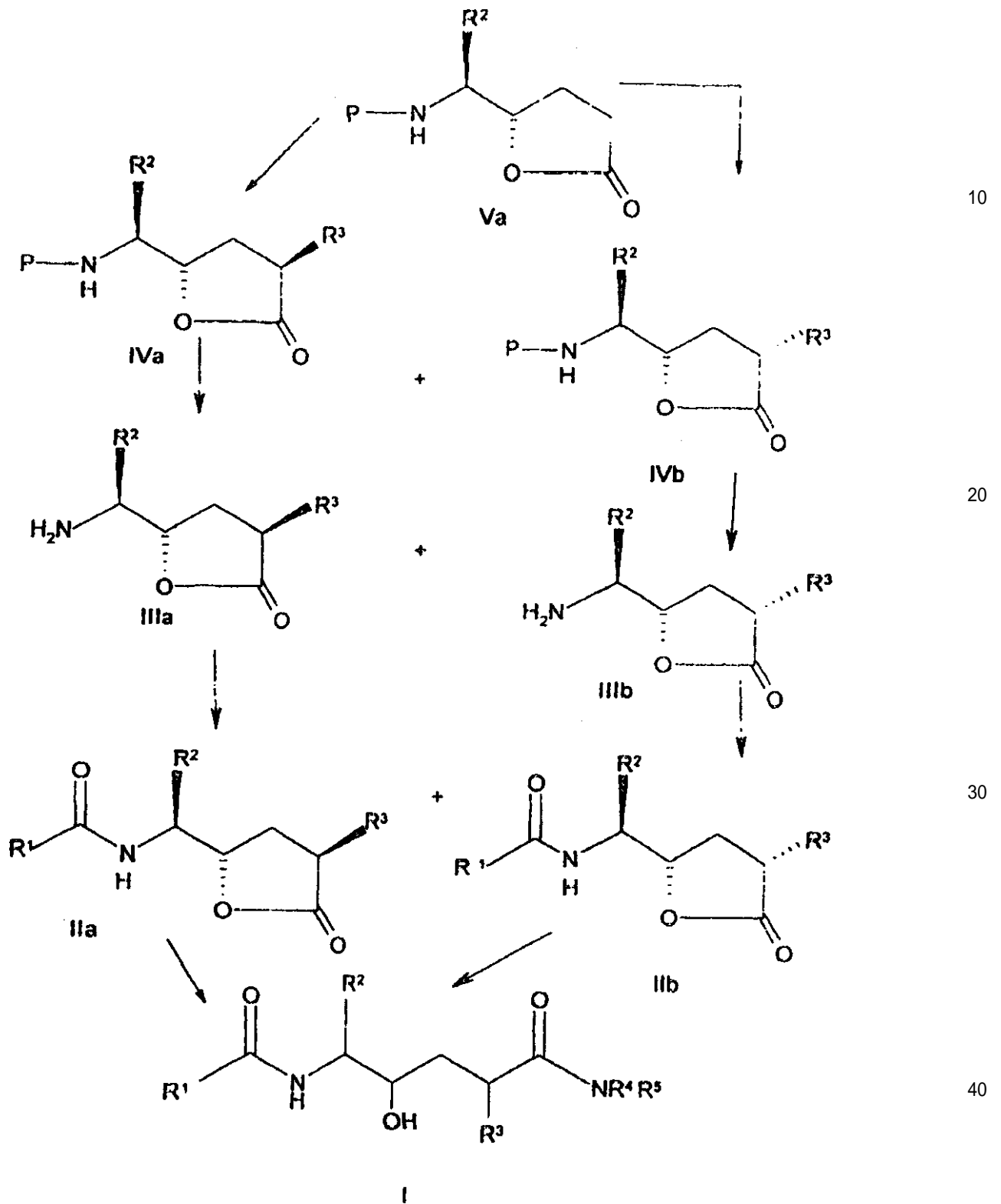
I'

[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、式(I)で定義した通りであり、UおよびVは、独立に、カルボニル、メチレン、SO₂またはSO₃であり; bは、1~3の整数であり;各メチレン基は、ヒドロキシで任意に置換されている。]で表される基を形成する式(I)で表される化合物が挙げられる。

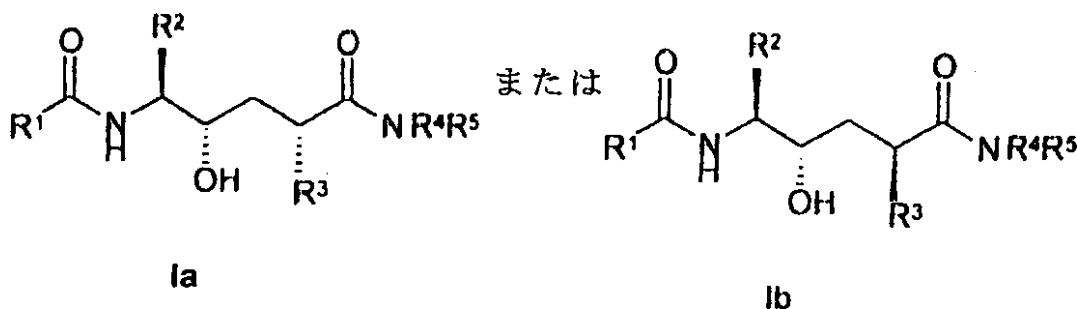
発明の詳細な説明

式(I)で表される化合物は、以下の反応スキームおよび考察に従い製造することができる。特に断らない限り、g、n、m、pおよびR¹~R⁶ならびに以下の反応スキームおよび考察における構造式(I)は、上記定義した通りである。

スキーム 1



スキーム 1 は、正確な立体化学：



を有する式 (I) で表される化合物の製造に関する。

式 (I a) および式 (I b) で表される化合物またはそれらの中間体は、当業者周知の方法に従いカラムクロマトグラフィーによって分離することができ、式 (I a) および式 (I b) で表される純粋な化合物を生成する。

スキーム 1 を参照すると、 R^4 または R^5 の一方または双方が水素以外である式 (I) で表される化合物は、極性溶剤中、約 0 ~ 約 100 の温度、好ましくは、使用される溶剤の沸点、すなわち、メタノールが溶剤である時には、65 で、式 $R^4 R^5 NH$ で表される化合物と反応させることによって、式 (II) (すなわち、(II a) および (II b)) で表される化合物から製造される。適した溶剤としては、アルコール類、例えば、メタノール、エタノールまたはブタノール類；または、エーテル類、例えば、グリムまたはジオキサン (エーテル溶剤とともに酸触媒を使用することが好ましい。) が挙げられる。好ましくは、溶剤は、ジオキサンである。

これとは別に、 R^4 および R^5 のいずれかまたは双方が水素である式 (I) で表される化合物は、極性溶剤中、約 -10 ~ 約 35 の温度、好ましくは、約 30 の温度で、アンモニアまたはもう一つの揮発性アミンと反応させることにより式 (II) (すなわち、(II a) および (II b)) で表される化合物から製造することができる。適した溶剤としては、アルコール類、例えば、メタノール、エタノールまたはブタノール類；または、エーテル類、例えば、グリムまたはジオキサン (エーテル溶剤とともに酸触媒を使用することができる。) が挙げられる。好ましくは、溶剤は、メタノールである。

式 (II) で表される化合物は、式 (III) で表される化合物 (すなわち、(III a) および (III b)) を式 $R^1 CO_2 H$ で表される酸とカップリングすることによって製造される。このようなカップリング反応は、概して、約 -30 ~ 約 80 の温度、好ましくは、約 0 ~ 約 25 の温度で行われる。カルボン酸官能性を活性化する適したカップリング試薬の例は、ジシクロヘキシルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾール (DCC/HBT)、N-3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド (EDC)/HBT、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (EDQ)、カルボニルジイミダゾール (CDI)/ジメチルアミノピリジン (DMA P) およびエチルホスホリルシアニドである。カップリングは、不活性溶剤、好ましくは、非プロトン性溶剤、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムおよびジメチルホルムアミド中で行われる。好ましい溶剤は、ジクロロメタンである。

アミドカップリングについて使用されるその他の条件の考察は、Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsch, Ed. George Thieme Verlag, Stuttgart and those described in M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin (1984) and The Peptide Analysis and Biology (ed. E. Gross and J. Meienhofer), Vols 1-5 (Academic Press, New York) 1979-1983 参照。

R^3 が ($C_1 - C_{10}$) アルキル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル - $(CH_2)_n$ -、($C_2 - C_9$) ヘテロシクロアルキル - $(CH_2)_n$ - ($C_2 - C_9$) ヘテロアリール $(CH_2)_n$ - またはアリール - $(CH_2)_n$ - である式 (III) で表される化合物は、式 (IV) で表される化合物 (すなわち、(IV a) および (IV b)) で表される化合物の脱保護によって製造することができる。式 P の適した保護基としては、例えば、カルボベンジルオキシ、t-ブトキシカルボニルまたは 9-フルオレニル-メチレンオキシカルボニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

例えば：

(a) 式(IV)で表される化合物の保護基がカルボベンジルオキシである場合、これは、水素の存在中、貴金属触媒、例えば、パラジウムまたはパラジウムヒドロキシド担持カーボンによる水素化によって除去することができる。水素化は、概して、約0 ~ 約100の温度、好ましくは、約20 ~ 約50の温度で行われる。

(b) 保護基Pがt-ブトキシカルボニル基である場合、このような基は、酸分解によって除去することができる。酸分解は、ジオキサン中HClで、または、塩化メチレン中トリフルオロ酢酸で、約-30 ~ 約-70の温度、好ましくは、約-5 ~ 約35の温度で行うことができる。

(c) 保護基Pが9-フルオレニルメチレンオキシカルボニルである場合、このような基は、アミン塩基、好ましくは、ピペリジンで処理することによって除去することができる。この反応は、溶剤としてのピペリジン中、10 ~ 約100、好ましくは、25で実施することができる。

R^3 が置換された($C_1 - C_{10}$)アルキル、($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -または($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_n$ -である式(III)で表される化合物は、 R^3 が($C_1 - C_{10}$)アルキル、($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -または($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_n$ -であり、炭素-炭素単結合の1つが炭素-炭素二重結合で置き換えられた式(IV)で表される化合物から、当業者周知の方法によって製造することができる。特に、 R^3 基への置換の導入の一例としては、 R^3 が1個~3個のフッ素基によって置換された($C_1 - C_{10}$)アルキルである式(III)で表される化合物を、 R^3 が($C_1 - C_{10}$)アルキルであり、前記($C_1 - C_{10}$)アルキルの炭素-炭素単結合の1つが炭素-炭素二重結合によって置換された式(IV)で表される化合物から、ピリジン中フッ化水素(すなわち、ピリジニウムポリ(ハイロジエンフルオリド))と反応不活性溶剤中で反応させることによって製造することができる。適した溶剤としては、例えば、シクロヘキサン、トルエンまたはベンゼン、好ましくは、ベンゼンが挙げられる。前述の反応は、約-78 ~ 約35の温度で実施される。好ましくは、この反応は、ベンゼン中、約25で実施される。

R^3 が、($C_1 - C_{10}$)アルキル、($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、($C_2 - C_9$)ヘテロアリール- $(CH_2)_n$ -またはアリール- $(CH_2)_n$ -であり、nがゼロ以外である式(IV)で表される化合物は、非プロトン性極性溶剤中、強塩基の存在で、式(V)で表される化合物の式 R^3-L (ここで、Lは、脱離基である。)で表される化合物との反応によって製造することができる。適した脱離基としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素、メシレート、トリフレートまたはトシレートが挙げられる。好ましくは、脱離基は、トリフレート、ヨーガイドまたはプロマイドである。トリフレートは、Beard et al., *J.Org.Chem.*, 38, 3673(1973)の方法に従い容易に製造することができる。適した塩基類としては、リチウムジアルキルアミド類、例えば、リチウムN-イソプロピル-N-シクロヘキシルアミドまたはカリウムハイドライドが挙げられる。適した溶剤としては、エーテル類(例えば、THF、グリムまたはジオキサン);ベンゼン;または、トルエン;好ましくは、THFが挙げられる。前述の反応は、約-78 ~ 約0、好ましくは、約-78で行われる。

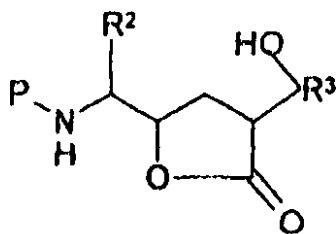
これとは別に、 R^3 が($C_1 - C_{10}$)アルキル、($C_3 - C_{10}$)シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、($C_2 - C_9$)ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_n$ -である式(IV)で表される化合物は、式(V)で表される化合物の R^3 のアルデヒドまたはケトン前駆体とのアルドール縮合における反応によって製造することができる。例えば、式(V)で表される化合物は、塩基の存在で、式 $R^3(=O)$ で表される化合物と反応して、単離され最終生成物に取り込まれるかまたは同一の反応工程で、水を脱離することによって、式(IV)で表される化合物へと直接転化される式：

10

20

30

40



VI

で表されるアルドール中間体を形成する。式 (I I) で表される化合物の式 (I) で表されるアルドール生成物への転化の完了の度合いは、1種以上の分析技術、例えば、薄層クロマトグラフィー (t l c) または質量分光法を使用して評価することができる。場合によっては、式 (V I) で表される中間体を単離することが可能かまたは望ましいこともある。このような場合には、式 (V I) で表される化合物は、当業者にとってなじみの深い技術を使用し、例えば、発生する水の除去の用意、好ましくは、(メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキシド (Burgess試薬) を用意して、触媒量の五酸化リン、ベンゼン - または p - トルエンスルホン酸の存在で、溶剤、例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン中で、式 (V I) で表される化合物の溶液を還流温度に加熱することによって、式 (I V) で表される化合物へと転化することができる。このような水除去技術としては、溶剤との共沸混合物として生ずる水を単離するためのモレキュラシーブまたはディーン - スターク (Dean-Stark) トラップの使用が挙げられる。アルドール反応は、典型的には、極性溶剤、例えば、D M S O、D M F、テトラヒドロフラン (T H F)、メタノールまたはエタノール中、約 - 7 8 ~ 約 8 0 の温度で行われる。好ましくは、この反応は、T H F 中、約 - 7 8 で行われる。アルドール形成工程で使用するのに適した塩基類としては、炭酸カリウム (K₂C O₃)、炭酸ナトリウム (N a₂C O₃)、ナトリウムヒドライド (N a H)、ナトリウムメトキシド、カリウム t - ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ピロリジンおよびピペリジンが挙げられる。リチウムジイソプロピルアミドが好ましい。アルドール縮合は、“ Modern Synthetic Reactions, Herbert O. House, 2nd Edition, W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-682 (1972), J. Org. Chem., 49, 2455 (1984) and Tetrahedron, 38, (20), 3059 (1982) に記載されている。

R³ が不飽和である式 (I V) で表される化合物は、当業者に周知の標準技術を使用し、炭素 - 炭素二重結合を含有する化合物を水素化する事によって飽和類縁体へと転化することができる。例えば、二重結合の還元は、Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979) に記載されているように、パラジウム担持カーボン (P d / C)、パラジウム担持硫酸バリウム (P d / B a S O₄)、白金担持カーボン (P t / C) またはトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウムクロライド (ウィルキンソン触媒) のような触媒を使用し、適当な溶剤、例えば、メタノール、エタノール、T H F、ジオキサンまたは酢酸エチル中、圧力約 1 気圧 ~ 約 5 気圧と約 1 0 ~ 約 6 0 の温度で、水素ガス (H₂) で行うことができる。以下の条件が好ましい： 2 5 および水素ガス圧 5 0 psi で P d 担持カーボン、メタノール。この方法は、また、上記処理法で、¹H₂ を ²H₂ または ³H₂ で置換することによって水素同位体 (すなわち、ジューテリウム、トリチウム) の導入を提供する。

不活性雰囲気 (例えば、窒素またはアルゴンガス) 下、メタノール中還流温度でアンモニウムホルメートのような試薬と P d / C の使用を用いる別の処理法も、また、式 (I) で表される化合物の炭素 - 炭素二重結合を還元するのに有効である。もう 1 つの別法としては、炭素 - 炭素結合の選択的な還元が挙げられる。これは、R. Yanada et al., Synlett., 4 43-4 (1995) によって記載されているように、メタノールまたはエタノール中、約室温で、サマリウムおよびヨウ素、または、サマリウムヨウダイド (S m I₂) を使用して達成することができる。

10

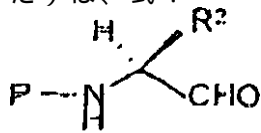
20

30

40

50

式 (V) で表される化合物は、当業者周知の方法によって製造することができるかまたは市販入手可能である。特に、式 (V a) および式 (V b) で表される化合物 (以下に示した) は、式 :

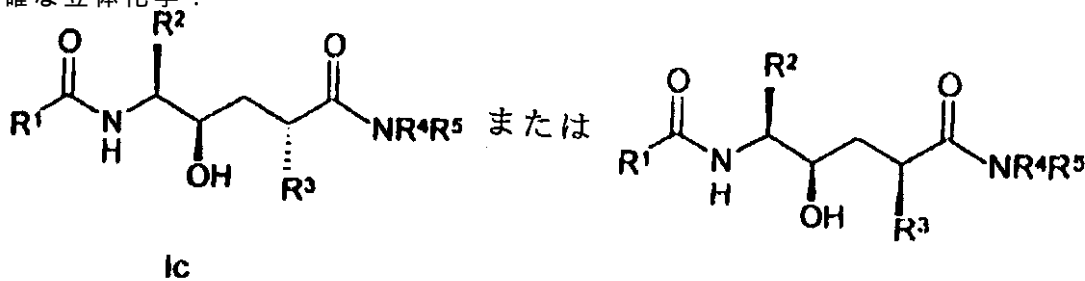


VII

で表される (S) - アルデヒドを使用して、Fray *et al.*, (*J.Org.Chem.* 51,4828-4833(1986))の方法によって製造することができる。式 (V I I) で表される化合物は、アミノ酸またはアミノエステルをアルコール類へと還元し (Stanfield *et al.*, *J.Org.Chem.*46,4799-4800(1981); Soai *et al.*, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*,57,2327(1984))、続いて、そのアルコール類を式 (V I I) で表されるアルデヒド類へと酸化する (Luly *et al.*, *J.Org.Chem.*,53(26)6109-6112(1988)および Denis *et al.*, *J.Org.Chem.*,56(24),6939-6942(1991)) ことによって製造される。非天然のアミノ酸類は、Myers *et al.*, *Tet.Lett.*36(1995)および Myers *et al.*, *J.Am.Chem.Soc.*,117,8488-8489(1995)に従い製造することができる。

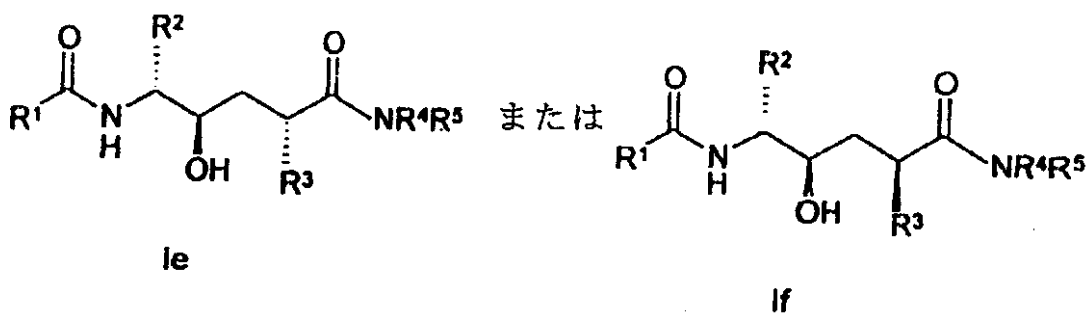
これとは別に、式 (V) で表される化合物は、DeCamp *et al.* (*Tetrahedron Lett.*,32,1867(1991))の方法によって製造することもできる。

正確な立体化学 :



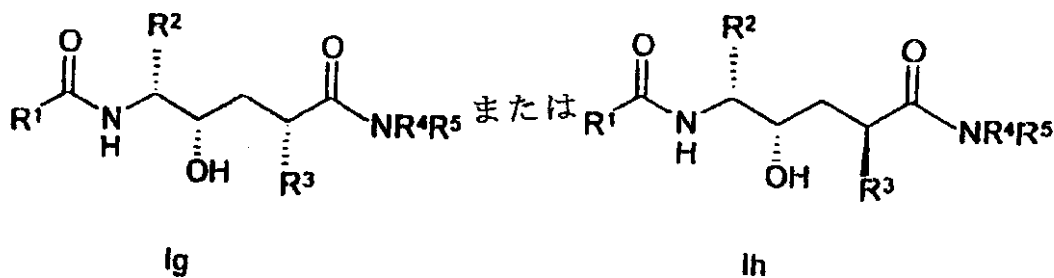
Ic

Id



Ie

If



Ig

Ih

を有する式 (I) で表される化合物は、上記Frayの方法によって (S) - アルデヒドから製造することのできる式 :

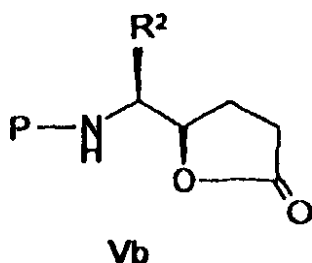
10

20

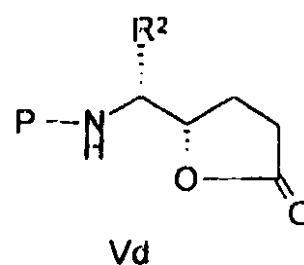
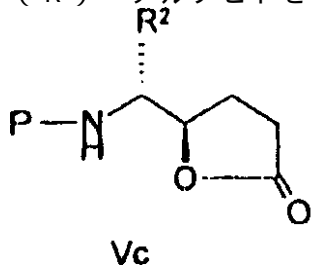
30

40

50



で表される少量のラクトンジアステレオマーか、または、上記Frayの方法に従い対応する (R) - アルデヒドを使用して製造することのできる式：



10

で表される別のジアステレオマー対を使用して、スキーム1の方法に従い製造することができる。

基 R³ のアルデヒドまたはケトン前駆体は、市販入手可能であるか（例として、シクロヘキサノン）、または、例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, 90, 7001 (1968) および *J. Org. Chem.* 40, 574 (1975) に記載された当業者周知の方法によって製造することができる。

20

特に断らない限り、上記各反応の圧力は、重要ではない。概して、反応は、約1気圧～約3気圧の圧力、好ましくは、周囲圧力（約1気圧）で行われる。

性質が塩基性である式 (I) で表される化合物は、種々の無機および有機酸類と多様な種々の塩類を形成することができる。このような塩類は、動物に投与するために薬学的に許容可能である必要があり、実際には、薬学的に許容不能な塩として反応混合物から式 (I) で表される化合物を最初に単離し、ついで、それをアルカリ試薬で処理することによって遊離の塩基化合物へと簡単に転化しなおし、続いて、その遊離塩基を薬学的に許容可能な酸付加塩に転化することが望ましいことが多い。本発明の塩基化合物の酸付加塩類は、水性媒体中、または、適当な有機溶剤、例えば、メタノールまたはエタノール中、その塩基化合物を実質的に当量の選択された無機または有機酸で処理することによって容易に製造される。注意深く溶剤を蒸発させると、所望される固体塩が得られる。

30

本発明の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩類、すなわち、薬理的に許容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩または硫酸水素塩、リン酸塩または酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸クエン酸塩、酒石酸塩または酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩およびパーモエート [すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)] を形成するものである。

また、性質が酸性である式 (I) で表される化合物は、種々の薬理的に許容可能なカチオン類と塩基塩類を形成することができる。このような塩類の例としては、アルカリ金属塩類またはアルカリ土類金属塩類、特に、ナトリウムおよびカリウム塩類が挙げられる。これら塩類は、全て、慣用的な技術によって製造される。本発明の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用される化学的塩基類は、本明細書に記載した式 (I) で表される酸性化合物と非毒性の塩基塩類を形成するものである。これら非毒性塩基塩類としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム等のような薬理的に許容可能なカチオン類から誘導されるものが挙げられる。これら塩類は、対応する酸性化合物を所望される薬理的に許容可能なカチオン類を含有する水溶液で処理し、ついで、好ましくは、減圧下で、生じた溶液を蒸発乾固させることによって容易に製造される。これとは別に、これらは、酸性化合物の低級アルコール溶液と所望されるアルカリ金

40

50

属アルコキッドとを合わせて混合し、ついで、前述と同様に、生じた溶液を蒸発乾固させることにより製造することもできる。いずれの場合においても、反応の完了および最大生成物収率を確保するために、好ましくは、化学量論量の試薬が使用される。

式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩類(以降、集合的に、“活性化合物”とも称す。)は、CCR1レセプターの重要なアンタゴニストである。活性化合物は、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ、タイプI糖尿病(最近発症)、炎症性腸炎、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発筋症、ブドウ膜炎および脈管炎);急性および慢性炎症性状態(例えば、変形性関節症、成人呼吸困難症候群、乳児期の呼吸困難症候群、虚血性再灌流損傷および糸球体腎炎);アレルギー状態(例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎);炎症を伴う感染症(例えば、ウイルス性炎症(インフルエンザおよび肝炎を含む)およびギリオン-パーレー);移植組織拒絶;アテローム性動脈硬化症;再狭窄;HIV感染症(コレセプター使用)および肉芽腫症(サルコイドーシス、らい病および結核を含む)の処置または予防に有用である。

本発明の化合物の活性は、当業者公知の処理法に従い評価することができる。CCR1誘発移動を測定するための認識法の例は、Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: *Current Protocols in Immunology*, 6.12-6.12.3 (John Wiley and Sons, NY, 1991)に見いだすことができる。移動を阻害するための化合物の活性を測定する方法の1つの具体的な例を以下詳述する。

走化性検定

種々のケモキシン類(chemokines)に対する走化性を阻害する化合物の能力は、5ミクロンのポリカーボネートフィルターを備えた標準48穴または96穴ボイデンチャンバー(Boyd Chambers)を使用して評価することができる。全ての試薬および細胞は、1mg/mlのウシ血清アルブミンを補充した標準RPMI(Biowhitikker Inc.)組織培養培地内で調製することができる。手短に言えば、MIP-1(Peprotech, Inc., Box 275, Rocky Hill NJ)またはその他の試験アゴニストをボイデンチャンバーの下方のチャンバーに入れた。ついで、ポリカーボネートフィルターをつけ、上方チャンバーを固定した。選択したアゴニストの量がこのシステムにおける走化性の最大量を与えるように測定されるものである(例えば、MIP-1についての1nMを適当とする必要がある。)

標準技術によって単離されるTHP-1細胞(ATCC TIB-202)、1次(primary)ヒト単核または1次(primary)リンパ球を、ついで、種々の濃度の試験化合物とともに三重に上方チャンバーに加えることができる。化合物の希釈液は、標準血清学技術を使用して調製することができ、チャンバーに加える前に細胞と混合される。

37での適当なインキュベーション(例えば、THP-1細胞について3.5時間、1次単核について90分)後、チャンバを取り除き、上方チャンバ内の細胞を吸引し、フィルターの上部分部分を拭き取り、細胞移動の数を以下の方法に従い測定することができる。THP-1細胞について、チャンバ(Neuprobeによって製造された96穴種)を遠心分離して、下方チャンバから細胞を離れさせ、染料フルオレセインジアセテートの着色変化によって標準曲線に対して、細胞の数を評価することができる。

1次ヒト単核またはリンパ球については、フィルターをDif Quik^R染料(American Scientific Products)で染色し、細胞移動の数を鏡顕法で測定することができる。

化合物の存在での細胞移動の数は、対照穴(化合物なし)内での細胞移動の数で割る。商(quotant)が化合物についての%阻害率であり、これは、ついで、使用する化合物の濃度に対して、標準グラフ技術を使用してプロットすることができる。その後、試験した全濃度についてライン適合性解析を使用して、50%阻害点を決定することができる。全てのデータ点についてのライン適合性は、有効な検定と考えられるためには、相関係数(R²)>90%を有する必要がある。

試験した本発明の全ての化合物は、走化性検定において、IC₅₀が25μM未満であった。

本発明の組成物は、1種以上の薬学的に許容可能なキャリアを使用し、慣用的に配合することができる。かくして、本発明の活性化合物は、経口、頬、鼻腔、非経口(例えば、静

10

20

30

40

50

脈、筋肉内または皮下)または直腸投与用;または、吸入(inhalation)もしくは通気(insufflation)によって投与するのに適当な形に配合することができる。本発明の活性化合物は、また、持続供給用に配合することもできる。

経口投与については、薬学的な組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例として、予めゼラチン化したとうもろこし澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤(例として、ラクトース、微結晶質セルロースまたはカルシウムホスフェート);滑剤(例として、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ);崩壊剤(例として、ポテト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート);または、湿潤剤(例として、ナトリウムラウリル硫酸)で慣用的な手段によって調製される、例えば、錠剤またはカプセルの形態を取ることができる。錠剤は、当分野周知の方法によって被覆することができる。経口投与用の液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとることができるか、あるいは、それらは、使用前に水または適当なビヒクルで生じさせるための乾燥生成物として提供することができる。このような液体製剤は、慣用的な手段によって、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、懸濁剤(例として、ソルビトール、シロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用油);乳化剤(例として、レシチンまたはアカシア);非水性ビヒクル(例として、アーモンドオイル、オイル状のエステル類またはエチルアルコール);および、保存剤(例として、メチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートあるいはソルビン酸)によって製造することができる。類投与については、組成物は、慣用的な手法により配合された錠剤またはロゼンジの形態を取ることができる。

本発明の活性化合物は、慣用的なカテーテル技術または注入を使用することを含め、注射による非経口投与用に配合することができる。注射用の配合物は、単位剤形、例えば、保存剤を添加したアンプルまたは多用量容器で提供することができる。その組成物は、オイルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形をとることができる。例えば、懸濁剤、安定剤および/または分散剤のような配合剤を含有することができる。これとは別に、活性成分は、適当なビヒクル、例えば、使用前に、パイロジェンを含まない滅菌水で還元するための粉末形態であってもよい。

本発明の活性化合物は、また、例えば、ココアバターまたはその他のグリセリドのような慣用的な座剤基剤を含有する座剤または保持浣腸(retention enemas)のような直腸組成物に配合することもできる。

鼻腔内投与または吸入による投与については、本発明の活性化合物は、便宜上、患者にとって絞り出されるかまたはポンプ輸送されるポンプスプレー容器から溶液または懸濁液の形で、または、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスを使用して、加圧容器または噴霧器からのエアロゾル噴霧提供として供給される。加圧エアロゾルの場合、剤形ユニットは、計量した量を供給するためのバルブを設けることによって測定することができる。加圧された容器または噴霧器は、活性化合物の溶液または懸濁液を収容することができる。吸入剤(inhaler)または通気剤(insufflator)に使用される(例えば、ゼラチン製の)カプセルおよびカートリッジは、本発明の化合物と適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたは澱粉との粉末混合物を含有させて配合することができる。

上記した状態(例えば、慢性関節リウマチ)の処置のためにヒト平均成人への経口、非経口または類投与のために提案されている本発明の活性化合物の用量は、例えば、1日に1~4回投与することのできる単位用量あたり活性成分0.1~1000mgである。

ヒト平均成人の上記した状態(例えば、慢性関節リウマチ)の処置用のエアロゾル配合物は、好ましくは、エアロゾルの各計量用量または“パフ(puff)”が本発明の化合物20μg~1000μgを含有するように調整される。エアロゾルでの全体の日用量は、0.1mg~1000mgの範囲内である。投与は、1日に数回、例えば、2回、3回、4回または8回であり、例えば、各回、1用量、2用量または3用量与える。

活性剤は、当業者周知の方法に従い持続して供給するように配合するのがよい。このような配合物の例は、米国特許3,538,214、4,060,598、4,173,626、3,119,742および3,492,39

10

20

30

40

50

7に見ることができる。

本発明の化合物は、例えば、シクロスポリン A および FK - 506、Cellcept^R、rapamycin、ロイフロンアミドのような免疫抑制剤；または、例えば、テニダップ、アスピリン、アセトアミノフェノン、ナプロキセンおよびピロキシカムのような古典的な抗炎症剤（例として、シクロオキシゲナーゼ/リポキセナーゼ阻害剤）；プレドニソン、アザチオプリンおよび生物学的製剤、例えば、OKT - 3、アンチIL - 2モノクロナール抗体（例えば、TAC）を含むステロイド類のようなその他の治療剤との組み合わせ療法において使用することもできる。

以下の実施例は、本発明の化合物の製造を例示する。融点〔MP（ ）〕は、補正していない。NMRデータは、ppm（ ）で報告し、試料溶剤（特に断らない限り、ジテロクロロホルム）からのジテリウムロックシグナルを参照する。薬品試薬は、さらに精製することなく使用した。THFとは、テトラヒドロフランをいう。DMFとは、N,N - ジメチルホルムアミドをいう。クロマトグラフィーとは、32 ~ 63 mmシリカゲルを使用して行い、窒素圧力（フラッシュクロマトグラフィー）条件下で実行したカラムクロマトグラフィーをいう。低分解能質量スペクトル（LRMS）は、化学的イオン化（アンモニウム）を使用するHewlett Packard 5989^R；または、イオン化剤として0.1%ギ酸を含むアセトニトリル/水の50/50混合物を使用するFisons(またはMicro Mass)Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) プラットホーム上で記録した。室温または周囲温度とは、20 ~ 25 をいう。非水性反応は、全て、便宜上および収率を最大とするために、窒素雰囲気下で行った。減圧下での濃縮は、ロータリーエバポレータを使用したことを意味する。本発明の化合物についての名称は、Autonom 2.0 PC-batch version from Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4) によって作成した。

実施例 1

キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル - 6 - エニル) - アミド

方法 A

キノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - [4 - (2 - メチルプロペン - 2 - イル) - 5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチル } - アミド

1 - { 4 - (2 - メチル - プロペン - 2 - イル) - [5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル (302 mg, 0.83 mmol) [(S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - プロピオンアルデヒドを出発物質アルデヒドとした以外は、上記フライ (fray) の方法の方法に従い製造した。] の 15 ml 塩化メチレン溶液に、1.5 ml のトリフルオロ酢酸を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、その時点で、蒸留の間の補助溶剤としてトルエンを使用し、減圧下、溶剤を共沸蒸留によって除去した。生成する粗製のオイルを塩化メチレン (5 ml) に溶解し、キノリン - 3 - カルボン酸 (219 mg, 1.26 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (188 mg, 1.39 mmol)、トリエチルアミン (0.25 ml, 1.80 mmol) および N - 3 - ジメチルアミノプロピル - N' - エチルカルボジイミド (EDC) (248 mg, 1.29 mmol) を加えた。生成する混合物を室温で16時間攪拌した。15 ml の塩化メチレンを入れた分液ロートに溶液を移し、10%クエン酸、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を減圧で除去した。残る粗製のオイルをシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、3:1ヘキサン類:酢酸エチルで溶離することによって精製すると、白色発泡体 (236 mg, 67%) としてキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - [4 - (2 - メチルプロペン - 2 - イル) - 5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - シクロヘキシル - エチル } - アミドを与えた。

LRMS: 421 (MH+); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.89 (m, 13H), 1.63 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.48 (d, 1H, J=14.6 Hz), 2.73 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.9 (brs, 1H), 7.59 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.08 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.67 (s, 1H), 9.37 (d, 1H, J=2.1 Hz).

方法 B

キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル - 6 - エニル) - アミド
メチルアミンを方法 A よりの生成物 (55 mg , 0 . 129 mmol) のメタノール (2 . 5 ml) 溶液にバブルさせた。溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で溶剤を除去すると、純粋な白色固体として標題化合物 (57 mg , 98%) を与えた。

LRMS: 453 (MH+), 421, 283, 173; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82-1.87 (m, 13H), 1.65 (s, 3H), 2.13 (dd, 1H, J=14.1, 8.7 Hz), 2.38 (d, 1H, J=14.2 Hz), 2.71 (d, 3H, J=4.7 Hz), 2.74 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, J=8.7), 4.23 (br, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.03 (brs, 1H), 6.60 (q, 1H, J=4.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J=9.3), 7.54 (t, 1H, J=7.1), 7.73 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.81 (d, 1H, J=7.1 Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.4), 8.61 (d, 1H, J=1.9), 9.33 (s, 1H).

実施例 2

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ベンジルカルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド
アリリックアルキレーション

方法 C

{ 1 (S) - [4 (R) - (3 - メチル - ブテ - 2 - エニル) - 5 - オキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル

フレイム乾燥した丸底フラスコに、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (40 ml) を加え、続いて、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (8 ml , 37 . 8 mmol) を加えた。混合物を 0 まで冷却し、(ヘキサン中 2 . 5 M 溶液 14 . 5 ml , 36 . 0 mmol) の n - ブチルリチウムを加えた。混合物を 15 分間攪拌し、ついで、ドライアイス / アセトン浴内で - 78 まで冷却した。テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させた { 1 (S) - [5 - オキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル (5 g , 16 . 4 mmol) [Fray, J. Org. Chem., (51)48 28 (1986) の方法によって製造される。] をシリンジにより滴下させ、攪拌を 30 分間継続した。4 - プロモ - 2 - メチル - 2 - ブテン (2 . 07 ml , 18 . 0 mmol) の 40 ml THF 溶液をシリンジにより滴下した。攪拌を 3 時間継続し、その間の時間、温度を - 60 まで上昇させた。塩化アンモニウム飽和水溶液 (25 ml) を緩やかに加えることによって混合物をクエンチした。室温まで暖める際、溶液をエーテル (300 ml) で希釈し、分液ロートへと移した。有機相をクエン酸飽和水溶液 (2 × 100 ml)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 飽和水溶液 (2 × 100 ml) および 100 ml ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥し、溶剤を減圧下除去した。1 : 2 ヘキサン / ジエチルエーテル (Et₂O) で薄層クロマトグラフィーにかけると、Rf 0 . 8 を有する生成物が現れた。生成する粗製のオイルをシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、2 : 1 ヘキサン類 / ジエチルエーテルで溶離すると、標題化合物 4 . 73 g (77%) を与えた。

TLC : 1 : 2 ヘキサン類 / Et₂O Rf : 0 . 8。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 ppm (5H, m), 5.02 (1H, b), 4.52 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.42 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.98 (1H, dt, J= 8.5, 7.8 Hz), 2.93 (2H, m), 2.88

(1H, b), 2.68 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.65 (3H, s), 1.58 (3H, s)

1.37 (9H, s)

方法 D

5 (S) - (1 (S) - アミノ - 2 - フェニル - エチル) - 3 (R) - (3 - フルオロ - 3 - メチル - ブチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン

方法 C からの生成物 (9.81 g, 26.3 mmol) の乾燥ベンゼン (300 ml) 溶液に、
HF・ピリジン (88 ml) を加えた。生成する溶液を周囲温度で 4 時間攪拌し、ついで、
4 リットルのビーカーに移した。これに氷を加え、2 M の水酸化ナトリウム (NaOH_{aq})
を加えることによって、その pH を緩やかに 8 ~ 9 に調整した。混合物を酢酸エチル (EtOAc)
で抽出し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ついで、濾過し、濃縮し
た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけると、標題化合物 (5.68 g, 74%) を
生成した。

10

方法 E

キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - [4 (R) - (3 - フルオロ - 3 - メチル -
ブチル) - 5 - オキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチ
ル } - アミド

20

キノキサリンカルボン酸 (5.05 g, 29.0 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液
に、ジメチルアミノピリジン (DMAP) (3.55 g, 29.0 mmol) および EDCI
(5.55 g, 29.0 ml) を加えた。溶液を 10 分攪拌し、ついで、上記方法 D からの
生成物 (5.68 g, 19.4 mmol) を一度に加えた。溶液を 12 時間攪拌し、ついで、
ジエチルエーテルで希釈し、ブライン飽和水溶液で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウム
上で乾燥し、ついで、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより粗製の生
成物を精製すると、標題化合物 (5.62 g, 64%) を生成した。

方法 F

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ベンジルカルバモイル
- 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

30

方法 E からの生成物 (0.10 g, 0.22 mmol) のジオキサン (2 ml) 溶液に、氷酢酸
(0.038 ml, 0.66 mmol) およびベンジルアミン (ほぼ 1 ml, 過剰に) を加えた。
生成する溶液を暖めて、1 時間還流し、周囲温度まで冷却し、水で希釈した。溶液を酢酸
エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥し、濾過し
、濃縮した。シリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、続いて、塩化メチレン/ヘキサン
類から再結晶すると、標題化合物 (0.068 g, 56%) を与えた。mp. 183 - 1
84

実施例 3

方法 F'

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ヒ
ドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド

40

ヒドロキシカルバミン塩酸塩 (1.55 g, 22.4 mmol) および KOH (1.51 g, 26
.7 mmol) を無水メタノール (20 ml) 中で合わせ、乾燥窒素雰囲気下で 30 分間攪拌し
、ついで、濾過した。生成する濾液に、方法 E からの生成物 (500 mg, 1.17 mmol)
を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶剤を減圧で除去し、残渣を EtOAc
(50 ml) に溶媒和し、分液ポートに移した。有機層を水およびブラインで洗浄し、(M
gSO₄ 上で) 乾燥した。濾過後、溶剤を減圧で除去し、残る残渣を (塩化メチレン/ヘ
キサン類から) 再結晶すると、淡黄色の固体 (330 mg, 58%) を与えた。mp. 16
5 - 166。

実施例 4

50

キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

方法 G

アルケン水素化

{ 1 (S) - [4 (R) - (3 - メチル - ブチル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル

上記実施例 2 方法 C からの生成物 (3 . 0 g , 8 . 0 4 mmol) を 2 5 0 ml のパールシェーカーボトルに入れ、エタノール (5 0 ml) に溶解した。窒素雰囲気下、パラジウム (Pd) 担持活性炭 (0 . 3 0 g , 1 0 % Pd 含量) を溶液に加えた。混合物をパールシェーカー - ハイドロジェネータに 5 0 psi で室温に 5 時間置いた。水素化混合物を酢酸エチルで希釈し、ついで、酢酸エチルで十分に洗浄しつつ、Celite^R を介して注いだ。濾液の溶剤を減圧で除去すると、標題化合物を 2 . 6 3 g (8 8 %) で生成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (5H, m), 4.54 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.46 (1H, t, J=6.9), 4.0 (1H, dt), 2.89 (2H, d, J=8.1), 2.57 (1H, m), 2.32 (1H, b), 1.89 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.52 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.23 (2H, m), 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz).

キノリン - 3 カルボン酸をキノキサリン - 2 - カルボン酸で置き換え、メチルアミンをアンモニアガスで置き換えた以外は、方法 A および方法 B のそれらと類似した処理法によって、方法 G からの生成物を標題化合物へと転化し、0 . 0 9 5 g (7 2 %) の標題化合物を生成させた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.61 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (2H, m), 7.86 (2H, m), 7.28 (10H, m), 7.19 (1H, m), 5.70 (1H, b), 5.29 (1H, b), 4.27 (1H, m), 3.21 (1H, d, J=4.4 Hz), 3.91 (1H, m), 3.11 (2H, m), 2.46 (1H, m), 1.74 (1H, t, J=6.4 Hz), 1.61 (1H, m), 1.42 (2H, m), 1.17 (1H, m), 1.09 (1H, m), 0.81 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.79 (3H, d, J=7.1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 179.11, 163.73, 143.90, 143.76, 143.15, 140.28, 137.96, 131.68, 130.84, 129.84, 129.44, 129.25, 128.58, 126.60, 68.55, 55.90, 43.44, 38.39, 36.90, 36.70, 29.77, 28.03, 22.42

実施例 5

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 , 7 - ジメチル - オクチル) - アミド

方法 H

トリフレートアルキレーション

{ 1 - [4 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル

フレイムで乾燥させた丸底フラスコに、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (THF) (2 ml) および 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチルジシラザン (0 . 8 2 ml , 3 . 8 8 mmol) を加えた。混合物を 0 °C まで冷却し、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2 . 5 M 溶液の 1 . 4 8 ml) をシリンジにより滴下した。混合物を 1 5 分間攪拌し、ついで、 - 7 8 °C まで冷却した。

テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた { 1 (S) - [5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル (上記 Fray の方法によって製造した 0 . 5 2 g , 1 . 6 9 mmol) をシリンジにより溶液に緩やかに加え、その溶液を 1 時間攪拌した。所望されるトリフレート、すなわち、3 , 3 - ジメチルブチルトリフレート (0 . 9 2 g , 3 . 3 7 mmol) [Beard et al., J. Org. Chem., 38, 3673 (1973) の方法に従い製造される。] をシリンジにより滴下し、混合物を - 7 8 °C で 2 時間攪拌した。塩化アンモニウム (NH₄Cl) の飽和水溶液 (2 5 ml) を加えることによって混合物をクエンチした。室温まで暖めて、混合物を酢酸エチル (4 0 ml) で希釈し、分液ポートに移し、NH₄Cl 飽和水溶液 (2 × 4 0 ml) 、 NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 4 0 ml) およびブライン (4 0 ml) で洗浄した。有機層を (Mg

S O₄上で)乾燥し、溶剤を減圧下で除去した。生成する粗製のオイルをシリカゲル(25g)のクロマトグラフィーにかけ、5:1ヘキサン類/酢酸エチル100mlで溶離し、続いて、4:1ヘキサン類/酢酸エチル400mlで溶離した。これは、0.36g(50%)の標題化合物を与えた。

TLC:(4:1ヘキサン類/酢酸エチル)R_f:0.3。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (m,

7H), 6.92 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.85 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 4.67 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.49 (t, 1H, J=

9.6 Hz), 4.06 (m, 3H), 2.89 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

10

1.37 (s, 9H).

キノリン-3-カルボン酸をキノキサリン-2-カルボン酸で置き換え、メチルアミンをアンモニアガスで置き換えた以外は、実施例1の方法AおよびBのそれらと類似した処理法によって、方法Hの生成物を標題化合物へと転化した。

実施例 6

キノキサリン-2-カルボン酸 [1(S)-ベンジル-4(S)-カルバモイル-2(S)-ヒドロキシ-4-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ブチル]-アミド; および

キノキサリン-2-カルボン酸 [1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-2(S)-ヒドロキシ-4-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ブチル]-アミド

20

方法 I

{1(S)-[4(S)-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2(S)-イル]-2-フェニル-エチル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル

ジイソプロピルアミン(0.90ml, 6.88mmol)のTHF(10ml)0 溶液に、n-ブチルリチウム(2.5Mのヘキサン液2.7ml, 6.71mmol)の溶液を加えた。溶液を15分間攪拌し、ついで、-78 まで冷却した。これに、{1(S)-[5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2(S)-イル]-2-フェニル-エチル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル(実施例2の方法Cにおけるようにして製造される1.0g, 3.27mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下し、反応物をさらに30分間攪拌した。これに、適当なケトン、例えば、シクロヘキサノン(0.37ml, 3.60mmol)を加え、溶液を周囲温度まで暖めた。重炭酸化されたNaHCO₃の飽和水溶液を加えることによって、反応をクエンチし、混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム(MgSO₄)上で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけると、67%の全体収率で、{1(S)-[4(S)-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2(S)-イル]-2-フェニル-エチル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル(0.687g)および{1(S)-[4(R)-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2(S)-イル]-2-フェニル-エチル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル(0.269g)の分離可能なジアステレオマー混合物を与えた。

30

40

キノリン-3-カルボン酸をキノキサリン-2-カルボン酸で置き換え、メチルアミンをアンモニアガスで置き換えた以外は、実施例1の方法Aおよび方法Bのそれら類似した処理法によって、方法Iからの生成物は、標題化合物へと転化された。

実施例 7

フルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(S)-カルバモイル-4-シクロヘキシル-2(S)-ヒドロキシ-ブチル)-アミド; および、フルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-4-シクロヘキシル-2(S)-ヒドロキシ-ブチル)-アミド

方法 J

50

{ 1 (S) - [4 (S) - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例 5 の方法 I からの標題化合物 (1 . 3 8 g , 3 . 4 2 mmol) のベンゼン (4 0 ml) 溶液に、(メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキシド内部塩 (Burgess 試薬) (1 . 3 0 g , 5 . 4 7 mmol) を加え、溶液を暖めて、2 時間還流した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、ブライン飽和水溶液で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、粗製の脱離生成物を与えた。これを 5 : 1 テトラヒドロフラン / メタノール (THF / MeOH) (3 0 ml) に直接溶解し、パラジウム担持カーボン (Pd / C) (1 g) を入れたパールフラスコに移した。混合物を 3 5 psi で 1 . 5 時間水素化し、ついで、Cellite のパッドを介して濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけると、6 2 % の全体収率で、{ 1 (S) - [4 (S) - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル (0 . 5 3 g) および { 1 (S) - [4 (R) - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 (S) - イル] - 2 - フェニル - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル (0 . 2 9 g) の分離可能なジアステレオマー混合物として、標題化合物を生成した。

10

キノリン - 3 - カルボン酸をキノキサリン - 2 - カルボン酸で置き換え、メチルアミンをアンモニアガスで置き換えた以外は、実施例 1 の方法 A および方法 B のそれらと類似した

20

実施例 8 ~ 3 1 2

適当な場合、正確な R² アルデヒド、R³ 基 (例えば、アリリックハライド、アルキルトリフレート、ケトン等)、R¹ カルボン酸、または、適当な場合、R⁴ および R⁵ アミンを代替し、上記した方法に従い、表 1 の化合物を製造した。

表 1

実施例 : 8

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 - (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () :

30

L R M S : 4 5 5

実施例 : 9

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 - (6 - クロロ - 1 - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . ()

L R M S :

実施例 : 1 0

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 (2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - イソブチル - 6 - メチル - (4 R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 1 5 5 - 1 5 7

40

L R M S : 4 1 4

実施例 : 1 1

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - s e c - ブチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () 69 - 71

L R M S : 4 1 5

実施例 : 1 2

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () :

50

L R M S : 4 5 2

実施例 : 1 3

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミ
ド

M . P . () :

L R M S : 453

実施例 : 1 4

化合物名 : N - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル -
4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - 5 - フェニル - ニコチンアミド

10

M . P . () : 115 - 119

L R M S :

実施例 : 1 5

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 -
メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () 162 - 163

L R M S :

実施例 : 16

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 4 (R) -
ジメチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプト - 6 - エニル) - ア
ミド

20

M . P . () :

L R M S : 467

実施例 : 17

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 - (S) - ヒ
ドロキシ - 6 - メチル - 4 - (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 171 - 175

L R M S : 453 , 436

実施例 : 18

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 6 - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

30

M . P . ()

L R M S : 455 . 437

実施例 : 1 9

化合物名 : イソキノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M , P . () : 180 - 182

L R M S : 454

実施例 : 20

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - シクロヘキ
シルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

40

M , P . () : 186 - 188

L R M S : 440 , 478 , 423

実施例 : 2 1

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシル
メチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . S . () : 170 . 5 - 172 . 5

L R M S : 494

実施例 : 22

化合物名キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロ

50

キシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 454

実施例 : 23

化合物名 : キノキサリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M , S . () : 200 - 201 . 5

L R M S : 454

実施例 : 24

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒド 10
ロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 199 - 200 . 5

L R M S : 488

実施例 : 25

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 109 - 110 . 5

L R M S : 489

実施例 : 26

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - プチルカルバモイ 20
ル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 142 - 144

L R M S : 490 , 417

実施例 : 27

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロプチルカル
バモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 148 - 150

L R M S : 488 , 417

実施例 : 28

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ベンジルカルバモ 30
イル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 158 - 162

L R M S : 524 , 417

実施例 : 29

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロプロピルカ
ルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 174 - 179

L R M S : 474

実施例 : 30

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - 40
メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 190 - 192 . 5

L R M S : 448

実施例 : 31

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - エチルカルバモイ
ル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 175 - 176

L R M S : 462

実施例 : 32

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - 50

メチル - 4 (R) - プロピルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 476

実施例 : 33 :

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R)
- (2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル) - 6 - メチル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 158 - 162

L R M S : 478

実施例 : 34

化合物名 : キノリン - 4 (R) - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ 10
- 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 185 - 186 . 5

L R M S : 449

実施例 : 35

化合物名 : イソキノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ -
6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 200 - 201

L R M S : 448

実施例 : 36

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 20
6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 166 - 167

L R M S : 449

実施例 : 37

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メ
チルカルバモイル - ヘプチル) - 5 - ブロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 184 . 5 - 185 . 5

L R M S : 478

実施例 : 38

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 (R) - ヒド 30
ロキシ - 6 - メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 454

実施例 : 39

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル
) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } -
アミド

M . P . () : 196 - 197

L R M S : 554

実施例 : 40

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 { 1 (S) - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) -
2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミ
ド

M . P . () : 178 - 179

L R M S : 555

実施例 : 41

化合物名 : イソキノリン - 1 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ -
6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 178 - 179

L R M S : 448

40

50

実施例：42

化合物名：キノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 -
メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 189 - 192

L R M S : 448

実施例：43

化合物名：キノリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 -
メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 165 - 167

L R M S : 448

10

実施例：44

化合物名：キノリン - 3 - カルボン酸 { 2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - ヒドロ
キシ - ベンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 220 . 5 - 225 . 5

L R M S : 464

実施例：45

化合物名：キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 -
メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 160 - 161 . 5

L R M S : 449

20

実施例：46

化合物名：ナフタレン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6
- メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 218 - 220

L R M S : 447

実施例：47

化合物名：キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキセ - 1 - ニル
- 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) アミド

M . P . () : 172 - 174

L R M S : 486

30

実施例：48

化合物名：キノリン - 3 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6
- メチル - 4 (R) - (3 - メチル - プチルカルバモイル) - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 153 - 154

L R M S : 504

実施例：49

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ -
6 - メチル - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプチル } - アミド

M . P . () : 157 - 163

L R M S : 449

40

実施例：50

化合物名：トリフルオロメタンスルホン酸 4 - (3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 5
(R) - メチルカルバモイル - 2 (S) - [(キノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] -
オクチル } - フェニルエステル

M . P . () : 168 - 170

L R M S : 596

実施例：51

化合物名：トリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - { 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル -
5 (R) - メチルカルバモイル - 2 (S) - [(キノキサリン - 2 - カルボニル - アミノ
] - オクチル } - フェニルエステル

50

M . P . () :

L R M S : 597

実施例 : 52

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 185 - 187

L R M S : 468

実施例 : 53

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

10

M . P . () : 132 - 134

L R M S : 489 , 471

実施例 : 54

化合物名 : イソキノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 150 . 5 - 151 . 5

L R M S : 488

実施例 : 55

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

20

M . P . () : 199 - 200 . 5

L R M S : 518

実施例 : 56

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - プロブ - 2 - イルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 472

実施例 : 57

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

30

M . P . () :

L R M S : 456 , 438 , 423

実施例 : 58

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 176 - 177

L R M S : 478

実施例 : 59

化合物名 : イソキノリン - 3 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

40

M . P . () : 205 - 207

L R M S : 494

実施例 : 60

化合物名 : 5 - プロモ - N - (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - ニコチンアミド

M . P . () : 173 . 5 - 175

L R M S : 444

実施例 : 61

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - メ

50

トキシ - ベンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド
M . P . () :

L R M S : 479

実施例 : 62

化合物名 : イソキノリン - 4 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 220 . 5 - 224

L R M S : 494

実施例 : 63

化合物名 : キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 120 - 122

L R M S : 488

実施例 : 64

化合物名 : イソキノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 177 - 180

L R M S : 488

実施例 ; 65

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 170 - 172

L R M S : 465

実施例 : 66

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (5 - シクロヘキシル - 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 496

実施例 : 67

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 212 . 5 - 213 . 5

L R M S : 482

実施例 : 68

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 483

実施例 : 69

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド

M . P . () : 173 . 5 - 175

L R M S : 468 , 450

実施例 : 70

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 78 - 80

10

20

30

40

50

L R M S : 470

実施例 : 71

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド

M . P . () : 198 - 201

L R M S : 522

実施例 : 72

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド

10

M . P . () :

L R M S : 523

実施例 : 73

化合物名 : キノリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 522

実施例 : 74

20

化合物名 : ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 181 - 183

L R M S : 437

実施例 : 75

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド

M . P . () : 195 - 196

L R M S : 466 , 432

実施例 : 76

30

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 188 - 190

L R M S : 462

実施例 : 77

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 188 - 189

L R M S : 490

実施例 : 78

40

化合物名 : 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 142 . 5 - 144 . 5

L R M S : 452

実施例 : 79

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 147 - 149

L R M S : 463

50

実施例：80

化合物名：キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 -
メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 156 - 158

L R M S : 462

実施例：81

化合物名：イソキノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ -
7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 199 - 202

L R M S : 462

10

実施例：82

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル)
- 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - ア
ミド

M . P . () :

L R M S : 517 , 483

実施例：83

化合物名：ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒ
ドロキシ - 6 - メチル - (4 R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 179 - 181

L R M S : 453

20

実施例：84

化合物名：2 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒド
ロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 255 - 226 . 5

L R M S : 462

実施例：85

化合物名：6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S)
- ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 211 - 214

L R M S : 508

30

実施例：86

化合物名：6 , 7 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S)
- ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 187 - 189

L R M S : 484 , 466

実施例：87

化合物名：1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) -
ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 136 - 140

L R M S : 437

40

実施例：88

化合物名：5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒド
ロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 171 . 5 - 172 . 5

L R M S : 413

実施例 89

化合物名：キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S)
- ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 184 - 186

50

L R M S : 466

実施例 : 90

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () : 153 - 156

L R M S : 467

実施例 : 91

化合物名 : 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 245 - 247

L R M S : 470

実施例 : 92

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 194 - 194 . 5

L R M S : 449 , 432

実施例 : 93

化合物名 : 2 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 175 - 181

L R M S : 478

実施例 : 94

化合物名 : 5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 114 - 117

L R M S : 505

実施例 : 95

化合物名 : ベンゾチアゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 86 - 89

L R M S : 454

実施例 : 96

化合物名 : 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 179 - 182

L R M S : 484

実施例 : 97

化合物名 : 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 156 - 161

L R M S : 502 , 484

実施例 : 98

化合物名 : 5 , 8 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 197 - 199

L R M S : 476

実施例 : 99

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - プチルカルバ

10

20

30

40

50

モイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 103 - 106

L R M S : 505

実施例 : 100

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 [1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 516

実施例 : 101

化合物名 : 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド 10

M . P . () : 169 . 5 - 172 . 5

L R M S : 466

実施例 : 102

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 176 - 178

L R M S : 474

実施例 : 103 20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 120 - 122

L R M S : 475

実施例 : 104

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 194 - 198

L R M S : 504

実施例 : 105 30

化合物名 : 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 143 - 146

L R M S : 478

実施例 : 106

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル) - アミド

M . P . () : 217 - 219

L R M S : 461 , 444 40

実施例 : 107

化合物名 : 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 154 . 5 - 156

L R M S : 452 , 349

実施例 : 108

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド 50

M . P . () : 95 - 98

L R M S : 491 , 473

実施例 : 109

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド

M . P . () : 95 - 98

L R M S : 506 , 488

実施例 : 110

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - (4 R) - エチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド 10

M . P . () : 129 - 133

L R M S : 478

実施例 : 111

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - プロピルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 125 - 130

L R M S : 492

実施例 : 112

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロプロピルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド 20

M . P . () : 168 - 169

L R M S : 490 , 472

実施例 : 113

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - シクロブチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 148 - 150

L R M S : 504 , 486

実施例 : 114

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (4 - ジフルオロメトキシ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド 30

M . P . () : 151 - 154

L R M S : 530

実施例 : 115

化合物名 : 4 - { 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 5 (R) - メチルカルバモイル - 2 (S) - [(キノキサリン - 2 - カルボニル) - アミノ] - オクチル } - 安息香酸メチルエステル

M . P . () : 87 - 95

L R M S : 508

実施例 : 116

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 379

実施例 : 117

化合物名 : 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 206 - 207

40

50

L R M S : 516 , 498

実施例 : 118

化合物名 : 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 205 - 206

L R M S : 502 , 485

実施例 : 119

化合物名 : 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 198 - 200

L R M S : 498

実施例 : 120

化合物名 : 6 , 8 - ジフルオロキノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 188 - 190

L R M S : 484 , 457

実施例 : 121

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - プチルカルバモイル - 5 - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル) - アミド

M . P . () : 102 - 104

L R M S : 517 , 499

実施例 : 122

化合物名 : 6 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 74 - 76

L R M S :

実施例 : 123

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド

M . P . () : 145 . 5 - 146 . 5

L R M S : 477

実施例 : 124

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 8 - メチル - ノニル) - アミド

M . P . () : 163 - 165

L R M S : 463

実施例 : 125

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ビフェニル - 4 - イルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 123 - 125

L R M S : 539 , 521 , 508

実施例 : 126

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 168 - 170

L R M S : 447 , 430

実施例 : 127

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - ヘプチル) - アミド

M . P . () : 121 - 123

10

20

30

40

50

L R M S :

実施例 : 128

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 , 7 - ジメチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 77 - 79

L R M S : 463 , 446

実施例 : 129

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 , 7 - ジメチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 195 - 199

L R M S : 477 , 459

実施例 : 130

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 168 - 172

L R M S : 469 , 452

実施例 : 131

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 205 - 206

L R M S : 508

実施例 : 132

キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 5 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ペンチル] - アミド

M . P . () : 170 - 172

L R M S : 525 , 507

実施例 : 133

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

M . P . () : 174 - 176

L R M S : 511 , 493

実施例 : 134

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド

M . P . () : 158 . 5 - 159 . 5

L R M S : 481 , 463

実施例 : 135

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 191 - 191 . 5

L R M S : 467 , 449

実施例 : 136

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 65 - 68

L R M S : 461 , 443

実施例 : 137

化合物名 : 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル -

10

20

30

40

50

2 (S) - ヒドロキシ - 7 (S) - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド

M . P . () : 158 - 161

L R M S : 541 , 523

実施例 : 138

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 (S) - メチル - ノニル) - アミド

M . P . () : 185 - 187

L R M S : 446

実施例 ; 139

10

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 148 - 150

L R M S : 482 , 463

実施例 : 140

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 184 - 186

L R M S : 467 , 449

実施例 : 141

20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノニル) - アミド

M . P . () : 137 - 139 . 5

L R M S : 478

実施例 : 142

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ジメチルカルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 68 - 70

L R M S :

実施例 : 143

30

化合物名 : 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 175(分解)

L R M S : 518 , 500

実施例 : 144

化合物名 : 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 198 - 201

L R M S : 498 , 480

実施例 : 145

40

化合物名 : 8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル) - アミド

M . P . () : 179 - 183

L R M S : 480 , 462

実施例 : 146

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ノン - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 130 - 132

L R M S : 462 , 448

実施例 : 147

50

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ノン - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 154 - 155

L R M S : 448 , 430

実施例 : 148

化合物名：7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 188 - 190

L R M S : 485 , 467

実施例 : 149

化合物名：8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 192 - 196

L R M S : 466 , 449

実施例 : 150

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ノニル) - アミド

M . P . () : 188 . 5 - 189 . 5

L R M S ; 450

実施例 : 151

化合物名：2 (S) - (2 (S) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 (S) - [(キノキサリン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ブチル } - N 1 , N 4 - ジメチル - コハク酸アミド

M . P . () : 178 - 180

L R M S :

実施例 : 152

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - エチルカルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 105 - 108

L R M S : 496

実施例 : 153

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ブチルカルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 110 - 112

L R M S : 523 , 505

実施例 : 154

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクチル] - アミド

M . P . () : 145 - 147

L R M S : 499

実施例 : 155

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 206 - 207

L R M S : 536 , 518

実施例 : 156

化合物名：7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

10

20

30

40

50

M . P . () : 187 - 189

L R M S : 571

実施例 : 157

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - フェネチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 223 - 225

L R M S : 478

実施例 : 158

化合物名 : 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド 10

M . P . () : 208 - 210

L R M S : 463 , 445

実施例 : 159

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 1 (S) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 520

実施例 : 160 20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - オクチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 551

実施例 : 161

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 (R) - イル) - ペンチル] - アミド

M . P . () : 212 - 214 30

L R M S : 477 , 459

実施例 : 162

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - オクチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 536

実施例 : 163

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (モルホリン - 4 - カルボニル) - オクチル] - アミド 40

M . P . () :

L R M S : 537

実施例 : 164

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 3 (2 - カルバモイル - インダン - 2 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

M . P . () : 90 - 100

L R M S : 481 , 464

実施例 : 165

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 50

4 (R) - メチルカルバモイル - 7 - フェニル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 212 - 216 (分解)

L R M S :

実施例 : 166

化合物名 : キノリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 163 . 5 - 165

L R M S : 466 , 449

実施例 : 167

化合物名 : 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド 10

M . P . () : 175 - 178

L R M S : 456

実施例 : 168

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 222 - 223

L R M S : 461 , 444

実施例 : 169 20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 178 - 180

L R M S : 461 , 444

実施例 : 170

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 229 - 232

L R M S : 447

実施例 : 171 30

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 - カルバモイル - 4 (S) - シクロペンチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 126 - 128

L R M S : 447

実施例 : 172

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 - (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 200 - 202

L R M S : 466 , 449

実施例 : 173 40

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 181 - 183

L R M S : 476

実施例 : 174

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (2 (S) - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 184 - 187

L R M S : 466 , 448

実施例 : 175 50

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M . P . () : 213 - 215

L R M S : 466

実施例 : 176

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (4 - イソプロピル - シクロヘキシル) - ブチル〕 - アミド

M . P . () :

L R M S : 502

実施例 : 177

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 454 , 436

実施例 : 178

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チアゾール - 4 - イルメチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 195 - 196

実施例 : 179

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチル - シクロヘキシル) - ブチル〕 - アミド

M . P . () : 188 - 190

L R M S : 516

実施例 : 180

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - インダン - 2 - イル - ブチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 495

実施例 : 181

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘプチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 216 - 217

L R M S : 474 , 457

実施例 : 182

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - プロピル - オクチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 477

実施例 : 183

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - プロピル - オクト - 5 - エニル) - アミド

M . P . () :

L R M S :

実施例 : 184

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () :

L R M S :

10

20

30

40

50

実施例：185

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) -
ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 467 , 449

実施例：186

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) -
ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 467 , 449

10

実施例：187

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - クロロ - 2 (S) -
ヒドロキシ - 4 (S) - メチルカルバモイル - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 160 - 162

L R M S : 467 , 449

実施例：188

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 6 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 203 - 204 . 5

L R M S :

20

実施例：189

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル
- 6 - シクロプロピル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル) - アミド

M . P . () : 171 - 174

L R M S : 447 , 429

実施例：190

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - シクロプロピル - 2
(S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘキシル) - アミド

M . P . () : 146 - 148

L R M S : 461 , 443

30

実施例：191

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイ
ル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - (4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - ア
ミド

M . P . () : 218 - 220

L R M S : 475 , 457

実施例：192

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイ
ル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - インダン - 2 - イル - ブチル) - アミド

M . P . () : 190 - 191

L R M S : 495 , 477

40

実施例：193

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイ
ル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ペンチル]
- アミド

M . P . () : 184 - 187

L R M S : 553 , 536

実施例：194

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイ
ル - 5 (4 - フルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

50

M . P . () : 164 - 166

L R M S : 487 , 470

実施例 : 195

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 165 - 166

L R M S : 436

実施例 : 196

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプト - 6 - エニル) - アミド

10

M . P . () : 158 - 160

L R M S : 436

実施例 : 197

化合物名 : 3 - ヒドロキシ - キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R)
- カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - ア
ミド

M . P . () : 185 - 189

L R M S : 483 , 465

実施例 198

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - ベンジルカル
バモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

20

M . P . () : 183 - 184

L R M S :

実施例 : 199

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S)
- ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - カルバモイ
ル] - オクチル } - アミド

M . P . () : 188 - 191

L R M S :

実施例 : 200

30

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 8 , 8 - トリフルオロ -
2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - 7 - トリフルオロメチル - オク
チル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 571 , 553

実施例 : 201

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 8 , 8 - トリフルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - オクチル)
- アミド

M . P . () : 187 - 193

40

L R M S : 553

実施例 : 202

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R)
- メチルカルバモイル - 1 (S) - (4 - メチルカルバモイル - ベンジル) - オクチル
] - アミド

M . P . () : 170 - 173

L R M S : 502

実施例 : 203

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイ
ル - 5 - エチル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘプチル) - アミド

50

M . P . () : 215 - 218

L R M S : 448 , 431

実施例 : 204

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 151 - 154

L R M S :

実施例 : 205

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルカルバモイル - オクチル) - アミド 10

M . P . () : 155 - 156

L R M S : 572

実施例 : 206

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - (3 , 4 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 162 - 164

L R M S : 617

実施例 : 207

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - ヘキシル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 420

実施例 : 208

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - オクト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 172 - 175

L R M S : 450

実施例 : 209

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 7 - クロロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メチルカルバモイル - オクト - 6 - エニル) - アミド

M . P . () : 108 - 111

L R M S : 463

実施例 : 210

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 4 - (3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 221 - 222

L R M S : 489 , 471

実施例 : 211

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - オクチル } - アミド

M . P . () : 138 - 140

L R M S : 557 , 540

実施例 : 212

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] 50

- 7 - メチル - オクチル} - アミド

M . P . () : 138 - 140

L R M S : 587 , 569

実施例 : 213

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - オクチル } - アミド

M . P . () : 174 - 175

L R M S : 563 , 545

実施例 : 214

10

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - フェノキシ - ヘキシル) - アミド

M . P . () : 194 . 5 - 196 . 5

L R M S : 482

実施例 : 215

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - イソプロポキシ - ヘキシル) - アミド

M . P . () : 113 - 118 (混合)

L R M S : 448

実施例 : 216

20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - エチルカルバモイル] - オクチル) - アミド

M . P . () : 207 - 210

L R M S : 650

実施例 : 217

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(ピリジン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - オクチル } - アミド

M . P . () : 100 - 104

L R M S : 558

実施例 : 218

30

化合物名 ; キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - (2 - エチルスルファニル - エチルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 78 - 79

L R M S : 555 , 537

実施例 : 219

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 48 - 50

L R M S : 507

実施例 : 220

40

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド

M . P . () : 154 - 155

L R M S : 572

実施例 : 221

50

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド

M . P . () : 78 - 80

L R M S : 572

実施例 : 222

化合物名：キノキサリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 190 - 192

L R M S : 467

10

実施例 : 223

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 6 - t - ブトキシ - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル) - アミド

M . P . () : 184 - 189

L R M S : 479 , 461

実施例 : 224

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [2 - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エチルカルバモイル } - オクチル } - アミド

M . P . () : 100 - 105

20

L R M S : 574

実施例 : 225

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - チオピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 140 - 150

L R M S : 511 , 494

実施例 : 226

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - [2 - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル] - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () :

30

L R M S : 640 , 622

実施例 : 227

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (2 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 135

L R M S : 587 , 569

実施例 : 228

40

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 587 , 569

実施例 : 229

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (2 - チオフエン - 2 - イル - エチルカルバモイル) - オクチル] - アミド

M . P . () : 152 - 154

50

L R M S : 577

実施例 : 230

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル] - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () : 107 - 108

L R M S : 610

実施例 : 231

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 (R) - [2 - (4 - アミノ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド

10

M . P . () :

L R M S : 586

実施例 : 232

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () : 109 - 112

L R M S : 631 , 613

実施例 : 233

20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () :

L R M S : 631 , 613

実施例 : 234

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 (R) - [(フラン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () : 155 . 5 - 156 . 5

30

L R M S : 547

実施例 : 235

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - [2 - (2 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル } - アミド

M . P . () :

L R M S : 631 , 613

実施例 : 236

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (4 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド

40

M . P . () : 114 - 115

L R M S : 587 , 569

実施例 : 237

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 6 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ヘキシル } - アミド

M . P . () : 150 - 152

L R M S : 505 , 487

実施例 : 238

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 4 (R) - [(1 H - ベンゾイミダゾール -

50

2 - イルメチル) - カルバモイル} - 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル} - アミド

M . P . () :

L R M S : 596

実施例 : 239

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - (2 (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジノン - 1 - カルボニル) - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 217 - 219

L R M S : 551 , 533

10

実施例 : 240

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 { 1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - [(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - オクチル } - アミド

M . P . () : 111 - 115

L R M S : 551 , 533

実施例 : 241

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 176 - 179

L R M S : 497 , 478

20

実施例 : 242

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - (2 , 3 - ジメトキシ - ベンジルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 99 - 101

L R M S :

実施例 : 243

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 187 - 189

L R M S : 477 , 379

30

実施例 : 244

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (2 , 6 - ジメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 195 - 198

L R M S : 491

40

実施例 : 245

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - ベンジル] - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M . P . () : 225 - 227

L R M S : 485 , 467

実施例 : 246

化合物名 : 7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : > 220

50

L R M S : 502 , 485

実施例 : 247

化合物名 : N - 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S)
- ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド

M . P . () : > 220

L R M S : 484 , 466

実施例 : 248

化合物名 : ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 190 - 192

L R M S : 455 , 438

実施例 : 249

化合物名 : シンノリン - 4 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル -
7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 198 - 199 . 5

L R M S : 469 , 451

実施例 : 250

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2
(S) - ヒドロキシ - 1 (S) - (4 - ヨード - ベンジル) - 7 - メチル - オクチル] -
アミド

M . P . () : 185 . 5 - 187 . 5

L R M S : 593 , 576

実施例 : 251

化合物名 : ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7
- フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 211 - 212

L R M S : 417 , 319

実施例 : 252

化合物名 : 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル -
4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル)
- アミド

M . P . () : 195 - 197

L R M S : 520 , 503

実施例 : 253

化合物名 : キノキサリン - 6 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 170 - 173

L R M S : 466 , 449

実施例 : 254

化合物名 : イソキノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル
- 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 194 - 197

L R M S : 466 , 448

実施例 : 255

化合物名 : 2 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カ
ルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 213 - 216

L R M S : 496 , 479

実施例 : 256

化合物名 : 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) -

10

20

30

40

50

カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド
M . P . () : 168 - 169

L R M S : 456 , 438

実施例 : 257

化合物名 : ベンゾチアゾール - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 152 . 5 - 155

L R M S : 472 , 455

実施例 : 258

化合物名 : 5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド 10

M . P . () : 194 - 197

L R M S : 431

実施例 : 259

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 3 - イル - ペンチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 470 , 453

実施例 : 260

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド 20

M . P . () : 210 - 211

L R M S : 477 , 459

実施例 : 261

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 231

L R M S : 460 , 443

実施例 : 262

化合物名 : キノリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 208 - 210

L R M S : 460 , 443

実施例 : 263

化合物名 : フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - アミド

M . P . () : 238 - 240

L R M S : 478 , 461

実施例 : 264

化合物名 : N - (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - 5 , 6 - ジクロロ - ニコチンアミド

M . P . () : 174 - 177

L R M S : 461

実施例 : 265

化合物名 : N - (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 255 - 256

L R M S : 475 , 458

実施例 : 266

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - フェニル - オクチル) - アミド

M . P . () : 159 - 160 . 5

L R M S : 453

実施例 : 267

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 2 - イル - ペンチル) - アミド

M . P . () :

L R M S : 470 , 453

実施例 : 268

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - ブチル] - アミド

M . P . () : 206 - 207

L R M S : 482

実施例 : 269

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) ブチル] - アミド

M . P . () : 123 - 125

L R M S : 495 , 379

実施例 : 270

化合物名：1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 189 . 5 - 191

L R M S : 484 , 467

実施例 : 271

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 165 - 166

L R M S :

実施例 : 272

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - メトキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () :

L R M S :

実施例 : 273

化合物名：7 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 233 - 235

L R M S :

実施例 : 274

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

M . P . () : 182 - 185

L R M S :

実施例 : 275

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - o - トリル - ペンチル) - アミド

10

20

30

40

50

M . P . () : 168 - 171

L R M S :

実施例 : 276

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 190 - 192

L R M S :

実施例 : 277

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - ブチル] - アミド 10

M . P . () : 192 - 195

L R M S : 463 , 446

実施例 : 278

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 230 - 233

L R M S : 490

実施例 : 279 20

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

M . P . () : 199 - 201

L R M S :

実施例 : 280

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

M . P . () : 171 - 173

L R M S :

実施例 : 281 30

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 110 - 112

L R M S : 477

実施例 : 282

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロペンチル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 187 - 188

L R M S : 476 40

実施例 : 283

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 114 - 116

L R M S : 506

実施例 : 284

化合物名 : N - (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - 5 - プロモ - ニコチンアミド

M . P . () :

50

L R M S : 494 , 496

実施例 : 285

化合物名 : 8 - フルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 206 - 209

L R M S :

実施例 : 286

化合物名 : 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1] ピリンジン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 182 - 186

L R M S :

実施例 : 287

化合物名 : キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 203 - 206

L R M S :

実施例 : 288

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 234 - 236

L R M S : 504

実施例 : 289

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () :

L R M S : 520

実施例 : 290

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 189 - 191

L R M S : 491

実施例 : 291

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 118 - 119

L R M S : 506

実施例 : 292

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

M . P . () : 176 - 179

L R M S :

実施例 : 293

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - m - トリル - ペンチル) - アミド

M . P . () : 178 - 179

10

20

30

40

50

L R M S :

実施例 : 294

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - イソブチルカルバモイル - ブチル) - アミド

M . P . () : 146 - 148

L R M S :

実施例 : 295

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 206 - 207

L R M S : 528

実施例 : 296

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (9 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 9 - イル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 268 - 269

L R M S : 516

実施例 : 297

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - (2 - ヒドロキシ - アアマンタン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド

M . P . () : 133 - 134

L R M S : 544

実施例 : 298

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - (9 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド

M . P . () : 130 - 132

L R M S : 532

実施例 : 299

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド

M . P . () : 147 - 148

L R M S :

実施例 : 300

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 227 - 228

L R M S : 519

実施例 : 301

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 115 - 117

L R M S : 533

実施例 : 302

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド

10

20

30

40

50

M . P . () :

L R M S : 500 , 483

実施例 : 303

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 (S) - (4 - エチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 246 - 248

L R M S : 504

実施例 : 304

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド 10

M . P . () : 210 - 211

L R M S : 505

実施例 : 305

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 (S) - ヒドロキシカルバモイル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 118 - 123

L R M S : 520

20

実施例 : 306

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル] - アミド

M . P . () : 207 . 5 - 208 . 5

L R M S :

実施例 : 307

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - ブチル] - アミド 30

M . P . () : 130 - 131

L R M S : 572

実施例 : 308

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 2 (S) - ヒドロキシ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - ブチル] - アミド

M . P . () : 250 - 252

L R M S : 545

実施例 : 309

化合物名 : キノキサリン - 3 - カルボン酸 1 (S) - シクロヘキシルメチル - 2 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 (R) - メチルカルバモイル - ヘプチル] - アミド 40

M . P . () : 94 - 98

L R M S : 454

実施例 : 310

化合物名 : キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 (R) - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - オクチル] - アミド

M . P . () : 174 - 175 . 5

L R M S : 522

実施例 : 311

50

化合物名：N - (1 (S) - ベンジル - 4 (S) - カルバモイル - 4 - シクロヘキシル - 2 (S) - ヒドロキシ - ブチル) - 5 - ブロモ - ニコチンアミド

M . P . () : 218 - 220

L R M S : 470

実施例 : 312

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 (R) - ヒドラジノカルボニル - 2 (S) - ヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

M . P . () : 147 - 149

L R M S : 482 , 467

実施例 3 1 3

キノキサリン - 2 - カルボン酸 1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチルオクチル) - アミド

実施例 2 方法 C よりラクトン (1 0 0 mg , 0 . 2 7 mmol) に、ニートのトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えた。生成する溶液を 1 時間攪拌し、トリフルオロ酢酸を減圧で除去した。残る残渣を塩化メチレン (1 0 ml) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 ml , 1 . 0 7 mmol) で溶媒和した。キノキサリルクロライド (5 8 mg , 0 . 3 mmol) を固体として加え、混合物を 1 8 時間攪拌した。混合物を分液ロートに移し、クエン酸 (2 × 1 0 ml) 、 N a H C O ₃ (1 0 ml) およびブライン (1 0 ml) で洗浄した。有機層を (M g S O ₄ 上で) 乾燥し、溶剤を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、生成する残渣をシリカゲル (1 0 g) 上でクロマトグラフィーにかけ、2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶離すると、9 9 mg のキノキサリンアミドを与えた。この物質をメタノールで溶媒和し、アンモニアガスを 5 分間バブルさせた。生成する溶液を 1 6 時間攪拌し、溶剤を減圧で除去した。残る残渣を (塩化メチレン / メタノール / ヘキサン から) 再結晶すると、標題化合物 (9 0 mg , 7 2 %) を与えた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): d 9.38 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J=4.4, 2.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J=4.4, 2.5 Hz), 7.93 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.17 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.09 (1H, t, J=7.3 Hz), 4.30 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.03-2.98 (2H, m), 2.47 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.07 (6H, s).

実施例 3 1 4 ~ 3 4 4

適当な場合、正確な R² アルデヒド、R³ 基、R¹ カルボン酸、または、適当な場合、R⁴ および R⁵ アミンを置換して、上記した方法に従い、表 2 の化合物を製造した。

表 2

実施例番号 : 314

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M P : 153 - 155

L R M S : 483 , 465 , 448

実施例番号 : 315

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M P : 162 - 163

L R M S : 500 , 483 , 466

実施例番号 : 316

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] - アミド

M P : 161 - 163

L R M S : 499 , 481 , 464

実施例番号 : 317

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

MP : 108 - 111

LRMS : 497, 464

実施例番号 : 318

化合物名：7, 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

MP : 171 - 173

LRMS : 501, 484

10

実施例番号 : 319

化合物名：6, 7, 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

MP : 185 - 188

LRMS : 519, 502

実施例番号 : 320

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

20

MP : 98 - 100

LRMS : 517

実施例番号 : 321

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル) - アミド

MP : 108 - 110

LRMS : 482, 464, 447

実施例番号 : 322

化合物名：7, 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - エチルカルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

30

MP :

LRMS : 507, 484, 447

実施例番号 : 323

化合物名：N - (1 (S) - ベンジル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - 4 - トリフルオロメチル - ニコチンアミド

MP : 131 - 135

LRMS : 482, 464, 447

実施例番号 : 324

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 - クロロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

40

MP :

LRMS :

実施例番号 : 325

化合物名：7, 8 - ジフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

MP : 174 - 177

LRMS : 518

実施例番号 : 326

50

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M P : 130 - 131

L R M S 499

実施例番号 : 327

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - チオフェン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド

M P : 158 - 159

L R M S : 471, 453, 436

10

実施例番号 : 328

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M P : 147 - 148

L R M S : 483

実施例番号 : 329

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔1 (S) - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M P : 150 - 153

L R M S : 517, 499, 466

20

実施例番号 : 330

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M P : 110 - 120

L R M S : 501, 483, 466

実施例番号 : 331

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 1 - イルメチル - オクチル) - アミド

M P : 155 - 158

L R M S : 515, 497, 480

30

実施例番号 : 332

化合物名：6, 7, 8 - トリフルオロ - キノリン - 3 - カルボン酸〔4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル〕 - アミド

M P : 183 - 185

L R M S : 536, 518

実施例番号 : 333

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (4 (R) - カルバモイル - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド

M P : 104 - 106

L R M S : 515, 497

40

実施例番号 : 334

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 4 (R) - ヒドロキシカルバモイル - 7 - メチル - 1 (S) - ナフタレン - 2 - イルメチル - オクチル) - アミド

M P : 98 - 100

L R M S : 498, 480

実施例番号 : 335

50

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 (S) - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル - 4 (R) - カルバモイル - 2 (S) , 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル) - アミド

MP : 163 - 164

LRMS : 521、503、486

実施例番号 : 336

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP : 190 . 5 - 191 . 5

LRMS :

10

実施例番号 : 337

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

実施例番号 : 338

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

20

実施例番号 : 339

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

実施例番号 : 340

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

30

実施例番号 : 341

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 5 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

実施例番号 : 342

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

40

実施例番号 : 343

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 , 6 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - ヘプチル) - アミド

MP :

LRMS :

実施例番号 : 344

化合物名：キノキサリン - 2 - カルボン酸 [1 - ベンジル - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - ペンチル] - アミド

MP :

LRMS :

50

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K	31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K	31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
C 0 7 D	209/42 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D 209/42
C 0 7 D	213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D	215/54 (2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D	217/26 (2006.01)	C 0 7 D 215/54
C 0 7 D	221/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/26
C 0 7 D	221/12 (2006.01)	C 0 7 D 221/04
C 0 7 D	235/24 (2006.01)	C 0 7 D 221/12
C 0 7 D	237/28 (2006.01)	C 0 7 D 235/24
C 0 7 D	241/24 (2006.01)	C 0 7 D 237/28
C 0 7 D	241/44 (2006.01)	C 0 7 D 241/24
C 0 7 D	277/68 (2006.01)	C 0 7 D 241/44
C 0 7 D	307/85 (2006.01)	C 0 7 D 277/68
C 0 7 D	333/70 (2006.01)	C 0 7 D 307/85
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D 333/70
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D	521/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
		C 0 7 D 521/00

(74)代理人 100075236

弁理士 栗田 忠彦

(72)発明者 ブラウン, マシュー・フランク

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 7 9, ポウキャタック, グリーンヘヴン・ロード 6 6

(72)発明者 カス, ジョン・チャールズ

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 8 5, ウォーターフォード, ショア・ロード 2 5 2

(72)発明者 ポス, クリストファー・スタンリー

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 5, ゲールズ・フェリー, ハーミテージ・ドライブ 1 0

合議体

審判長 原 健司

審判官 原田 隆興

審判官 岩瀬 真紀子

- (56)参考文献 特開昭61-122296号公報(JP,A)
特開平1-250345号公報(JP,A)
特開平2-300199号公報(JP,A)
特表平7-500577号公報(JP,A)
特表平7-504417号公報(JP,A)
国際公開第95/07269号パンフレット(WO,A1)
特表2002-502839号公報(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07C237/22
A61K 31/343
A61K 31/381
A61K 31/404
A61K 31/4184
A61K 31/428
A61K 31/44
A61K 31/455
A61K 31/47
A61K 31/498
A61K 31/502
A61P 1/00
A61P 3/10
A61P 17/00
A61P 29/00
A61P 37/02
A61P 43/00
C07D209/42
C07D213/81
C07D213/82
C07D215/54
C07D217/26
C07D221/04
C07D221/12
C07D235/24
C07D237/28
C07D241/24
C07D241/44
C07D277/68
C07D307/85
C07D333/70
C07D401/12
C07D403/12
C07D405/12
C07D409/12
C07D417/12
C07D471/04
C07D521/00