

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3571342号

(P3571342)

(45) 発行日 平成16年9月29日(2004.9.29)

(24) 登録日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 471/04

C O 7 D 471/04 1 O 5 E

A 6 1 K 31/435

A 6 1 K 31/435

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00

C O 7 C 233/52

C O 7 C 233/52

C O 7 D 215/22

C O 7 D 215/22

請求項の数 7 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-504559
 (86) (22) 出願日 平成6年6月17日(1994.6.17)
 (65) 公表番号 特表平9-500628
 (43) 公表日 平成9年1月21日(1997.1.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1994/006909
 (87) 国際公開番号 WO1995/002598
 (87) 国際公開日 平成7年1月26日(1995.1.26)
 審査請求日 平成13年5月22日(2001.5.22)
 (31) 優先権主張番号 08/092,014
 (32) 優先日 平成5年7月15日(1993.7.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 ミネソタ マイニング アンド マニユ
 アクチャリング カンパニー
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-
 3427, セント ポール, ポスト オフ
 イス ボックス 33427, スリーエム
 センター (番地なし)

(74) 代理人

弁理士 石田 敬

(74) 代理人

弁理士 吉田 維夫

(74) 代理人

弁理士 西山 雅也

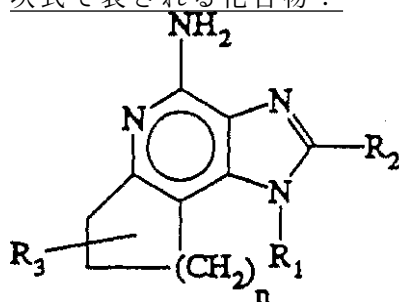
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合シクロアルキルイミダゾピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式で表される化合物：



(上式中、

n は1,2または3であり、

R₁ は水素；1～10個の炭素原子の直鎖または枝分れ鎖アルキルおよび1～10個の炭素原子の置換された直鎖または枝分れ鎖アルキル（ここで置換基は3～6個の炭素原子のシクロアルキルである）；1～6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；ただしそのようなアルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシアルキルは、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を持たず；ベンジル；（フェニル）エチル；およびフェニルから成る群より選択され、

R₂ は水素；1～8個の炭素原子の直鎖または枝分れ鎖アルキル；1～6個の炭素原子のヒド

ロキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル、フェニル、アルキル成分が1～4個の炭素原子のモルホリノアルキル；およびC（R_S）（R_T）（X）（ここでR_SとR_Tは独立的に水素および1～4個の炭素原子のアルキルから成る群より選択され、そしてXは1～4個の炭素原子のアルコキシおよびアルコキシ成分が1～4の炭素原子数であり、そしてアルキル成分が1～4の炭素原子数であるアルコキシアルキルから成る群より選択される）から成る群より選択され、そして

R₃が水素である）。

【請求項2】

nが2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁が2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、n-ブチル、シクロヘキシルメチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシプロピルおよび（フェニル）エチルから成る群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₂がメチル、エチル、1-メチルエチル、2-メチルプロピル、ヒドロキシメチル、モルホリノメチル、メトキシメチルまたはエトキシメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

次の化合物：

- 6,7,8,9-テトラヒドロ-1,2-ジ（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 7,8-ジヒドロ-2-メチル-1-（2-メチルプロピル）-1H,6H-イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、
 4-アミノ-1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ- α ， α -ジメチルシクロヘプタ〔b〕イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-1-エタノール、
 1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-1-（2-メチルプロピル）シクロヘプタ〔b〕イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、
 4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ- α ， α -ジメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-エタノール、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メトキシメチル-1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-プロパノール、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-（2-フェニルエチル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 1-シクロヘキシルメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-（1-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 1-ブチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 7,8-ジヒドロ-1-（2-メチルプロピル）-1H,6H-イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、
 1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-（2-メチルプロピル）シクロヘプタ〔b〕イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、
 4-アミノ-1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ- α ， α ,2-トリメチルシクロヘプタ〔b〕イ

10

20

30

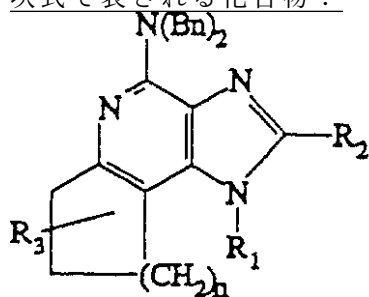
40

50

ミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-1-エタノール、
 4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ- α , α ,2-トリメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕
 キノリン-1-エタノール、
 2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-
 c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-(1-メチルプロピル)-1
 H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 4-アミノ-2-エトキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ- α , α -ジメチル-1H-イ
 ミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-エタノール、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチル-1H-イミ
 10
 ダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-
 c〕キノリン-2-メタノール、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-モルホリノメチル-1H-イ
 ミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-
 アミン、および
 6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン
 から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

次式で表される化合物：



(上式中、

Bnは水添分解可能なアミノ置換基を表し；

nは1,2または3であり、

R₁は水素；1～10個の炭素原子の直鎖または枝分れ鎖アルキルおよび1～10個の炭素原子の置換された直鎖または枝分れ鎖アルキル（ここで置換基は3～6個の炭素原子のシクロアルキルである）；1～6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；ただしそのようなアルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシアルキル基は、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を持たず；ベンジル；（フェニル）エチル；およびフェニルから成る群より選択され、

R₂は水素；1～8個の炭素原子の直鎖または枝分れ鎖アルキル；ベンジル；（フェニル）エチル、フェニル；および-C（R₅）（R_T）（X）（ここでR₅とR_Tは独立的に水素、1～4個の炭素原子のアルキルおよびフェニルから成る群より選択され、そしてXは1～4個の炭素原子のアルコキシおよびアルコキシ成分が1～4個の炭素原子数であり、そしてアルキル成分が1～4個の炭素原子数であるアルコキシアルキルから成る群より選択される）から成る群より選択され、そして
 R₃が水素である）。

【請求項7】

治療的有効量の請求項1に記載の化合物と医薬上許容される賦形剤とを含んで成る、インターフェロン（ α ）生合成を誘導する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

発明の分野

本発明は、イミダゾピリジン化合物およびそれらの調製の際の中間体に関する。別の観点によれば、本発明は免疫調節化合物および抗ウイルス性化合物に関する。

関連技術の記載

幾つかの1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミンとそれらの調製方法は既知であり、例えば米国特許第4,689,338号、同第5,037,985号および同第5,175,296号、EP-A90.301766.3、PCT/US91/06682、PCT/US92/01305およびPCT/US92/07226 (Gerster) 並びに米国特許第4,988,815号 (Andre他) 中に開示されている。そのような化合物は抗ウイルス活性を有すると言われており、それらのうちの幾つかはインターフェロンのようなサイトカインの生合成を誘導すると言われている。

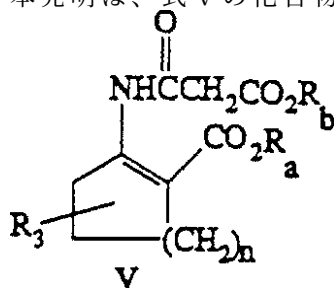
10

抗ウイルス活性または免疫調節活性を有する更なる化合物が、抗ウイルス療法や免疫調節療法の分野を進歩させるかもしれない。

発明の要約

本発明は、免疫調節剤として活性である6,7-プロピレン-、ブチレン-またはペンチレン-橋かけイミダゾピリジン-4-アミンを提供する。

本発明は、式Vの化合物も提供する：

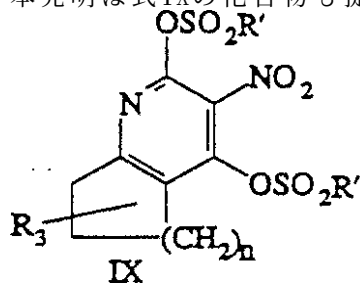


20

(上式中、nは1,2または3であり、R₃は水素、フルオロ、クロロ、1～約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキル、および1～約4個の炭素原子と少なくとも1個のフッ素もしくは塩素原子を含む直鎖または枝分れ鎖フルオロもしくはクロロアルキルから成る群より選択され、R_aは随伴のエステル基を活性メチレン化合物から生じるアニオンによる求核攻撃を受けやすくする基であり、そしてR_bは随伴のエステル基を加水分解しやすくする基である)。

30

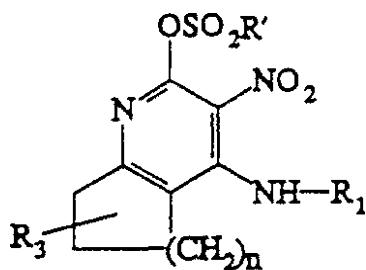
本発明は式IXの化合物も提供する：



[上式中、nとR₃は上記に定義した通りであり、そしてR'はアルキル (例えば低級アルキル、例えばメチル)、ペルフルオロアルキル (例えばペルフルオロ (低級) アルキル、例えばトリフルオロメチル)、フェニル、フェニルアルキル (例えばフェニル (低級) アルキル、例えば4-メチルフェニル)、アルキルフェニル (例えば (低級) アルキルフェニル、例えばメチルフェニル)、またはハロフェニル (例えば4-ブロモフェニル) である]。

40

本発明は式Xの化合物も提供する：

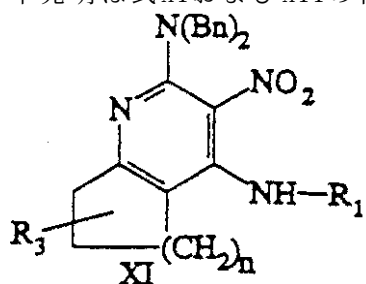


X

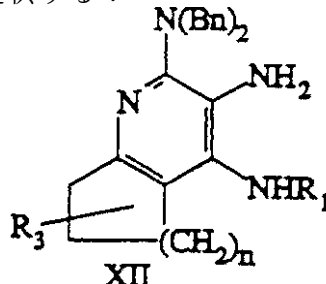
〔上式中、 n 、 R_3 および R' は上記に定義した通りであり、そして R_1 は水素;3、4または5個の炭素原子を含む環状アルキル;1~約10個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルおよび1~約10個の炭素原子を含む置換された直鎖または枝分れ鎖アルキルであって、ここで置換基は3~約6個の炭素原子を含むシクロアルキルおよび1~約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルにより置換された3~約6個の炭素原子を含むシクロアルキルから成る群より選択され;1~約10個の炭素原子と1個もしくは複数のフッ素または塩素原子を含むフルオロまたはクロロアルキル;2~約10個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルケニルおよび2~約10個の炭素原子を含む置換された直鎖または枝分れ鎖アルケニルであって、ここで置換基は3~約6個の炭素原子を含むシクロアルキルおよび1~約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルにより置換された3~約6個の炭素原子を含むシクロアルキルから成る群より選択され;1~約6個の炭素原子を含むヒドロキシアリル;アルコキシ成分が1~約4個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が1~約6個の炭素原子を含むアルコキシアリル;アシルオキシ成分が2~約4個の炭素原子を含むアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシでありそしてアルキル成分が1~約6個の炭素原子を含むアシルオキシアリルであって、ただしそのようなアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリルまたはアシルオキシアリル基は、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を持たず;ベンジル;(フェニル)エチル;およびフェニルであって、ただし前記ベンジル、(フェニル)エチルまたはフェニル置換基は、場合により1~約4個の炭素原子を含むアルキル、1~約4個の炭素原子を含むアルコキシおよびハロゲンから成る群より独立的に選択された1個または2個の成分によりベンゼン環上で置換されることがあり、ただし前記ベンゼン環が2個の前記成分により置換される時、該成分は合わせて多くて6個の炭素原子を含み;並びに $-CHR_xR_y$

(ここで、 R_y は水素または炭素-炭素結合であって、 R_y が水素である時、 R_x が1~約4個の炭素原子を含むアルコキシ、1~約4個の炭素原子を含むヒドロキシアリル、2~約10個の炭素原子を含む1-アルキニル、テトラヒドロピラニル、アルコキシ成分が1~約4個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が1~約4個の炭素原子を含むアルコキシアリル、2-、3-または4-ピリジルであることを前提とし、更に R_y が炭素-炭素結合である時、 R_y と R_x が一緒になって、場合によりヒドロキシおよび1~約4個の炭素原子を含むヒドロキシアリルから成る群より独立的に選択された1個または複数の置換基により置換されることがあるテトラヒドロフラン基を形成することも前提とする)

本発明は式XIおよびXIIの化合物も提供する:



XI



XII

10

20

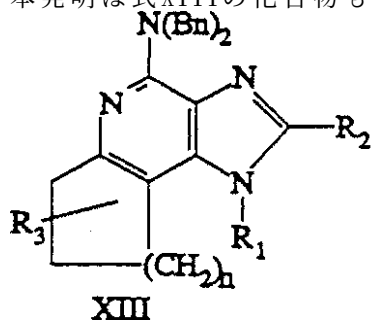
30

40

50

(上式中、 n , R_1 および R_3 は上記に定義した通りであり、そして Bn は水添分解可能なアミノ置換基を表す)。

本発明は式 XIII の化合物も提供する：



10

〔上式中、 n , R_1 , R_3 および Bn は上記に定義した通りであり、そして R_2 は水素; 1~約 8 個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキル; 1~約 6 個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖ヒドロキシアルキル; ベンジル、(フェニル)エチルおよびフェニルであって、前記ベンジル、(フェニル)エチルまたはフェニル置換基は場合によりメチル、メトキシおよびハロゲンから成る群より選択された 1 成分によりベンゼン環上で置換されることがあり; および $-C(R_S)(R_T)(X)$

(前記 R_S と R_T は独立的に水素、1~約 4 個の炭素原子を含むアルキル、フェニル、および置換されたフェニルであって置換基が 1~約 4 個の炭素原子を含むアルキル、1~約 4 個の炭素原子を含むアルコキシおよびハロゲンから成る群より選択される置換されたフェニル、から成る群より選択され;

20

そして X は 1~約 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、アルコキシ成分が 1~約 4 個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が 1~約 4 個の炭素原子を含むアルコキシアルキル、1~約 4 個の炭素原子を含むハロアルキル、アルキル基が 1~約 4 個の炭素原子を含むアルキルアミド、アミノ、置換されたアミノであって置換基が 1~約 4 個の炭素原子を含むアルキルまたはヒドロキシアルキルである置換されたアミノ、アジド、1~約 4 個の炭素原子を含むアルキルチオ、およびアルキル成分が 1~約 4 個の炭素原子を含むモルホリノアルキルから成る群より選択される)

から成る群より選択される〕。

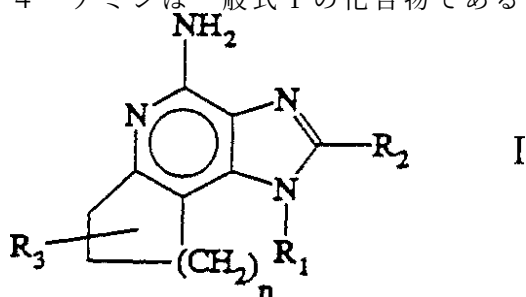
本発明は、治療的有效量の 6,7-プロピレン-、ブチレン-またはペンチレン-橋かけイミダゾピリジン-4-アミンと医薬上許容される賦形剤とを含んで成る医薬組成物も提供する。

30

本発明は、動物においてインターフェロン生合成を誘導する方法であって、前記インターフェロン生合成を誘導するのに有効な量の 6,7-プロピレン-、ブチレン-またはペンチレン-橋かけイミダゾピリジン-4-アミンを前記動物に投与することを含んで成る方法も提供する。

発明の詳細な説明

本発明の 6,7-プロピレン-、ブチレン-またはペンチレン-橋かけイミダゾピリジン-4-アミンは一般式 I の化合物である：



40

式 I 中、 n は 1, 2 または 3 である。 R_1 , R_2 および R_3 は独立的に選択され、そして該化合物の免疫調節活性を破壊しないような任意の置換基であることができる (ヒト細胞におけるインターフェロン (α) 誘導に関連して下記実施例に詳述される試験方法によって免疫調節

50

活性を測定した時)。適当な置換基は、薬剤溶解性、親油性／疎水性、イオン化といった因子、および膜を通る薬剤輸送に影響を及ぼす他の因子を十分考慮して当業者により選択することができる。

模範的な R_1 置換基としては、水素;3、4または5個の炭素原子を含む環状アルキル;1～約10個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルおよび1～約10個の炭素原子を含む置換された直鎖または枝分れ鎖アルキルであって、ここで置換基は3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルおよび1～約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルにより置換された3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルから成る群より選択され;1～約10個の炭素原子と1個もしくは複数個のフッ素または塩素原子を含むフルオロまたはクロロアルキル;2～約10個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルケニルおよび2～約10個の炭素原子を含む置換された直鎖または枝分れ鎖アルケニルであって、ここで置換基は3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルおよび1～約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルにより置換された3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルから成る群より選択され;1～約6個の炭素原子を含むヒドロキシアルキル;アルコキシ成分が1～約4個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が1～約6個の炭素原子を含むアルコキシアルキル;アシルオキシ成分が2～約4個の炭素原子を含むアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシでありそしてアルキル成分が1～約6個の炭素原子を含むアシルオキシアルキルであって、ただしそのようなアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアシルオキシアルキル基は、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を持たず;ベンジル(フェニル)エチル;およびフェニルであって、ただし前記ベンジル、(フェニル)エチルまたはフェニル置換基は、場合により1～約4個の炭素原子を含むアルキル、1～約4個の炭素原子を含むアルコキシおよびハロゲンから成る群より独立的に選択された1個または2個の成分によりベンゼン環上で置換されることがあり、ただし前記ベンゼン環が2個の前記成分により置換される時、該成分は合わせて多くて6個の炭素原子を含み;

並びに $-CHR_xR_y$

(ここで、 R_y は水素または炭素-炭素結合であって、 R_y が水素である時、 R_x が1～約4個の炭素原子を含むアルコキシ、1～約4個の炭素原子を含むヒドロキシアルコキシ、2～約10個の炭素原子を含む1-アルキニル、テトラヒドロピラニル、アルコキシ成分が1～約4個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が1～約4個の炭素原子を含むアルコキシアルキル、2-、3-または4-ピリジルであることを前提とし、更に R_y が炭素-炭素結合である時、 R_y と R_x が一緒になって、場合によりヒドロキシおよび1～約4個の炭素原子を含むヒドロキシアルキルから成る群より独立的に選択された1個または複数個の置換基により置換されることがあるテトラヒドロフラニル基を形成することも前提とする)

が挙げられる。

好ましい R_1 置換基としては、1～約10個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキル;1～約10個の炭素原子を含む置換された直鎖または枝分れ鎖アルキルであって、置換基が3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルおよび1～約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキルにより置換された3～約6個の炭素原子を含むシクロアルキルから成る群より選択される、置換された直鎖または枝分れ鎖アルキル;1～約6個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖ヒドロキシアルキル;ただし前記アルキル、置換されたアルキルまたはヒドロキシアルキル基は、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を持たず;フェニル;およびフェニルエチルが挙げられる。

R_1 は最も好ましくは、上記に定義したようなアルキル、(フェニル)エチルまたはヒドロキシアルキルである。 R_1 が上記に定義したようなアルキルである時、好ましい R_1 置換基としては2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、 n -ブチルおよびシクロヘキシルメチルが挙げられる。 R_1 が上記に定義したようなヒドロキシアルキルである時、好ましい R_1 置換基としては2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルおよび3-ヒドロキシプロピルが挙げられる。

模範的な R_2 置換基としては、水素;1～約8個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキ

10

20

30

40

50

ル;1～約6個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖ヒドロキシアシルキル;ベンジル、(フェニル)エチルおよびフェニルであって、前記ベンジル、(フェニル)エチルまたはフェニル置換基は場合によりメチル、メトキシおよびハロゲンから成る群より選択された1成分によりベンゼン環上で置換されることがあり;および
 $-C(R_S)(R_T)(X)$

(前記 R_S と R_T は独立的に水素、1～約4個の炭素原子を含むアルキル、フェニル、および置換されたフェニルであって置換基が1～約4個の炭素原子を含むアルキル、1～約4個の炭素原子を含むアルコキシおよびハロゲンから成る群より選択される置換されたフェニル、から成る群より選択され;

X は1～約4個の炭素原子を含むアルコキシ、アルコキシ成分が1～約4個の炭素原子を含みそしてアルキル成分が1～約4個の炭素原子を含むアルコキシアシルキル、1～約4個の炭素原子を含むハロアルキル、アルキル基が1～約4個の炭素原子を含むアルキルアミド、アミノ、置換されたアミノであって置換基が1～約4個の炭素原子を含むアルキルまたはヒドロキシアシルキルである置換されたアミノ、アジド、1～約4個の炭素原子を含むアルキルチオ、およびアルキル成分が1～約4個の炭素原子を含むモルホリノアルキルから成る群より選択される)が挙げられる。

R_2 は最も好ましくは水素、上記に定義したようなアルキル、ヒドロキシアシルキル、モルホリノアルキルまたはアルコキシアシルキルである。 R_2 がアルキルである時、好ましくはメチル、エチル、1-メチルエチルまたは2-メチルプロピルである。 R_2 がヒドロキシアシルキルである時、好ましくはヒドロキシメチルである。 R_2 がモルホリノアルキルである時、好ましくはモルホリノメチルである。 R_2 がアルコキシアシルキルである時、それは好ましくはメトキシメチルまたはエトキシメチルである。

模範的な R_3 置換基としては、水素、フルオロ、クロロ、1～約4個の炭素原子を含む直鎖または枝分れ鎖アルキル、および1～約4個の炭素原子と少なくとも1個のフッ素もしくは塩素原子を含む直鎖または枝分れ鎖フルオロもしくはクロロアルキルが挙げられる。 R_3 は好ましくは水素である。

本発明の好ましい化合物としては次のものが挙げられる:

- 6,7,8,9-テトラヒドロ-1,2-ジ(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、
- 6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、
- 7,8-ジヒドロ-2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H,6H-イミダゾ[4,5-d]ピリジン-4-アミン、
- 4-アミノ- α , α -ジメチル-1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロヘプタ[b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン-1-エタノール、
- 1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-1-(2-メチルプロピル)シクロヘプタ[b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン-4-アミン、
- 4-アミノ- α , α -ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール、
- 6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メトキシメチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、
- 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、
- 4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-プロパノール、
- 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、
- 6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン、

1-シクロヘキシルメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(1-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、

1-ブチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、
7,8-ジヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H,6H-イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、

1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-(2-メチルプロピル)シクロヘプタ〔b〕イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-4-アミン、

4-アミノ-1,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ- α , α ,2-トリメチルシクロヘプタ〔b〕イミダゾ〔4,5-d〕ピリジン-1-エタノール、 10

4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ- α , α ,2-トリメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-エタノール、

2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-(1-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、

4-アミノ- α , α -ジメチル-2-エトキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-エタノール、

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、 20

4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-2-メタノール、

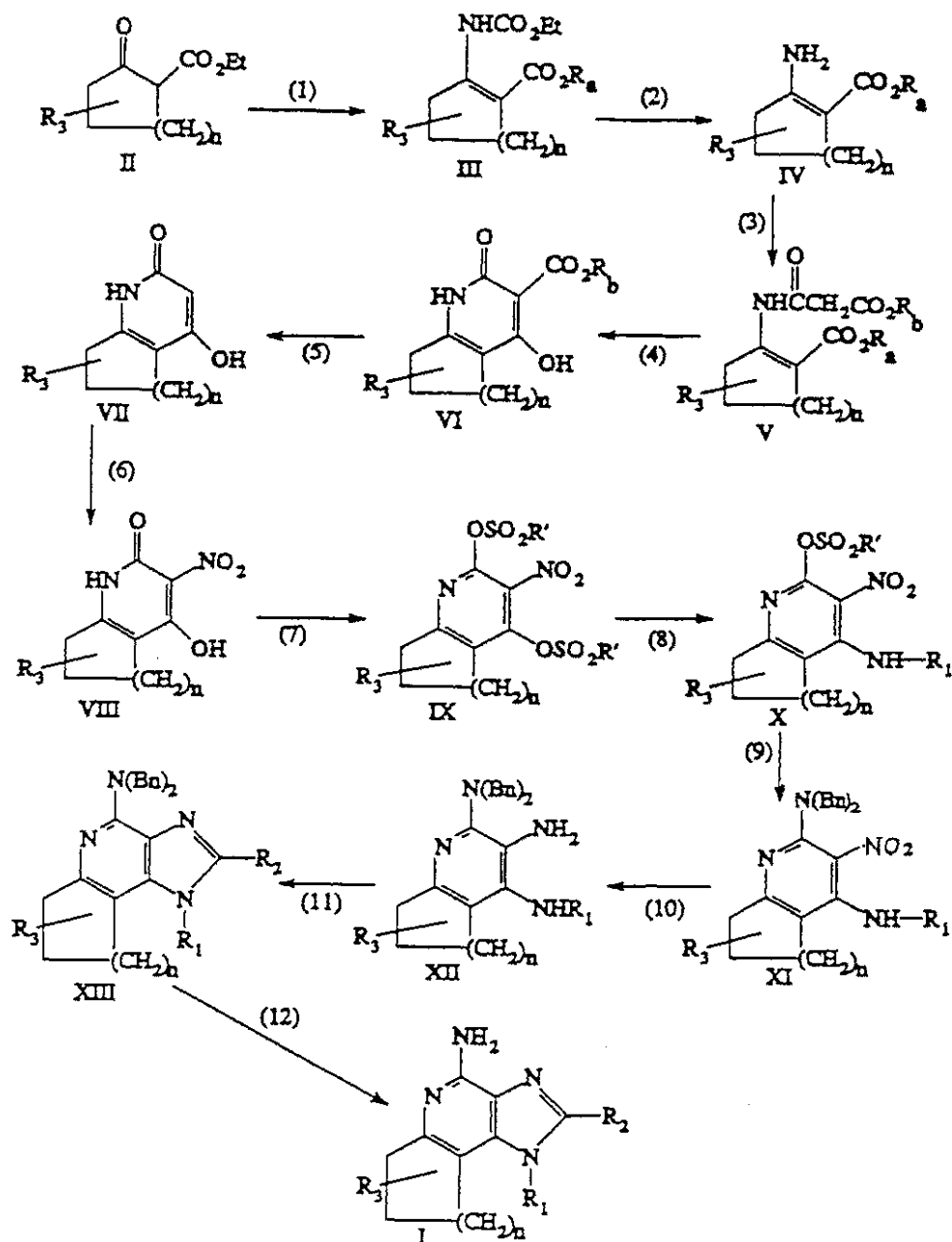
6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-モルホリノメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、および

6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン。

本発明の化合物は反応スキーム I に従って調製することができる。ここで n , R_1 , R_2 および R_3 は上記に定義した通りである。反応スキーム I は、 R_1 , R_2 および R_3 が上記に挙げた好ましい置換基から選択される化合物の調製に特に適する。 30

反応スキーム



反応スキーム中の式IIの環状 β -ケトエステルは、Dieckman縮合などの常用反応を使って調製することができる。反応スキームIの段階(1)では、酸触媒(例えばp-トルエンスルホン酸)の存在下で加熱しながら、好ましくは水の共沸除去を可能にする溶媒(例えばベンゼン、トルエン)中で、式IIの化合物をウレタンまたは他の適当なカルボキシルアミンエステルと反応させて式IIIの化合物を与える。段階(2)のアルコキシドで触媒されるアルコールシスは、 R_a がエステル基を活性メチレン化合物から生じるアニオンによる求核攻撃を受けやすくする基(例えばアルキル基)である式IVの化合物を与える。幾つかの式IVの化合物は既知であり、例えばJ.Org.Chem.1978,43,1460(Kloek他)およびHelv.Chem.Acta.1945,28,1684(Prelog他)中に開示されている。

段階(3)では、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で且つ適当な溶媒、例えば塩化

10

20

30

40

50

メチレン中でアルキルマロニルクロリドと反応せしめることにより式IVの化合物のアミノ基をアシル化して、 R_b がエステル基を加水分解しやすくする基（例えばアルキル基）である式Vの化合物を与える。幾つかの式Vの化合物は既知であり、例えばJ. Med. Chem. 1975, 18, 726 (Buckle他) 中に開示されている。

段階（4）では、適当な溶媒中でマロニルメチレンプロトンを除去することができる塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下で反応させることにより、式Vの化合物を環化させる。必要であれば、反応液を加熱することができる。幾つかの式VIの化合物は既知であり、例えばJ. Med. Chem. 1975, 18, 726 (Buckle他) 中に開示されている。

段階（5）では、例えば酸触媒（例えばHCl）または塩基触媒（例えば水酸化物）の存在下で加熱することにより、式VIの化合物を加水分解し脱炭酸して式VIIの化合物を与える。幾つかの式VIIの化合物は既知であり、例えばJ. Med. Chem. 1975, 18, 726 (Buckle他) および Helv. Chem. Acta. 1945, 28, 1684 (Prelog他) 中に開示されている。

段階（6）において常用のニトロ化条件下で、例えば硝酸の存在下で好ましくは酢酸のような溶媒中で加熱することにより、式VIIの化合物をニトロ化する。生成物は式VIIIの化合物であり、その幾つかは既知であり、例えばJ. Med. Chem. 1975, 18, 726 (Buckle他) 中に開示されている。

段階（7）では、式VIIIの化合物をスルホン酸ハライドまたは好ましくはスルホン酸無水物と反応させることにより、5,6-プロピレン、ブチレンまたはペンチレン-橋かけ3-ニトロピリジン-2,4-ジスルホン酸エステルを与える。適当なスルホン酸ハライドとしては、アルキルスルホン酸ハライド、例えばメタンスルホン酸クロリドおよびトリフルオロメタンスルホン酸クロリド、並びにアールスルホン酸ハライド、例えばベンゼンスルホン酸クロリド、p-プロモベンゼンスルホン酸クロリドおよびp-トルエンスルホン酸クロリドが挙げられる。適当なスルホン酸無水物としては上述のスルホン酸クロリドに対応するものが挙げられる。特に好ましいスルホン酸無水物はトリフルオロメタンスルホン酸無水物である。反応の副産物として生じるスルホン酸アニオンが比較的求核性が弱く、従ってそれ自体では望ましくない副産物、例えばニトロ基が置換されてしまったものを生成しないという事実を鑑みれば、スルホン酸無水物が好ましい。

反応条件は、好ましくは、まず式VIIIの化合物を好ましくは適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で塩基、好ましくは過剰の第三級アミン塩基（例えばトリアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミン）と混合し、次いでスルホン酸ハライドまたはスルホン酸無水物を添加することを含む。この添加は、好ましくは制御された方式（例えば滴下）で且つ低温（例えば約0℃）で行われる。常法により生成物を単離することができ、または段階（8）に関連して後述するように単離せずに実施することもできる。

反応スキームの段階（8）は、式VIIIの化合物から5,6-プロピレン、ブチレンまたはペンチレンで橋かけされた3-ニトロ-4-（置換）アミノピリジン-2-スルホン酸生成物を提供する。理論上は置換されることができる2つのスルホン酸基の存在にかかわらず、該反応は4位の選択的アミノ化をもたらす。好ましくは溶媒、例えばジクロロメタン中で、過剰の第三級アミン塩基の存在下で式IXの化合物をアミンと反応させる。適当なアミンとしては、アミノ置換基が R_1 により表される式Xの4-置換アミノ化合物を与える第一級アミンが挙げられる。好ましいアミンとしては、好ましい R_1 置換基に関連して上記に列挙した基を含むアミンが挙げられる。

段階（7）から生じる反応混合物に第三級アミンを添加し、低温（例えば0℃）に冷却し、そして制御方式（例えば滴下）で前記アミンを添加することにより、反応を実施することができる。ジクロロメタンのような溶媒中の式IXの化合物と第三級アミン塩基の溶液に前記アミンを添加することにより、反応を実施することもできる。スルホン酸基は比較的容易な脱離基であるので、望ましくない2-アミノ化および2,4-ジアミノ化副生成物の量を減らすために、比較的低温、例えば約0℃で、且つ比較的無極性の溶媒（例えばトルエン）中で反応を行うことができる。反応を完結させるために添加後に反応混合物を加熱することが必要であったりまたは望ましかったりする時がある。生成物は常法により反応混合物から単離することができる。

10

20

30

40

50

段階（９）では、式Xの化合物を水添分解可能なアミンと反応させて式XIの化合物を与える。本明細書中で用いる「水添分解可能なアミン」なる用語は、段階（９）でスルホン酸基を置換するのに十分なほど求核性であり且つ１または複数の置換基を水添分解により除去することができるようなアミンのことを言う。そのようなアミンとしては、アリールメチルアミンおよびジ（アリールメチル）アミン、即ち、１または複数の置換基が互いに同一であるかまたは異なり、そして各置換基に関してアミノ窒素が芳香環から１炭素だけ離れているアミンが挙げられることは当業者に知られている。本明細書中で用いる「水添分解可能なアミノ置換基」なる用語は、段階（９）の反応において水添分解可能なアミンの使用によって獲得する置換基、即ち、１水素原子を欠く水添分解可能なアミンのことを言う。水添分解可能な第一級アミンはあまり好ましくない。というのは、それらの使用は後述の段階（11）での環化にもう１つの選択部位を提供するからである。水添分解可能な第二級アミンが好ましい。適当な水添分解可能な第二級アミンとしては、ジベンジルアミン（即ちジ（フェニルメチル）アミン）およびその置換誘導体、例えばジ〔４－メチル（フェニルメチル）〕アミン、ジ（２－フラニルメチル）アミン等が挙げられる。反応スキームはジベンジルアミンを使う方法を具体的に説明している。しかしながら、本発明の方法は任意の適当な水添分解可能なアミンを使って実施することができる。

段階（９）の反応は、出発物質と水添分解可能なアミンを不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエンまたはキシレン中に入れ、そして水添分解可能なアミンによるスルホン酸基の置換を引き起こすのに十分な温度で且つ十分な時間に渡り加熱することにより、実施することができる。そのような温度および時間は当業者により容易に選択することができる。常法によって反応混合物から生成物を単離することができる。

段階（10）では、式XIの化合物のニトロ基をアミノ基に還元する。そのような還元の方法は当業者に周知である。好ましい方法は、メタノールの存在下での水素化ホウ素ナトリウムとNiClからのNi₂Bのその場生成を伴う。式XIの化合物を還元剤溶液に添加してニトロ基の還元を行う。次いで常法によって生成物を単離することができる。

段階（11）では、式XIIの化合物をカルボン酸またはその等価物と反応させて式XIIIの環式化合物を与える。カルボン酸の適当な等価物としては、酸ハライド、オルトエステルおよびオルト蟻酸エステル、並びに２－置換基がR₂により表される２－置換生成物をもたらす蟻酸以外のカルボン酸、オルトエステル、酸ハライドが挙げられる。反応は溶媒の不在下でまたは好ましくはキシレンやトルエンのような溶媒の存在下で、カルボン酸または等価物の存在下で、反応の副産物として生成するいずれかのアルコールまたは水を排除するのに十分なほど加熱しながら（例えば存在するなら溶媒に依存して約80～150℃で）行われる。

段階（12）では、式XIIIの環式化合物を水添分解して４－アミノ化合物を与える。常用の周知の接触水添条件が適当である。好ましい条件は蟻酸中Pd（OH）₂/Cの存在下で加熱することを含む。

R₁, R₂およびR₃に関連して列挙された官能基のうちの幾つかが試薬と不相溶性であるために、本発明の幾つかの化合物は反応スキームIに従って容易に調製することはできない。しかしながら、そのような化合物は、公知の官能基保護または修飾方法を使って、米国特許第4,988,815号（Andre）中に開示された合成法において基質として式VIIの化合物を使うことにより、または米国特許第4,689,338号、同第5,037,985号および同第5,175,296号、EP-A90.301766.3、PCT/US91/06682、PCT/US92/01305並びにPCT/US92/07226（Gerster）中に開示された合成法の適応により、当業者が調製することができる（これらの各々の関連する開示は参考として本明細書中に組み込まれる）。

式Iの生成化合物は、米国特許第4,689,338号（Gerster）に開示された常用手段により、例えば溶媒の除去と適当な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）または溶媒混合物からの再結晶により、適当な溶媒（例えばメタノール）中に溶解させそして該化合物が不溶性である第二の溶媒を添加して再沈澱させることにより、またはカラムクロマトグラフィーにより、単離することができる。

式Iの化合物はそれ自体免疫調節剤として利用することができ、または医薬上許容される

10

20

30

40

50

酸付加塩、例えば塩酸塩、硫酸二水素塩、リン酸三水素塩、硝酸水素塩、メタンスルホン酸塩もしくは他の医薬上許容される酸の塩の形で利用することができる。式 I の化合物の医薬上許容される酸付加塩は、一般に該化合物を極性溶媒中で等モル量の比較的強力な酸、好ましくは無機酸、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸、または有機酸、例えばメタンスルホン酸と反応させることにより、調製することができる。生成した塩の単離は、そのような塩が不溶性である溶媒、例えばジエチルエーテル、の添加により促進される。

本発明の化合物は、様々な投与経路に合わせて、適当な補助剤、佐剤等と一緒に、医薬上許容される賦形剤、例えば水またはポリエチレングリコール中に製剤することができる。特定の製剤は当業者により容易に選択することができる。局所適用に適する製剤としては、クリーム、軟膏および当業者に公知である同様な製剤〔例えば一般譲渡された同時係属出願第07/845,323号（これは参考として本明細書中に組み込まれる）中に開示されたものと同様な製剤〕が挙げられる。非経口製剤も適当である〔例えばEP-A-90.304812.0（参考として本明細書中に組み込まれる）中に開示されたものと同様な製剤〕。

本発明の医薬組成物は、治療的有效量の橋かけイミダゾピリジン-4-アミンを含んで成る。治療的有效量を構成する量は、特定の化合物、特定の製剤、投与経路、および意図する治療効果に依存するだろう。当業者はそのような要因を十分考えながら治療的有效量を決定することができる。

多数の式 I の化合物を試験して、ヒト細胞においてインターフェロンの生合成を誘導することがわかった。試験方法と結果を下記に記載する。この免疫調節活性の結果として、該化合物は抗ウイルス活性と抗腫瘍活性を発揮する。例えば、式 I の化合物はII型単純ヘルペスウイルスにより引き起こされる哺乳類の感染を抑制するための薬剤として用いることができる。式 I の化合物は経口、局所または腹腔内投与によりヘルペス感染を治療するためにも用いることができる。後述の結果は、本発明の少なくとも幾つかの化合物が別の病気、例えばいぼ、B型肝炎および他のウイルス感染、癌、例えば基底細胞癌、並びに他の腫瘍性疾患を治療するのに有用であるかもしれないことを示唆する。

次の実施例において、特記しない限り、全ての反応を乾燥窒素雰囲気下で攪拌しながら行った。核磁気共鳴分光法により構造を確認した。実施例中に記載される特定の物質およびその量、並びに他の条件および詳細が本発明を過度に制限すると解釈してはならない。

実施例 1

6,7-ジヒドロ-4-〔(2-メチルプロピル)アミノ〕-3-ニトロ-5H-ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

パート A

ベンゼン (100ml) 中に 2-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル (90g, 0.63モル)、ウレタン (63.1g, 0.70モル) および p-トルエンスルホン酸 (1g) を含む溶液を、円筒濾紙中に硫酸ナトリウムの入ったソックスレー抽出装置中で15時間還流させた。反応混合物を水で洗浄し (3×100ml)、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで真空下で蒸発させた。得られた残渣をメタノール：水 (9:1) から再結晶し、白色固体として92.1gの 2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロペンテン-1-カルボン酸エチル、m.p.49-51°Cを得た。

パート B

メタノール中の25重量%ナトリウムメトキシド (91.5ml, 0.40モル) と 2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロペンテン-1-カルボン酸エチル (72g, 0.32モル) を含む溶液を約18時間還流させた。反応の最中にメタノール (200ml) を添加した。反応混合物を周囲温度まで放冷した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した (5×100ml)。エーテル抽出液を合わせ、活性炭で処理し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで蒸発させ、アイボリー色固体として43.8gの 2-アミノ-1-シクロペンテン-1-カルボン酸エチル、m.p.90-92°Cを得た。

パート C

2-アミノ-1-シクロペンテン-1-カルボン酸エチル (43.8g, 0.28モル) をトリエチルアミン (42.9ml, 0.31モル) および塩化メチレン (850ml) と混合し、そして0°Cに冷却

10

20

30

40

50

した。反応混合物にメチルマロニルクロリド (33.4ml, 0.31モル) を滴下添加した。添加後、反応液を 0℃ で約 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (500ml) によりクエンチングし、次いで層を分離した。水層を塩化メチレン (4 × 100ml) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下で蒸発せしめて 56.2g のオイルを得た。このオイルをヘキサン/酢酸エチル (70:30) を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明なオイルとして 46g の 3-オキソ-3-[(2-エトキシカルボニルシクロペンテン-1-イル) アミノ] プロパン酸メチルを得た。

パート D

テトラヒドロフラン (10ml) 中に 3-オキソ-3-[(2-エトキシカルボニルシクロペンテン-1-イル) アミノ] プロパン酸メチル (3.5g, 13.8ミリモル) を含む溶液を、テ
トラヒドロフラン (50ml) 中の水素化ナトリウム (0.83g, 鉱油中の 80% 懸濁液として、27
.6ミリモル) の懸濁液に添加した。反応混合物を 4 時間還流させ、次いで真空下で濃縮し
てテトラヒドロフランを留去した。残渣をメタノール (5ml) と水 (100ml) で希釈し、次
いで 2N 塩酸で酸性にした。生じた沈澱を濾過により単離し、乾燥して、白色固体として 1.
46g の 2,5,6,7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボ
ン酸メチル、m.p. 131-133℃ を得た。

10

パート E

2,5,6,7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボン酸
メチル (10.1g, 48ミリモル) を 3N 塩酸と混合し、還流させながら 48 時間加熱した。反応混
合物を 0℃ に冷却し、2N 水酸化ナトリウムを使って pH を pH4 に調整した。生じた沈澱を濾
過により単離し、乾燥して、ベージュ色固体として 6.5g の 1,5,6,7-テトラヒドロ-4-
ヒドロキシ-2H-ピリジン-2-オン、m.p. > 310℃ を得た。

20

パート F

氷酢酸 (42.2ml) 中の 2,5,6,7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピリジン-2-オ
ンの懸濁液に硝酸 (10.55ml) を添加した。激しい反応が続いて起こるまで反応混合物を
蒸気浴上で手短に加熱した。反応フラスコを氷上に置き、次いで反応混合物に氷 (約 170g
) を加えることにより、反応混合物を急速に冷却した。生じた沈澱を濾過により単離し、
水で洗浄し、次いで乾燥して 4.2g の黄色固体、m.p. 232-234℃ を得た。この物質を追加の
反応実施から得られたものと一緒にし、エタノールから再結晶して、黄色結晶質固体とし
て 11.5g の 1,5,6,7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2H-ピリジン-2-オ
ン、m.p. 239-241℃ を得た。

30

パート G

塩化メチレン (40ml) 中の 1,5,6,7-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2H-
ピリジン-2-オン (1.0g, 5ミリモル) の冷却 (0℃) 懸濁液にトリエチルアミン (1.4ml
) を添加した。生じた溶液を 0℃ で 15 分間攪拌した。シリンジを使ってトリフルオロメ
タンスルホン酸無水物 (1.7ml, 10ミリモル) をゆっくり加えた。次いで反応混合物を 0℃
で 30 分間攪拌した。イソブチルアミン (1.5ml, 15ミリモル) を添加し、反応液を 0℃ で 20
分間攪拌し、次いで室温に 30 分間放置しておいた。反応混合物を水で希釈した後、塩化メ
チレン (3 × 80ml) で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで
加熱せずに真空下で蒸発させて褐色オイルを得た。このオイルを、ヘキサン/酢酸エチル
(80:20) を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、冷蔵した後
に凝固するオイルとして 1.6g の 6,7-ジヒドロ-[4-(2-メチルプロピル) アミノ]-
3-ニトロ-5H-ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。分析: C
₁₃H₁₆F₃N₃O₅S についての計算値: % C 40.73; % H 4.21; % N 10.96; 実測値: % C 4
0.75; % H 4.23; % N 10.90。

40

実施例 2

5,6,7,8,9-ペンタヒドロ-[4-(2-メチルプロピル) アミノ-3-ニトロシクロヘ
プタ [b] ピリジン-2-イル] トリフルオロメタンスルホネート

パート A

実施例 1 パート A の方法を使って、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸メチル (50.5g,

50

0.30モル)をウレタンと反応させ、オイルとして59gの2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロヘプテン-1-カルボン酸メチルを得た。

パート B

実施例 1 パート B の方法を使って、2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロヘプテン-1-カルボン酸メチル (59g, 0.24モル) をナトリウムメトキシドと反応させ、オフホワイト色固体として30gの2-アミノ-1-シクロヘプテン-1-カルボン酸メチルを得た。

パート C

実施例 1 パート C の方法を使って、2-アミノ-1-シクロヘプテン-1-カルボン酸メチル (29.7g, 0.17モル) をメチルマロニルクロリドと反応させて、オイルとして41gの3-オキソ-3-〔(2-エトキシカルボニルシクロヘプテン-1-イル)アミノ〕プロパン酸メチルを得た。

10

パート D

実施例 1 パート D の方法を使って、3-オキソ-3-〔(2-エトキシカルボニルシクロヘプテン-1-イル)アミノ〕プロパン酸メチル (41g, 0.15モル) を環化させ、ベージュ色固体として2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸メチル、m.p. > 255°Cを得た。

パート E

実施例 1 パート E の方法を使って、2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (29.9g, 0.126モル) を加水分解しそして脱炭酸して、オフホワイト色固体として22.7gの1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-オン、m.p. > 270°Cを得た。

20

パート F

実施例 1 パート F の方法を使って、1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-オン (22.7g, 0.126モル) をニトロ化し、黄色固体として21gの1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-オン、m.p. > 264°Cを得た。

パート G

実施例 1 パート G の方法を使って、1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-オン (4.7g, 21ミリモル) をまずトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させ、次いでイソブチルアミンと反応させて、5.4gの5,6,7,8,9-ペンタヒドロ-〔4-(2-メチルプロピル)アミノ-3-ニトロシクロヘプタ [b] ピリジン-2-イル〕トリフルオロメタンスルホネートを得た。

30

実施例 3

5,6,7,8,9-ペンタヒドロ-〔4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ-3-ニトロシクロヘプタ [b] ピリジン-2-イル〕トリフルオロメタンスルホネート

実施例 1 パート G の方法を使って、1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-オン (1.0g, 4.4ミリモル) をまずトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させ、次いで2-アミノ- α , α -ジメチルエタノールと反応させることにより、黄色オイルとして1.5gの所望の生成物を得た。

40

実施例 4

5,6,7,8-テトラヒドロ-〔4-(2-メチルプロピル)アミノ-3-ニトロキノリン-2-イル〕トリフルオロメタンスルホネート

パート A

実施例 1 パート A の方法を使って、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル (201g, 1.18モル) をウレタンと反応させ、白色固体として135gの2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルを得た。

パート B

実施例 1 パート B の方法を使って、2-〔(エトキシカルボニル)アミノ〕-1-シクロ

50

ヘキセン-1-カルボン酸エチル (158g, 0.66モル) をナトリウムメトキシドと反応させ、白色固体として79gの2-アミノ-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸メチルを得た。

パート C

実施例1パートCの方法を使って、2-アミノ-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸のエチルエステルとメチルエステルの混合物 (5g) をメチルマロニルクロリドと反応させ、透明オイルとして6.3gの3-オキソ-3-〔(2-エトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル) アミノ〕プロパン酸メチルと3-オキソ-3-〔(2-メトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル) アミノ〕プロパン酸メチルの混合物を得た。

パート D

実施例1パートCの方法を使って、3-オキソ-3-〔(2-エトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル) アミノ〕プロパン酸メチルと3-オキソ-3-〔(2-メトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル) アミノ〕プロパン酸メチルの混合物 (43.2g, 0.16モル) を環化させ、オフホワイト色固体として35.5gの1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸メチルを得た。

パート E

実施例1パートEの方法を使って、1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸メチルと1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸の混合物 (合計1.92g) を加水分解しそして脱炭酸して、白色固体として1.38gの5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、m.p. > 300°Cを得た。

パート F

実施例1パートFの方法を使って、5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン (1.0g, 6ミリモル) をニトロ化し、黄色固体として0.85gの5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H) -キノリノン、m.p. 240-244°C (分解) を得た。

パート G

実施例1パートGの方法を使って、5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H) -キノリノン (0.50g, 2.4ミリモル) をまずトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させ、次いでイソブチルアミンと反応させて、黄色オイルとして0.73gの〔4-(2-メチルプロピル) アミノ-3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル〕トリフルオロメタンスルホネートを得た。分析: $C_{14}H_{18}F_3N_3O_5S$ についての計算値: % C 42.32; % H 4.57; % N 10.57; 実測値: % C 41.87; % H 4.37; % N 10.34。

実施例 5

5,6,7,8-テトラヒドロ-3-ニトロ-2,4-ビス〔(トリフルオロメチル) スルホニルオキシ〕キノリン

塩化メチレン (200ml) 中に5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H) -キノリノン (4.0g, 19ミリモル) とトリエチルアミン (6.6ml, 47ミリモル) を含む冷却 (0°C) 均質混合物に、シリンジを使ってトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.0ml, 47ミリモル) を添加した。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルの層を通して濾過し、塩化メチレンを用いてゲルを溶出させた。有機相を真空下で蒸発させ、黄色オイルとして8.4gの所望の生成物を得た。

実施例 6

5,6,7,8-テトラヒドロ-4-〔(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ〕-3-ニトロキノリン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

塩化メチレン (180ml) 中の5,6,7,8-テトラヒドロ-3-ニトロ-2,4-ビス〔(トリフルオロメチル) スルホニルオキシ〕キノリン (4.2g, 9.4ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (1.36ml, 9.8ミリモル) を添加した。反応混合物に2-アミノ- α , α -ジメチルエタノール (0.88g, 9.8ミリモル) を加え、これを次いで周囲温度で一晩攪拌した。反応混

10

20

30

40

50

化合物を蒸発させて得られた残渣を、ヘキサン：酢酸エチル（40:60）を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3.8gの所望の生成物を得た。

実施例 7～15

実施例 6 の一般法を使って、5,6,7,8-テトラヒドロ-3-ニトロ-2,4-ビス〔（トリフルオロメチル）スルホニルオキシ〕キノリンを式 R_1NH_2 のアミンと反応させることにより、表 1 に示される式 X（ $n = 2$ ）の中間体を得た。

表 1	
実施例 番号	式 X の中間体 $n = 2, R_1 =$
7	フェニルメチル
8	n-ブチル
9	1, 1-ジメチルエチル
10	1-メチルプロピル
11	シクロヘキシルメチル
12	2-フェニルエチル
13	シクロヘキシル
14	フェニル
15	3-ヒドロキシプロピル

実施例 16

5,6,7,8-テトラヒドロ- N^4 -(2-メチルプロピル)-3-ニトロ- N^2, N^2 -ビス（フェニルメチル）キノリン-2,4-ジアミン 30

5,6,7,8-テトラヒドロ-4-〔（2-メチルプロピル）アミノ〕-3-ニトロキノリン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート（4.0g, 0.01モル）、ジベンジルアミン（1.9 ml, 0.01モル）、トリエチルアミン（1.4 ml, 0.01モル）およびベンゼン（100 ml）を混合し、還流させながら36時間加熱した。ベンゼンを真空下で蒸発させ、残渣をヘキサン：酢酸エチル（70:30）を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、粘稠なオレンジ色オイルとして4.1gの所望の生成物を得た。

実施例 17～29

実施例 16 の一般法を使って、式 X の中間体をジベンジルアミンと反応させることにより、表 2 に示される式 XI の中間体を得た。 40

表 2			
実施例 番号	式Xの中間体 実施例	式X I の中間体	
		n =	R ₁ =
17	1	1	2-メチルプロピル
18	2	3	2-メチルプロピル
19	3	3	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
20	6	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
21	7	2	フェニルメチル
22	8	2	n-ブチル
23	9	2	1, 1-ジメチルエチル
24	10	2	1-メチルプロピル
25	11	2	シクロヘキシルメチル
26	12	2	2-フェニルエチル
27	13	2	シクロヘキシル
28	14	2	フェニル
29	15	2	3-ヒドロキシプロピル

実施例30

N², N², N⁴-トリス（フェニルメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2,3,4-トリアミン

メタノール（300ml）中の塩化ニッケル（II）水和物（1.43g, 6ミリモル）の溶液に水素化ホウ素ナトリウム（0.82g, 22ミリモル）を添加した。この添加はガス発生と共に黒色固体を形成させた。生じた不均質混合物を周囲温度で約30分間攪拌した。塩化メチレン（20ml）中にN², N², N⁴-トリス（フェニルメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-ニトロキノリン-2,4-ジアミン（5.73g, 12ミリモル）を含む溶液を添加し、次いで水素化ホウ素ナトリウム（各添加につき0.38g, 10ミリモル）を5回連続添加した。反応混合物を周囲温度で約15分間攪拌した後、シリカゲルの層を通して濾過した。濾液を蒸発させ、蒸発残渣を最少量の塩化メチレン中に取り、次いでシリカゲルの層の上に載せた。ヘキサン：酢酸エチル（80:20）を用いてシリカゲルを溶出させた。有機相を収集し、次いで蒸発させ、緑色オイルとして5.0gの所望の生成物を得た。

実施例31～43

実施例30の一般法を使って、式XIの中間体を還元することにより、表3に示される式XIIの中間体を得た。

表 3			
実施例 番号	式X I の 中間体 実施例	式X II の中間体	
		n =	R ₁ =
31	16	2	2-メチルプロピル
32	17	1	2-メチルプロピル
33	18	3	2-メチルプロピル
34	19	3	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
35	20	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
36	22	2	n-ブチル
37	23	2	1, 1-ジメチルエチル
38	24	2	1-メチルプロピル
39	25	2	シクロヘキシルメチル
40	26	2	2-フェニルエチル
41	27	2	シクロヘキシル
42	28	2	フェニル
43	29	2	3-ヒドロキシプロピル

実施例 44

N,N-ビス（フェニルメチル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

N²,N²-ビス（フェニルメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴-（2-メチルプロピル）キノリン-2,3,4-トリアミン（1.2g,3ミリモル）を氷酢酸（5ml）に溶かし、還流させながら72時間加熱した。反応混合物を冷却し、水（20ml）で希釈し、2N水酸化ナトリウムで塩基性にし、次いで酢酸エチル（3×50ml）で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで蒸発させて1.2gの黄／緑色フォームを得た。この物質をヘキサン：酢酸エチル（70:30）を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色フォームとして0.83gの所望の生成物を得た。

実施例 45～64

実施例 44 の一般法を使って、式XIIの指摘の中間体を指摘のオルトエステルまたはカルボン酸と反応させることにより、表 4 に示される式XIIIの中間体を調製した。

表 4

実施例 番号	式XIIの 中間体	オルトエステル; カルボン酸	式XIIIの中間体		
			n	R ₁	R ₂
45	32	酢酸	1	2-メチルプロピル	メチル
46	34	蟻酸	3	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	H
47	33	蟻酸	3	2-メチルプロピル	H
48	35	蟻酸	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	H
49	31	メトキシ酢酸	2	2-メチルプロピル	メトキシメチル
50	31	蟻酸	2	2-メチルプロピル	H
51	43	蟻酸	2	3-ヒドロキシプロピル	H
52	42	蟻酸	2	フェニル	H
53	41	蟻酸	2	シクロヘキシル	H
54	40	蟻酸	2	2-フェニルエチル	H

10

20

30

40

表 4

実施例 番号	式XIIの 中間体	オルトエステル； カルボン酸	式XIIIの中間体		
			n	R ₁	R ₂
55	39	蟻酸	2	シクロヘキシルメチル	H
56	38	蟻酸	2	1-メチルプロピル	H
57	36	蟻酸	2	n-ブチル	H
58	30	蟻酸	2	フェニルメチル	H
59	32	蟻酸	1	2-メチルプロピル	H
60	33	オルト酢酸 トリエチル	3	2-メチルプロピル	メチル
61	34	オルト酢酸 トリエチル	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	メチル
62	35	オルト酢酸 トリエチル	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	メチル
63	31	プロピオン酸	2	2-メチルプロピル	エチル

10

20

30

40

表 4				
実施例 番号	式XIIの 中間体	式XIIIの中間体		
		オルトエステル; カルボン酸	n	R ₁ R ₂ H
64	37	オルト酢酸 トリエチル	2	1, 1-ジメチルエチル H

実施例65

N,N-ビス（フェニルメチル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-1,2-ジ（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

アセトニトリル（50ml）中にN²,N²-ビス（フェニルメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴-(2-メチルプロピル)キノリン-2,3,4-トリアミン（2.0g,4.8ミリモル）とイソバレリルクロリド（0.585ml,4.8ミリモル）を含む溶液を周囲温度で約15分間攪拌した。

10

20

30

40

50

p-トルエンスルホン酸 (0.1g) を添加し、反応混合物を還流させながら約24時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空下で濃縮して残渣を与え、それを塩化メチレンと10%水酸化アンモニウムに分配させた。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して0.71gのオイルを得た。このオイルをヘキサン：酢酸エチル (70:30) を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色フォームとして1.6gの所望の生成物を得た。

実施例66

N,N-ビス (フェニルメチル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-2- (1-メチルエチル) -1- (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン

実施例65の一般法を使って、N²,N²-ビス (フェニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴- (2-メチルプロピル) キノリン-2,3,4-トリアミン (0.86g, 2.1ミリモル) をイソブチリルクロリド (0.217ml, 2.1ミリモル) と反応させることにより黄色フォームとして0.67gの所望の生成物を得た。

10

実施例67

N,N-ビス (フェニルメチル) -2-エトキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン

実施例65の一般法を使って、N²,N²-ビス (フェニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) キノリン-2,3,4-トリアミン (2.1g, 4.8ミリモル) をエトキシアセチルクロリドと反応させることにより、0.8gの所望の生成物を得た。

20

実施例68

N,N,2-トリス (フェニルメチル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-1- (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン

実施例65の一般法を使って、N²,N²-ビス (フェニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴- (2-メチルプロピル) キノリン-2,3,4-トリアミン (1.97g, 4.8ミリモル) をフェニルアセチルクロリド (527μl, 5.2ミリモル) と反応させることにより、黄色フォームとして1.3gの所望の生成物を得た。

実施例69

6,7,8,9-テトラヒドロ-1,2-ジ (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン

30

N,N-ビス (フェニルメチル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-1,2-ジ (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン (1.61g, 3.3ミリモル)、炭素上の水酸化パラジウム (0.50g, Pearlman触媒) および蟻酸 (10ml) を混合し、還流させながら20時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、セライトの層を通して濾過し、そして水 (約20ml) で希釈した。生じた混合物を0℃に冷却し、28%水酸化アンモニウムの添加により塩基性にし、次いで塩化メチレン (3×50ml) で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して白色固体を得た。この固体を塩化メチレン：メタノール (90:10) を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として0.65gの所望の生成物を得た。m.p. 160-161℃。分析: C₁₈H₂₈N₄ についての計算値: % C 71.96; % H 9.39; % N 18.65; 実測値: % C 71.66; % H 9.37; % N 18.46。

40

実施例70

6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-1- (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン

N,N-ビス (フェニルメチル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-1- (2-メチルプロピル) -1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン-4-アミン (820mg, 1.87ミリモル)、炭素上の水酸化パラジウム (200mg, Pearlman触媒)、蟻酸アンモニウム (472mg, 7.48ミリモル) およびメタノール (50ml) を混合し、還流させながら48時間加熱した。反応の途中で追加の触媒 (200mg) と蟻酸アンモニウム (472mg) を添加した。反応混合物を周囲温度に冷却し、セライトの層を通して濾過した。濾液を蒸発させて残渣を与え、これを3N塩酸中に溶かした。この溶液を水酸化アンモニウムにより塩基性 (pH9) にし、次いで塩化メ

50

チレン（3×200ml）で抽出した。抽出液を合わせ、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して480mgの白色固体を得た。この固体を酢酸エチルから再結晶して白色固体として260mgの所望の生成物を得た。m.p.170–172°C。分析： $C_{15}H_{22}N_4 + 1/3 H_2O$ についての計算値：%C 68.16;%H 8.64;%N 21.2;実測値：%C 68.47;%H 8.14;%N 21.08。

実施例71～92

実施例69と70の一般法を使って、指摘の式XIIIの中間体を水添分解することにより、表5に示される式Iの生成物を調製した。融点と元素分析を表6に示す。

表 5

実施例 番号	式XⅢの 中間体	式Ⅰの生成物		
		n	R ₁	R ₂
71		1	2-メチルプロピル	メチル
72	46	3	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	H
73	47	3	2-メチルプロピル	H
74	48	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	H
75	49	2	2-メチルプロピル	メトキシメチル
76	50	2	2-メチルプロピル	H
77	51	2	3-ヒドロキシプロピル	H
78	52	2	フェニル	H
79	53	2	シクロヘキシル	H
80	54	2	2-フェニルエチル	H
81	55	2	シクロヘキシルメチル	H
82	56	2	1-メチルプロピル	H

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	式XⅢの 中間体	式Ⅰの生成物		
		n	R ₁	R ₂
83	57	2	n-ブチル	H
84	59	1	2-メチルプロピル	H
85	60	3	2-メチルプロピル	メチル
86	61	3	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	メチル
87	62	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	メチル
88	63	2	2-メチルプロピル	エチル
89	64	2	1, 1-ジメチルエチル	H
90	66	2	2-メチルプロピル	1-メチルエチル
91	67	2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル	エトキシメチル
92	68	2	2-メチルプロピル	フェニルメチル

10

20

30

40

表 6

実施例 番号	m.p. (°C)	式	元素分析					
			計算値			実測値		
			%C	%H	%N	%C	%H	%N
71	181-183	$C_{14}H_{20}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	67.57	8.30	22.51	67.90	8.16	22.54
72	235-237	$C_{13}H_{22}N_4O + \frac{1}{2}CH_2Cl_2$	56.85	7.11	16.93	56.22	7.09	17.29
73	201-203	$C_{13}H_{22}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	67.38	8.67	20.95	67.65	8.34	20.83
74	247-251	$C_{14}H_{20}N_4O$	64.59	7.74	21.52	64.10	7.39	21.22
75	225-230	$C_{16}H_{24}N_4O + \frac{1}{2}CH_2Cl_2$ + $\frac{1}{2}H_2O$	58.48	7.45	16.53	57.87	7.47	16.84
76	223-225	$C_{14}H_{20}N_4$	68.82	8.25	22.93	69.16	8.24	22.65
77	232-234	$C_{13}H_{18}N_4O + \frac{1}{2}H_2O$	61.91	7.43	22.22	62.43	7.20	22.38
78	>300	$C_{16}H_{16}N_4 + \frac{1}{2}CH_2Cl_2$	62.37	5.44	17.45	61.86	5.17	17.85
79	238-241	$C_{16}H_{22}N_4 + 1/5 H_2O$	70.14	8.24	20.45	70.58	8.14	20.45
80	209-211	$C_{18}H_{20}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	71.73	7.02	18.59	71.69	6.75	18.63

表 6

実施例 番号	m.p. (°C)	式	元素分析					
			計算値			実測値		
			%C	%H	%N	%C	%H	%N
81	210-212	$C_{17}H_{24}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	70.46	8.56	19.33	70.26	8.30	19.42
82	182-185	$C_{14}H_{20}N_4 + H_2O$	67.31	8.34	22.43	67.33	8.05	22.34
83	196-198	$C_{14}H_{20}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	67.57	8.30	22.51	67.89	8.13	22.63
84	204-206	$C_{13}H_{18}N_4$	67.80	7.88	24.33	67.44	7.85	24.09
85	179-182	$C_{16}H_{24}N_4$	70.55	8.88	20.57	70.17	8.96	20.35
86	275-277	$C_{16}H_{24}N_4O + \frac{1}{2}CH_2Cl_2$	63.04	7.98	18.09	63.37	8.06	18.29
87	287-290	$C_{13}H_{22}N_4 + H_2O$	61.62	8.27	19.16	61.94	7.60	18.82
88	156-159	$C_{16}H_{24}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	68.29	8.95	19.91	67.90	8.36	19.53
89	225-227	$C_{14}H_{20}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	67.57	8.30	22.51	67.77	8.06	22.09
90	151-153	$C_{17}H_{26}N_4 + \frac{1}{2}H_2O$	69.84	9.19	19.16	70.01	9.11	18.69
91	165-167	$C_{17}H_{26}N_4O_2 + \frac{1}{2}H_2O$	62.95	8.29	17.27	62.96	8.06	16.90

10

20

30

40

表 6									
実施例 番号	m.p. (°C)	式	元素分析						
			計算値			実測値			
			%C	%H	%N	%C	%H	%N	
92	155-156	$C_{21}H_{26}N_4 + H_2O$	71.56	8.01	15.89	71.20	7.54	15.79	

実施例93

N,N-ビス（フェニルメチル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-（2-メチルプロピル）-2-フェニルメトキシメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

実施例65の一般法を使って、N²,N²-ビス（フェニルメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロ-N⁴-（2-メチルプロピル）キノリン-2,3,4-トリアミン（2.3g,5.5ミリモル）をベンジルオキシアセチルクロリド（1.0g,5.5ミリモル）と反応させることにより、透明オイルとして2.0gの所望の生成物を得た。

10

20

30

40

50

実施例94

4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-2-メタノール

実施例69の一般法を使って、N,N-ビス(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメトキシメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン(2.0g,3.7ミリモル)を水添分解することにより、オフホワイト色固体として0.71gの所望の生成物を得た。m.p.226-226°C。分析: $C_{15}H_{22}N_4O + 1/4 H_2O$ についての計算値:%C 64.61;%H 8.13;%N 20.09;実測値:%C 64.67;%H 7.88;%N 20.03。

実施例95

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-2-モルホリノメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-2-メタノール(100mg,0.365ミリモル)を塩化チオニル(1ml)にゆっくり添加し、生じた混合物を周囲温度で3時間攪拌した。塩化チオニルを真空下で留去した。得られた残渣を塩化メチレン(5ml)で希釈し、モルホリン(1ml)と混合し、そして還流させながら10時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチングし、次いで塩化メチレン(3×20ml)で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して帯緑色オイルを得た。このオイルを塩化メチレン:メタノール(90:10)を用いて溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、明緑色固体として72mgの所望の生成物を得た。m.p.165-172°C。分析: $C_{19}H_{29}N_5O + 1/2 H_2O$ についての計算値:%C 65.24;%H 8.54;%N 20.11;実測値:%C 65.71;%H 8.43;%N 19.77。

実施例96

6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

N,N,1-トリス(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン(4.49g,9.8ミリモル)、炭素上の水酸化パラジウム(1.0g,Pearlman触媒)および蟻酸(20ml)を混合し、還流させながら4日間加熱した。反応の最中に蟻酸が反応容器から蒸発した。残渣を蟻酸(15ml)と水(20ml)で希釈し、次いでセライト層を通して濾過した。濾液を28%水酸化アンモニウムで塩基性にした後、塩化メチレン(3×100ml)で抽出した。塩化メチレン抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して2.5gの黄色フォームを得た。このフォームを3cm×15cmのシリカゲルカラム上に負荷し、そして塩化メチレン:メタノール(90:10)を用いて溶出させた。初期画分を合わせ、蒸発させると、オフホワイト色固体として0.54gのN,2-ビス(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、m.p.199-200°Cが得られた。後方の画分を合わせ、蒸発させると、オフホワイト色固体として1.58gの6,7,8,9-テトラヒドロ-N-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンと6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンの混合物が得られた。この混合物を3cm×20cmのシリカゲルカラム上に負荷し、そして塩化メチレン:メタノール(90:10)を用いて溶出させた。各6mlの80画分を集めた。画分18~27を合わせ、蒸発させると、白色固体として0.48gの6,7,8,9-テトラヒドロ-N-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、m.p.168-170°Cが得られた。画分40~57を合わせ、蒸発させると、白色固体として180mgの所望の生成物である6,7,8,9-テトラヒドロ-1-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン、m.p.231-233°C(分解)が得られた。分析: $C_{18}H_{19}N_4 + 1/5 CH_2Cl_2$ についての計算値:%C 69.95;%H 6.28;%N 18.97;実測値:%C 70.44;%H 6.16;%N 18.93。

実施例97

6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

実施例70の方法を使って、6,7,8,9-テトラヒドロ-N-フェニルメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン (200mg, 実施例96) を水添分解することにより、固体として66mgの所望の生成物を得た。分析: $C_{10}H_{12}N_4 + 1/3 H_2O$ についての計算値: % C 61.85; % H 6.58; % N 28.85; 実測値: % C 62.09; % H 6.33; % N 28.79。

実施例98

1-(3-クロロプロピル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

溶液が得られるまで、4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-プロパノール (1.06g) にジメチルホルムアミドを滴下添加した。次いで塩化チオニル (0.63ml) を添加し、反応混合物を45分間加熱した後、蒸発乾固せしめた。残渣を氷水中に取り、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により塩基性にした。生成した沈澱を収集し、乾燥し、0.32gの黒褐色固体を得た。この固体物質を塩化メチレン:メタノール (8:5:15) を用いて溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体として0.28gの所望の生成物を得た。m.p. 245-247°C。 $C_{13}ClH_{17}N_4 + 1.5 H_2O$ についての計算値: % C 53.51; % H 6.91; % N 19.2; 実測値: % C 53.81; % H 6.25; % N 18.86。

ヒト細胞におけるインターフェロン (α) 誘導

後述する試験方法は、本発明の化合物がヒト細胞においてインターフェロン (α) の生合成を誘導することができることを証明する。

試験管内ヒト血液細胞系を使って本発明の化合物によるインターフェロン誘導を評価した。活性は培地中に分泌されるインターフェロンの測定に基づく。インターフェロンはバイオアッセイにより測定される。

培養用の血液細胞の調製

静脈穿刺によりEDTA真空採血管中に全血を採血する。LeucoPREP™ ブランドの細胞分離管 (Becton Dickinsonから入手可能) またはFicoll-Paque^{▲ R ▼} 溶液 (Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJから入手可能) のいずれかを使うことにより、全血から末梢血単核細胞 (PBM) を分離する。10% 熱不活性化 (56°Cで30分) 自己血清が添加された25mM HEPES (N-2-ヒドロキシエチルピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸) とL-グルタミンを含むRPMI 1640培地 (1% ペニシリン-ストレプトマイシン溶液を添加したもの) (GIBCO, Grand Island, NYから入手可能) 中に 1×10^6 /mlになるようにPBMを懸濁する。PBM懸濁液の200 μl 部分を96ウェル (平底) MicroTest III無菌組織培養皿に添加する。

化合物の調製

化合物をエタノール、ジメチルスルホキシドまたは組織培養液中に溶解させ、次いで組織培養液、0.01N水酸化ナトリウムまたは0.01N塩酸で希釈する (溶媒の選択は試験する化合物の化学的性質に依存するだろう)。エタノールまたはDMSO濃度は、培養ウェルへの添加のために1%の最終濃度を越えてはならない。化合物は初めに約0.1 μg/ml ~ 約5 μg/mlの濃度範囲で試験する。0.5 μg/mlの濃度で誘導を示す化合物は、次いでより広い濃度範囲において試験する。

インキュベーション

試験化合物の溶液を、希釈した全血または培地中のPBMを200 μl 含むウェルに一定容量 (50 μl またはそれ未満) で加える。対照ウェル (試験化合物なしのウェル) には溶媒および/または培地を加え、必要に応じて溶媒および/または培地を加えて各ウェルの最終容量を250 μl に調整する。プレートにプラスチックの蓋をし、穏やかに渦動攪拌し、次いで5% 二酸化炭素雰囲気下で37°Cにて48時間インキュベートする。

分離

インキュベーション後、プレートをパラフィルムで覆い、Damon IEC Model CRU-5000遠心機中で4°Cにて1000rpmで10~15分間遠心分離する。4~8ウェルから培地 (約200 μl) を取り、2mlの無菌凍結用バイアル中にプールする。分析まで試料を-70°Cで維持する。

インターフェロンの分析/計算

10

20

30

40

50

インターフェロンは、脳心筋炎ウイルスによりチャレンジ（攻撃感染）せしめたA549ヒト肺癌細胞を使ったバイオアッセイにより測定する。バイオアッセイ法の詳細は、G.L.BrennanおよびL.H.Kronenbergにより“Automated Bioassay of Interferons in Microtest Plates”, Biotechniques, 6/7月, 78, 1983（これは参考として本明細書に組み込まれる）中に記載されている。簡単に言うところの方法は次の通りである：インターフェロン希釈液とA549細胞を37℃で12～24時間インキュベートする。インキュベートした細胞を脳心筋炎ウイルスの接種材料により感染せしめる。感染した細胞を追加の時間37℃でインキュベートした後、ウイルスの細胞変性効果について定量を行う。ウイルスの細胞変性効果は、染色に続く分光光度的吸光度測定により定量される。結果はNIH HU IF- α 標準について得られた値に基づいた α 参考単位/mlとして表される。インターフェロンは、脳心筋炎ウイルスによりチャレンジされたA549細胞単層を使ってウサギ抗ヒトインターフェロン（ β ）とヤギ抗ヒトインターフェロン（ α ）に対する交差中和アッセイにおいて試験することにより、本質的に全てインターフェロン α であると同定された。下表に結果を示す。表の中の空欄はその化合物をその特定濃度で試験しなかったことを示す。

ヒト細胞におけるインターフェロン (α) 誘導									
化合物の 実施例番号	α 参考単位/ ml								
	投薬濃度 ($\mu g/mL$)								
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0			
69	2	59	340	260	310	700			
70	6	6	40	110	190	120			
71	6	6	130	270	320	370			
72			2	48	2800	2500			
73	4	4	4	22	67	130			
74			2	2	21	1300			
75	4	4	38	82	96	200			
76	6	6	6	6	38	97			
77	1	1	1	1	480	430			
78	1	1	1	1	37	15			
79	2	1	2	1	1	1			

10

20

30

40

ヒト細胞におけるインターフェロン (α) 誘導									
化合物の 実施例番号	α 参考単位 / ml								
	投薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)								
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0			
80	1	140	170	15	13	13			
81	1	1	1	13	15	1			
82	2	2	2	320	400	130			
83	7	26	74	930	410	130			
84			6	6	6	13			
85	4	4	77	82	110	150			
86	4	4	17	220	130	210			
87	3	360	1100	280	140	260			
88	6	75	210	260	260	290			
89	2	2	2	2	2	2			
90	2	2	2	2	4	670			

10

20

30

40

ヒト細胞におけるインターフェロン (α) 誘導							
化合物の 実施例番号	α 参考単位/ml						
	投薬濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0	
91	290	330	210	290	290	290	
92	0	170	170	66	88	130	
94	2	140	880	170	170	170	
95	2	2	2	590	660	260	
96			2	1200	850	280	
97	3	3	3	45	740	410	

間接試験管内抗ウイルス活性

後述する試験方法は、本発明の化合物がウイルス感染の進行を抑制することができることを証明する。

静脈穿刺によりEDTA真空採血管中に全血を採血する。Ficoll-Paque^{▲ R ▼} 溶液 (Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJから入手可能) を使って抹消血単核細胞 (PBM) を単離する。PBMをリン酸塩緩衝化塩溶液で洗浄し、次いで10% ウシ胎児血清を含むRPM I 1640培地 (GIBCO, Grand Island, NYから入手可能) で希釈して 2.5×10^6 細胞/mlの最終濃

10

20

30

40

50

度を得る。培地中のPBMの1ml部分を15mlのポリプロピレン試験管に入れる。試験化合物をジメチルスルホキシドに溶かし、次いでRPMI 1640培地で希釈する。試験化合物の溶液をPBMの入った試験管に添加し、 $0.01\mu\text{g/ml}$ ～ $1.0\mu\text{g/ml}$ の範囲の最終濃度を与える。対照試験管には試験化合物を加えない。次いで試験管を5%二酸化炭素雰囲気下で 37°C にて24時間インキュベートする。インキュベーション後、試験管を $400\times g$ にて5分間遠心分離する。上清を除去する。PBMを $100\mu\text{l}$ のRPMI 1640培地中に取り、次いで50%組織培養感染量の 10^5 の水疱性口内炎ウイルス(VSV)を含む $100\mu\text{l}$ により感染させる。試験管を 37°C で30分間インキュベートしてウイルスを吸着させる。各試験管に1mlのRPMI 1640培地を加え、 37°C で48時間インキュベートする。試験管を凍結させ、解凍して細胞を溶解させる。試験管を $400g$ で5分間遠心して細胞破片を除去し、上清を96ウエルのマイクロタイタープレート中のVero細胞上で系列10倍希釈法によりアッセイする。感染細胞を 37°C で24時間インキュベートした後、ウイルスの細胞変性効果について定量する。ウイルスの細胞変性効果は0.05%クリスタルバイオレットで染色することによって定量する。結果は、 $\log_{10}$ (対照VSV収率/実験VSV収率)として定義されるVSV阻害として表される。対照試験管は0の値を有する。結果を下表に示すが、表の中の空欄はその化合物をその特定濃度で試験しなかったことを示す。

試験管内抗ウイルス活性					
化合物の 実施例番号	VSV収率阻害				
	投薬濃度 (μg/mL)				
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0
70	3.0	7.0	7.0		
71			5.0	5.0	6.0
72			1.0	2.0	2.0
73			1.0	2.0	4.0
74			2.0	3.0	2.0
75			4.0	4.0	5.0
76			4.0	7.0	7.0
78			0.0	3.0	4.0
80			6.0	6.0	7.0
81			1.0	4.0	5.0
82			0.0	3.0	5.0
83			4.0	6.0	6.0
84			2.0	2.0	4.0
85			4.0	5.0	5.0
86			1.0	7.0	6.0

10

20

30

試験管内抗ウイルス活性					
化合物の 実施例番号	VSV収率阻害				
	投薬濃度 (μg/mL)				
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0
87			4.0	6.0	6.0
88	5.0	8.0			8.0
90				3.0	8.0
92			2.0	4.0	6.0
94	7.0	8.0	8.0		
96			2.0	4.0	6.0

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I
C 0 7 D 221/04 C 0 7 D 221/04

(72)発明者 ニコレイズ, ニック
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3-3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)
(72)発明者 ガースター, ジョン エフ.
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3-3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)

審査官 守安 智

(56)参考文献 国際公開第95/02598 (WO, A1)
国際公開第93/05042 (WO, A1)
国際公開第92/15582 (WO, A1)
国際公開第92/15581 (WO, A1)
特開昭60-123488 (JP, A)
特開平4-327587 (JP, A)
特開平3-206078 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D471/00
A61K31/435