

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年1月26日(26.01.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/014201 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 215/38 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 215/42 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/071047

(22) 国際出願日: 2016年7月15日(15.07.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2015-143503 2015年7月17日(17.07.2015) JP
特願 2016-019782 2016年2月4日(04.02.2016) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1060031 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP). 富山化学工業株式会社(TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 田中 正(TANAKA Tadashi); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 藤野正堂(FUJINO Masataka); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 古屋 賢太朗(FURUYA Kentaro); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川2丁目2番24号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

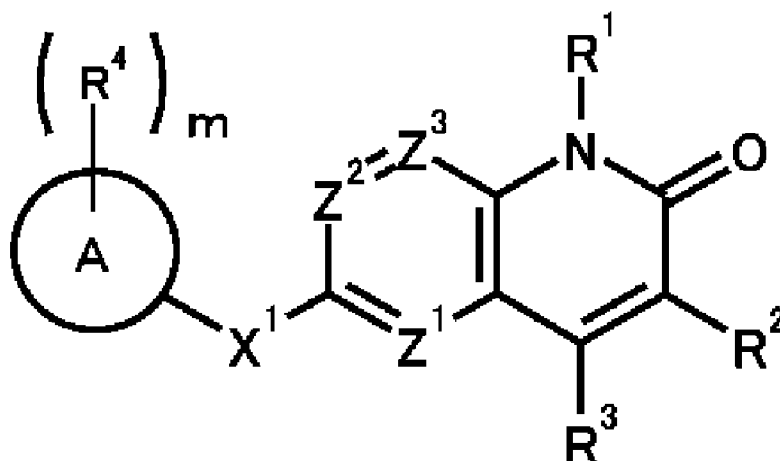
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー

[続葉有]

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物



(57) Abstract: A compound represented by the general formula, or a salt thereof, has exceptional CXCL10 inhibitory activity and is useful as a treatment agent for the prevention and/or treatment, etc., of diseases involving overproduction of CXCL10. In the formula: R¹ is a C₁₋₆ alkyl group, etc.; R² is a hydrogen atom, etc.; R³ is a halogen atom, etc.; Z¹, Z², and Z³ are CH, etc.; X¹ is CONH, etc.; ring A is a phenyl group, etc.; R⁴ is a halogen atom, etc.; and m is an integer of 0-5.

(57) 要約: 一般式「式中、R¹は、C₁₋₆アルキル基などを示し; R²は、水素原子などを示し; R³は、ハロゲン原子などを示し; Z¹、Z²およびZ³は、CHなどを示し; X¹は、CONHなどを示し; 環Aは、フェニル基などを示し; R⁴は、ハロゲン原子などを示し。mは、0~5の整数を示す。」で表される化合物またはその塩は、優れたCXCL10阻害活性を有し、CXCL10の過剰産生が関与する疾患の予防および/または治療などの処置剤として有用である。



WO 2017/014201 A1



ロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ケモカインCXCL10阻害剤として有用である含窒素複素環化合物に関する。

背景技術

[0002] CXCL10 (C-X-C Motif Chemokine 10) は、IP-10 (Interferon Gamma Inducible Protein 10) としても知られているCXCケモカインである。感染などにより生体組織の一部が障害されると、CXCL10およびMCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) などの走化因子が産生され、その結果、単球、リンパ球および好中球が炎症組織に浸潤する。

炎症性腸疾患、関節炎、乾癬、全身性硬化症、全身性エリテマトーデスおよび自己免疫神経炎症性疾患などの免疫疾患は、CXCL10の産生亢進によって発症することが示唆されていることから、優れたCXCL10阻害活性を有する化合物は、CXCL10の過剰産生が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用であると考えられる（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2009／041026号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 優れたCXCL10阻害活性を有し、CXCL10の過剰産生が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用である化合物が望まれている。

本発明は、優れたCXCL10阻害活性を有し、CXCL10の過剰産生

が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用である化合物を提供することを解決すべき課題とした。

課題を解決するための手段

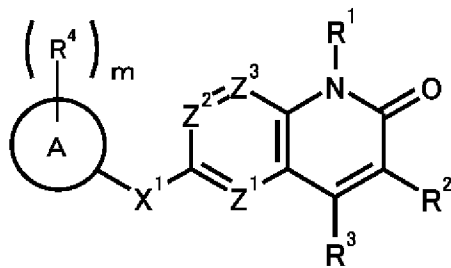
[0005] このような状況下、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、以下に示す含窒素複素環化合物が、優れたCXC L 10阻害活性を有し、CXC L 10の過剰産生が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0006] すなわち、本発明は、以下を提供する。

< 1 >

一般式 [1]

[化1]



[1]

「式中、

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R²は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R³は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₄₋₈シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基または置換されていてもよい複素環式基を示し；

Z¹、Z²およびZ³は、同一または異なって、窒素原子または一般式C R⁵「

式中、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基を示し；

X^1 は、

(1) 一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^6 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基、

(2) 一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；または、 R^7 は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一般式 $O-Y^1$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^1 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示す。」で表される基、一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、硫黄原子は環Aに結合し、 Y^2 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 n は、0～2の整数を示す。」で表される基もしくは一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 Y^3 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」で表される基を示す。」で表される基、

(3) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または

(4) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基を示し；

環Aは、環式炭化水素基または複素環式基を示し；

m 個の R^4 は、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ

いC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリールスルホニル基、置換されていてもよい複素環式基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、

隣接する2つのR⁴が一緒になって形成する置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン基、

一つのR⁴がR⁷と一緒に形成する置換されていてもよいC₂₋₄アルキレン基、

一つのR⁴がR⁷と一緒に形成する一般式O-Y¹「式中、酸素原子は環Aに結合し、Y¹は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を示す。」で表される基、

一つのR⁴がR⁷と一緒に形成する一般式S(O)_n-Y²「式中、硫黄原子は環Aに結合し、Y²は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を示し、nは、0～2の整数を示す。」で表される基、または

一つのR⁴がR⁷と一緒に形成する一般式N(R⁸)-Y³「式中、窒素原子は環Aに結合し、Y³は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を示し、R⁸は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」

で表される基を示し；

mは、0～5の整数を示す。」で表される化合物またはその塩。

[0007] <2>

R²が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

Z¹、Z²およびZ³が、CHである<1>に記載の化合物またはその塩。

<3>

R^1 が、 C_{1-3} アルキル基であり、

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環式基である<1>または<2>に記載の化合物またはその塩。

<4>

環Aが、環式炭化水素基である<1>から<3>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

[0008] <5>

X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^6 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

<6>

X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^{6a})$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^{6a} は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基または保護されていてもよいアミノ基であり；

m が、0～2の整数である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

[0009] <7>

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^{6b})$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^{6b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基であり；

mが、0～2の整数である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

<8>

m個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；

mが、0～2の整数である<7>に記載の化合物またはその塩。

[0010] <9>

X^1 が、一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；または、 R^7 は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一般式 $O-Y^1$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^1 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示す。」で表される基、一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、硫黄原子は環Aに結合し、 Y^2 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、nは、0～2の整数を示す。」で表される基もしくは一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 Y^3 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」で表される基を示す。」で表される基である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

<10>

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7a})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^{7a} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7a} は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基もしくは一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^{1a} はエチレン基を示す。」で表される基を示す。」で表される基であり；

m個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基、

隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、

一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^{1a} はエチレン基を示す。」で表される基であり；

m が、0～2の整数である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

[0011] <1 1>

R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^{7b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7b} は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒になって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、

隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基；

m が、0～2の整数である<1>から<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

<1 2>

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^{7b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7b} は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒になって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基

、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒に形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基であり；

m が、0～2の整数である<11>に記載の化合物またはその塩。

[0012] <13>

X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である<1>から<4>のいずれかに記載の化合物またはその塩。

<14>

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；

m が、0～2の整数である<1>から<4>のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0013] <15>

R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である<14>に記載の化合物またはその塩。

<16>

<1>から<15>のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

<17>

<1>から<15>のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する疫疾患の処置剤。

発明の効果

[0014] 本発明の化合物は、優れたCXC L 1 O阻害活性を有し、CXC L 1 Oの過剰産生が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明について以下に詳述する。

本発明において、特に断らない限り、％は質量％である。

本発明において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

C₁₋₆アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₆アルキル基を意味する。

C₁₋₃アルキル基とは、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基を意味する。

C₂₋₆アルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルケニル基を意味する。

C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルキニル基を意味する。

C₃₋₈シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などのC₃₋₈シクロアルキル基を意味する。

C₄₋₈シクロアルケニル基とは、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニル基などのC₄₋₈シクロアルケニル基を意味する。

アリール基とは、フェニルまたはナフチル基を意味する。

アルC₁₋₆アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などのアルC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0016] C₂₋₅アルキレン基とは、エチリデン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレンおよびペンタメチレン基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₅アルキレン基を意味する。

C₂₋₄アルキレン基とは、エチリデン、エチレン、トリメチレン、プロピレンおよびテトラメチレン基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₄アルキレン基を意味する。

C₂₋₃アルキレン基とは、エチリデン、エチレン、トリメチレンまたはプロピレン基を意味する。

C₁₋₃アルキレン基とは、メチレン、エチリデン、エチレン、トリメチレンまたはプロピレン基を意味する。

[0017] C₁₋₆アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₆アルキルオキシ基を意味する。

アリールオキシ基とは、フェノキシまたはナフチルオキシ基を意味する。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基とは、メトキシメチルおよび1-エトキシエチル基などのC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基を意味する。

アルC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基とは、ベンジルオキシメチルおよびフェネチルオキシメチル基などのアルC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0018] C₂₋₆アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、ベンゾイルまたはナフトイル基を意味する。

複素環式カルボニル基とは、フロイル、テノイル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカル

ボニルまたはピリジニルカルボニル基を意味する。

アシル基とは、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、アロイル基または複素環式カルボニル基を意味する。

C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよび1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アリールオキシカルボニル基とは、フェニルオキシカルボニルまたはナフチルオキシカルボニル基を意味する。

アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、ベンジルオキシカルボニルおよびフェネチルオキシカルボニル基などのアル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

[0019] C_{1-6} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノおよびヘキシルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。

C_{1-3} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノおよびイソプロピルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-3} アルキルアミノ基を意味する。

ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ(*tert*-ブチル)アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、(エチル)(メチル)アミノおよび(メチル)(プロピル)アミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基を意味する。

アリールアミノ基とは、フェニルアミノまたはナフチルアミノ基を意味する。

[0020] C_{1-6} アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオ基などの C_{1-6} アルキルチオ基を意味する。

アリールチオ基とは、フェニルチオまたはナフチルチオ基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などのC₁₋₆アルキルスルホニル基を意味する。

C₁₋₃アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などのC₁₋₃アルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシおよびプロピルスルホニルオキシ基などのC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を意味する。

アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシまたはナフタレンスルホニルオキシ基を意味する。

[0021] シリル基とは、トリメチルシリル、トリエチルシリルまたはトリブチルシリル基を意味する。

[0022] 環状アミノ基とは、たとえば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ジヒドロチアジアゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピリドオキサジニルおよびキヌクリジニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい環状アミノ基を意味する。

[0023] 環式炭化水素基とは、C₃₋₈シクロアルキル基、C₄₋₈シクロアルケニル基またはアリール基を意味する。

[0024] 単環の含窒素複素環式基とは、アゼチジニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピペリジル、オキソピペリジル、テトラ

ヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピリジル、ホモピペリジニル、オクタヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、イミダゾリニル、ジヒドロオキソイミダゾリル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアゾリジニル、ジオキソトリアゾリジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む単環の含窒素複素環式基を意味する。

単環の含酸素複素環式基とは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、オキソテトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、オキソテトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニルまたはピラニル基を意味する。

単環の含硫黄複素環式基とは、テトラヒドロチエニル、オキソテトラヒドロチエニルまたはチエニル基を意味する。

単環の含窒素・酸素複素環式基とは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキソイソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよびモルホリニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

単環の含窒素・硫黄複素環式基とは、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、1-オキシドチオモルホリニルおよび1,1-ジオキシドチオモルホリニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

単環の複素環式基とは、単環の含窒素複素環式基、単環の含酸素複素環式基、単環の含硫黄複素環式基、単環の含窒素・酸素複素環式基または単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0025] 二環式含窒素複素環式基とは、インドリニル、オキソインドリニル、インドリル、イソインドリニル、オキソイソインドリニル、イソインドリル、ピロロピリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル

、テトラヒドロキノリニル、オキソテトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、オキソジヒドロキノリニル、キノリニル、ジヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキソオクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロキナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノキサリニル、オキソテトラヒドロキノキサリニル、ヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニルおよびキヌクリジニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む二環式の含窒素複素環式基を意味する。

二環式含酸素複素環式基とは、2，3-ジヒドロベンゾフラニル、オキソ-2，3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、オキソクロマニル、クロメニル、イソクロマニル、オキソイソクロマニル、1，3-ベンゾジオキサリル、1，3-ベンゾジオキサニルおよび1，4-ベンゾジオキサニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む二環式の含酸素複素環式基を意味する。

二環式含硫黄複素環式基とは、2，3-ジヒドロベンゾチエニル、オキソ-2，3-ジヒドロベンゾチエニルおよびベンゾチエニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として硫黄原子のみを含む二環式の含硫黄複素環式基を意味する。

二環式含窒素・酸素複素環式基とは、ジヒドロベンゾオキサゾリル、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、オキソベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、オキソジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジル、オキソジヒドロジオキシノピリジルおよびジヒドロピリドオキサジニル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む二環式の含窒素・

酸素複素環式基を意味する。

二環式含窒素・硫黄複素環式基とは、ジヒドロベンゾチアゾリル、オキシジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリル基などの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子を含む二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

二環式複素環式基とは、二環式の含窒素複素環式基、二環式の含酸素複素環式基、二環式の含硫黄複素環式基、二環式の含窒素・酸素複素環式基または二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0026] 複素環式基とは、単環の複素環式基または二環式複素環式基を意味する。

[0027] C_{3-8} シクロアルカンとは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはシクロオクタンを意味する。

C_{4-8} シクロアルケンとは、シクロブテン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびシクロヘプテンなどの C_{4-8} シクロアルケン进行意味する。

環式炭化水素とは、 C_{3-8} シクロアルカン、 C_{4-8} シクロアルケン、ベンゼンまたはナフタレンを意味する。

[0028] 含窒素複素環とは、アゼチジン、ピロリジン、オキソピロリジン、ピロリン、ピロール、ピペリジン、オキソピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、オキソジヒドロピリジン、ピリジン、ホモピペリジン、オクタヒドロアゾシン、イミダゾリジン、オキソイミダゾリジン、イミダゾリン、ジヒドロオキソイミダゾール、イミダゾール、ピラゾリジン、ジオキソピラゾリジン、ピラゾリン、オキソピラゾリン、ピラゾール、ピペラジン、ホモピペラジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアゾリジン、ジオキソトリアゾリジン、トリアゾール、テトラゾール、1H-ベンズイミダゾールおよびキノキサリンなどの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む含窒素複素環を意味する。

含酸素複素環とは、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキソテトラヒド

ロフラン、フラン、テトラヒドロピラン、オキソテトラヒドロピラン、ジヒドロピランまたはピランを意味する。

含硫黄複素環とは、テトラヒドロチオフェン、オキソテトラヒドロチオフェンまたはチオフェンを意味する。

含窒素・酸素複素環とは、オキサゾール、イソオキサゾール、オキソイソオキサゾール、オキサジアゾールおよびモルホリンなどの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環を意味する。

含窒素・硫黄複素環とは、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チオモルホリン、1-オキシドチオモルホリンおよび1,1-ジオキシドチオモルホリンなどの、オキソ基で置換されていてもよい、該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環を意味する。

複素環とは、含窒素複素環、含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素・酸素複素環または含窒素・硫黄複素環を意味する。

[0029] 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の環式炭化水素基とは、シクロプロパン-1,2-ジイル、シクロブタン-1,2-ジイル、シクロブテン-1,2-ジイル、シクロペンタン-1,2-ジイル、シクロペンテン-1,2-ジイル、シクロペンタジエン-1,2-ジイル、シクロヘキサン-1,2-ジイル、シクロヘキセン-1,2-ジイル、シクロヘキサジエン-1,2-ジイル、シクロヘプタン-1,2-ジイル、シクロヘプテン-1,2-ジイル、シクロオクタン-1,2-ジイル、ベンゼン-1,2-ジイル、ナフタレン-1,2-ジイルおよびナフタレン-2,3-ジイルなどの、環式炭化水素から隣接する2つの原子に結合する2つの水素原子を除いてできる基を意味する。

[0030] 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の複素環式基とは、アゼチジン-1,2-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、オキソピロリジン-1,2-ジイル、オキソピロリジン-3,4-ジイル、ピロ

リン-3, 4-ジイル、ピロール-3, 4-ジイル、ピペリジン-2, 3-ジイル、ピペリジン-3, 4-ジイル、オキソピペリジン-2, 3-ジイル、テトラヒドロピリジン-1, 2-ジイル、テトラヒドロピリジン-2, 3-ジイル、テトラヒドロピリジン-3, 4-ジイル、ジヒドロピリジン-2, 3-ジイル、ジヒドロピリジン-3, 4-ジイル、ジヒドロピリジン-1, 2-ジイル、オキソジヒドロピリジン-1, 2-ジイル、ピリジン-2, 3-ジイル、ピリジン-3, 4-ジイル、ホモピペリジン-2, 3-ジイル、ホモピペリジン-3, 4-ジイル、オクタヒドロアゾシン-2, 3-ジイル、イミダゾリジン-1, 5-ジイル、オキソイミダゾリジン-1, 5-ジイル、1, 2-ジヒドロイミダゾール-3, 4-ジイル、4, 5-ジヒドロイミダゾール-1, 2-ジイル、ジヒドロオキソイミダゾール-1, 5-ジイル、2H-イミダゾール-4, 5-ジイル、イミダゾール-1, 2-ジイル、イミダゾール-1, 5-ジイル、イミダゾール-4, 5-ジイル、ピラゾリジン-1, 2-ジイル、ジオキソピラゾリジン-1, 2-ジイル、ピラゾリン-1, 2-ジイル、オキソピラゾリン-1, 2-ジイル、ピラゾリン-1, 5-ジイル、1H-ピラゾール-3, 4-ジイル、1H-ピラゾール-4, 5-ジイル、1H-ピラゾール-1, 5-ジイル、ピペラジン-1, 2-ジイル、ピペラジン-2, 3-ジイル、ホモピペラジン-1, 2-ジイル、ホモピペラジン-2, 3-ジイル、ピラジン-2, 3-ジイル、ピリダジン-3, 4-ジイル、ピリミジン-4, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾリジン-1, 2-ジイル、ジオキソトリアゾリジン-1, 2-ジイル、1, 2, 3-トリアゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-3, 4-ジイル、テトラゾール-1, 5-ジイル、1H-ベンズイミダゾール-1, 2-ジイル、キノキサリン-2, 3-ジイル、オキセタン-2, 3-ジイル、テトラヒドロフラン-2, 3-ジイル、オキソテトラヒドロフラン-2, 3-ジイル、フラン-2, 3-ジイル、テトラヒドロピラン-2, 3-ジイル、オキソテトラヒドロピラン-2, 3-ジイル、ジヒドロピラン-2, 3-ジイル、ピラン-2

、 3-ジイル、テトラヒドロチオフェン-2, 3-ジイル、オキソテトラヒドロチオフェン-2, 3-ジイル、チオフェン-3, 4-ジイル、オキサゾール-4, 5-ジイル、イソオキサゾール-3, 4-ジイル、ジヒドロオキソイソオキサゾール-3, 4-ジイル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4, 5-ジイル、モルホリン-2, 3-ジイル、モルホリン-3, 4-ジイル、チアゾール-4, 5-ジイル、イソチアゾール-4, 5-ジイル、1, 2, 3-チアジアゾール-4, 5-ジイル、チオモルホリン-2, 3-ジイル、1-オキシドチオモルホリン-2, 3-ジイル、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-2, 3-ジイルなどの、オキソ基で置換されていてもよい、複素環から隣接する2つの原子に結合する2つの水素原子を除いてできる基を意味する。

[0031] 脱離基とは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を意味する。 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基は、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

[0032] 置換基群A：ハロゲン原子、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいカルバモイル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいスルファモイル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいアシル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基

群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、置換基群Bから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいアリールアミノ基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、オキソ基。

[0033] 置換基群B：ハロゲン原子、アシル基、置換基群Cから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基群Cから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基群Cから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換基群Cから選択される一つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、置換基群Cから選択される一つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、オキソ基。

[0034] 置換基群C：ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基。

[0035] ヒドロキシル保護基としては、通常の水素置換基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、グリーンズ・プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) 第5版、第17~471頁、2014年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、C₁₋₆アルキル基、アルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アルC₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シリル基、テトラヒドロフラニル基またはテトラヒドロピラニル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で

置換されていてもよい。

[0036] カルボキシル保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、グリーンズ・プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) 第5版、第686～836頁、2014年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、 C_{1-6} アルキル基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基またはシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

[0037] アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、グリーンズ・プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) 第5版、第895～1193頁、2014年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

[0038] 脂肪族炭化水素類とは、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンまたはエチルシクロヘキサンを意味する。

ハロゲン化炭化水素類とは、ジクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロエタンを意味する。

エーテル類とは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルを意味する。

アルコール類とは、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコールまたはジエチレングリコールを意味する。

ケトン類とは、アセトン、2-ブタノンまたは4-メチル-2-ペンタノンを意味する。

エステル類とは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピルまたは酢酸ブチルを意味する。

アミド類とは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリドン进行意味する。

ニトリル類とは、アセトニトリルまたはプロピオニトリル进行意味する。

スルホキシド類とは、ジメチルスルホキシドまたはスルホラン进行意味する。

芳香族炭化水素類とは、ベンゼン、トルエンまたはキシレン进行意味する。

[0039] 無機塩基とは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、酢酸カリウム、フッ化セシウムまたは炭酸セシウム进行意味する。

有機塩基とは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)ウンデカー7-エン(DBU)、ピリジン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジンまたは4-メチルモルホリン进行意味する。

[0040] R¹のC₁₋₆アルキル基；R³のC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₄₋₈シクロアルケニル基、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基および複素環式基；R⁴のC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₄₋₈シクロアルケニル基、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基、アリールオキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₃アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アリールアミ

ノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アリールチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基および複素環式基；隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する C_{2-3} アルキレン基および C_{2-5} アルキレン基； R^5 の C_{1-6} アルキル基； R^6 の C_{1-6} アルキル基； R^{6a} の C_{1-3} アルキル基； R^{6b} の C_{1-3} アルキル基； R^7 の C_{1-6} アルキル基； Y^1 の C_{1-3} アルキレン基； Y^2 の C_{1-3} アルキレン基； Y^3 の C_{1-3} アルキレン基； R^{7a} の C_{1-3} アルキル基； R^{7b} の C_{1-3} アルキル基； R^4 および R^7 が一緒になって形成する C_{2-4} アルキレン基； R^4 および R^{7a} が一緒になって形成する C_{2-3} アルキレン基； R^4 および R^{7b} が一緒になって形成する C_{2-3} アルキレン基； R^8 の C_{1-6} アルキル基およびアリール基；ならびに X^1 の隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の環式炭化水素基および隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の複素環式基； X^{1A} の隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の環式炭化水素基および隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた2価の複素環式基； R^a の C_{1-6} アルキル基； R^b の C_{1-6} アルキル基； R^a と R^b が一緒になって形成する C_{1-3} アルキレン基； R^c の C_{1-6} アルキル基； R^d の C_{1-6} アルキル基および R^c と R^d が一緒になって形成する C_{1-3} アルキレン基は、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

R^2 の C_{1-6} アルキル基は、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

[0041] 本発明において、好ましい化合物としては、以下の化合物またはその塩が挙げられる。

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

R^1 が、 C_{1-3} アルキル基である化合物が好ましく、エチル基である化合物がより好ましい。

[0042] R^2 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

R^2 が、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

[0043] R^3 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基または置換されていてもよい複素環式基である。

R^3 が、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基または置換されていてもよい複素環式基である化合物が好ましい。

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環式基である化合物がより好ましい。

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基である化合物がさらに好ましい。

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい複素環式基である化合物がよりさらに好ましい。

R^3 が、置換されていてもよい複素環式基である化合物がより特に好ましい。

[0044] Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、同一または異なって、窒素原子または一般式 CR^5 「式中、 R^5 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である。

Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、一般式 CR^5 「式中、 R^5 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物が好ましく、 CH である化合物がより好ましい。

[0045] X^1 は、(1) 一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、 R^6 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基、(2) 一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、 R^7 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基、(3) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または(4) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である。

[0046] X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、 R^6 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物が好ましく、一般式 $C(=O)N(R^{6a})$ 「式中、 R^{6a} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がより好ましく、一般式 $C(=O)N(R^{6b})$ 「式中、 R^{6b} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がさらに好ましい。

[0047] 別の態様として、 X^1 が、一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、 R^7 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物が好ましく、一般式 $N(R^{7a})C(=O)$ 「式中、 R^{7a} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がより好ましく、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、 R^{7b} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がさらに好ましい。

[0048] さらに、別の態様として、 X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である化合物が好ましい。

X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である化合物がより好ましい。

[0049] 環Aは、環式炭化水素基または複素環式基である。

環Aが、環式炭化水素基である化合物が好ましい。

環Aが、フェニル基である化合物がより好ましい。

[0050] m 個の R^4 は、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよ

いC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₄₋₈シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリールスルホニル基、置換されていてもよい複素環式基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基である。ここで、隣接する2つのR⁴は、一緒になって、置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン基を形成してもよく、さらに、一つのR⁴は、R⁷と一緒に、置換されていてもよいC₂₋₄アルキレン基、一般式O-Y¹「式中、Y¹は、前記と同様な意味を有する。」で表される基、一般式S(O)_n-Y²「式中、Y²およびnは、前記と同様な意味を有する。」で表される基または一般式N(R⁸)-Y³「式中、Y³およびR⁸は、前記と同様な意味を有する。」で表される基を形成してもよい。

[0051] m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₄₋₈シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換されていてもよい複素環式基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基または保護されていてもよいカルボキシル基で

ある化合物が好ましい。

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基または保護されていてもよいアミノ基である化合物がより好ましい。

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基または保護されていてもよいアミノ基である化合物がさらに好ましい。

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物がよりさらに好ましく、ハロゲン原子である化合物がより特に好ましい。

[0052] 別の態様として、 m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されていてもよい複素環式基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、
隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-5} アルキレン基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、
一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $O-Y^1$ 「式中、 Y^1 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基、
一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、 Y^2 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基、または
一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、 R^8 および Y^3 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物が好ましい。

[0053] m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基、置換され

ていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基、保護されていてもよいアミノ基、
 隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-5} アル
 キレン基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-4}
 アルキレン基、
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $O-Y^1$ 「式中、 Y^1 は、前記
 と同様な意味を有する。」で表される基、
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、 Y^2 は
 、前記と同様な意味を有する。」で表される基、または
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、 R^8 お
 よび Y^3 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がより
 好ましい。

[0054] m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい
 C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基、
 隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アル
 キレン基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-4}
 アルキレン基、
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $O-Y^1$ 「式中、 Y^1 は、前記
 と同様な意味を有する。」で表される基、
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、 Y^2 は
 、前記と同様な意味を有する。」で表される基、または
 一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、 R^8 お
 よび Y^3 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がさら
 に好ましい。

[0055] m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい
 C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基、
 隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アル
 キレン基、一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3}
 アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7a} と一緒に形成する一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、 Y^{1a} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がよりさらに好ましい。

[0056] m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、

隣接する2つの R^4 と一緒に形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒に形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基である化合物が特に好ましい。

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または一つの R^4 が R^{7b} と一緒に形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基である化合物が最も好ましい。

[0057] さらに、別の態様として、 m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子である化合物が好ましい。

[0058] m は、0～5の整数である。

m が、0～2の整数である化合物が好ましい。

[0059] R^5 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

R^5 が、水素原子である化合物が好ましい。

[0060] R^6 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

R^6 が、水素原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物が好ましく、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物がより好ましい。

[0061] R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。または、 R^7 は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒に形成する置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一般式 $O-Y^1$ 「式中、 Y^1 は前記と同様な意味を有する。」で表される基、一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、 Y^2 およ

び n は前記と同様な意味を有する。」で表される基もしくは一般式 $N(R^8) - Y^3$ 「式中、 Y^3 および R^8 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である。

R^7 が、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物、 R^7 が、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、一般式 $O - Y^{1a}$ 「式中、 Y^{1a} は前記と同様な意味を有する。」で表される基または一般式 $N(R^{8a}) - Y^3$ 「式中、 R^{8a} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基を示し； Y^3 は、前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物が好ましい。

R^7 が、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物または R^7 が、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基または一般式 $O - Y^{1a}$ 「式中、 Y^{1a} は前記と同様な意味を有する。」で表される基である化合物がより好ましい。

R^7 が、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物または R^7 が、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基である化合物がさらに好ましい。

[0062] R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基である。

R^8 が、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

[0063] Y^1 は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基である。

Y^1 が、エチレン基である化合物が好ましい。

Y^2 は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基である。

Y^2 が、 C_{1-3} アルキレン基である化合物が好ましい。

Y^3 は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基である。

Y^3 が、 C_{1-3} アルキレン基である化合物が好ましい。

[0064] 別の態様として、

R^2 が、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

Z¹、Z²およびZ³が、CHである化合物が好ましい。

[0065] 別の態様として、

R¹が、C₁₋₃アルキル基であり、

R³が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環式基である化合物が好ましい。

[0066] 別の態様として、

X¹が、一般式C(=O)N(R^{6a})「式中、R^{6a}は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルアミノ基または保護されていてもよいアミノ基であり；

mが、0～2の整数である化合物が好ましい。

[0067] 別の態様として、

R³が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X¹が、一般式C(=O)N(R^{6b})「式中、R^{6b}は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子または置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基であり；

mが、0～2の整数である化合物が好ましい。

[0068] 別の態様として、R³が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X¹が、一般式N(R^{7a})C(=O)「式中、R^{7a}は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルスルホニル基、

隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、

一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、 Y^{1a} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m が、0～2の整数である化合物が好ましい。

[0069] R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、 R^{7b} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、

隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基であり；

m が、0～2の整数である化合物がより好ましい。

[0070] R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、 R^{7b} は、前記と同様な意味を有する。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基であり；

m が、0～2の整数である化合物がさらに好ましい。

[0071] 別の態様として、

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X¹が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基であり；

m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；

mが、0～2の整数である化合物が好ましい。

R³が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X¹が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基であり；

m個のR⁴が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；

mが、0～2の整数である化合物がより好ましい。

[0072] 本発明中の好ましい化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

[0073] 6-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)-1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン、1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド、6-(5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン、6-(5-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン、1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-3-(プロパン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン、1-エチル-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド、N-(3

ークロロー４ーメチルフェニル)ー１ーエチルーNーメチルー４ー(１ーメチルピペリジンー４ーイル)ー２ーオキソー１, ２ージヒドロキノリンー６ーカルボキサミド、Nー(３, ４ージメチルフェニル)ー１ーエチルーNーメチルー４ー(１ーメチルピペリジンー４ーイル)ー２ーオキソー１, ２ージヒドロキノリンー６ーカルボキサミド。

[0074] 一般式〔１〕で表される化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

[0075] 塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0076] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N、Nージメチルアニリン、Nーメチルピペリジン、４ーメチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Nーベンジルーβーフェネチルアミン、１ーエフェナミンおよびN、N'ージベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

[0077] 上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

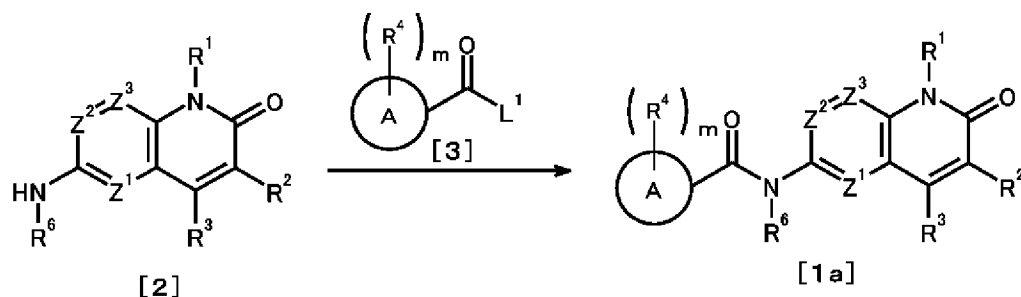
一般式〔１〕で表される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

[0078] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造方法にしたがって製造することができる。

[0079] [製造方法 1]

[化2]



「式中、 L^1 は、ヒドロキシル基または脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0080] (1-1) L^1 がヒドロキシル基である場合

一般式[3]で表される化合物として、たとえば、p-クロロ安息香酸などが知られている。

一般式[1a]で表される化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、一般式[2]で表される化合物に一般式[3]で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類およびアミド類が挙げられ、ハロゲン化炭化水素類およびアミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式[2]で表される化合物に対して、1~500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられ

る。

好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンおよび4－メチルモルホリンがより好ましく、N，N－ジイソプロピルエチルアミンおよび4－メチルモルホリンがさらに好ましい。

塩基の使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

[0081] この反応に使用される縮合剤としては、たとえば、N，N’－ジイソプロピルカルボジイミド（D I C）、N，N’－ジ－（t e r t－ブチル）カルボジイミド、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（D C C）、N－（t e r t－ブチル）－N’－エチルカルボジイミド（B E C）、N－シクロヘキシル－N’－（2－モルホリノエチル）カルボジイミド（C M C）および1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（E D C）などのカルボジイミド類；1，1’－カルボニルジイミダゾール（C D I）および1，1’－カルボニルジ（1，2，4－トリアゾール）（C D T）などのイミダゾリウム類；ジフェニルホスホリルアジドなどの酸アジド類；ジエチルホスホリルシアニドなどの酸シアニド類；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；O－（ベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（H B T U）、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（H A T U）、O－（ベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－ビス（テトラメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（H B P y U）、O－（ベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－ビス（ペンタメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（H B P i p U）、O－（6－クロロベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（H C T U）、O－（3，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，2，3－ベンゾトリ

アジン-3-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HDBTU)、O-(2-オキソ-1(2H)ピリジル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (TPTU)、O-((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HOTU)、O-((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TOTU)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート (HSTU)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウムテトラフルオロボラート (TSTU) ジピロリジノ (N-スクシンイミジルオキシ)カルベニウムヘキサフルオロホスファート (HSPyU) および S-(1-オキシド-2-ピリジル)-N, N, N', N'-テトラメチルチオウロニウムテトラフルオロボラート (TOTT) などのウロニウム類が挙げられる。

好ましい縮合剤としては、カルボジイミド類が挙げられ、EDCがより好ましい。

縮合剤の使用量は、一般式[2]で表される化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

[0082] 縮合剤としてカルボジイミド類を用いる場合、添加剤を加えることが好ましい。

添加剤としては、たとえば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOB T)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) およびエチル (ヒドロキシイミノ) シアノアセタートが挙げられ、HOB Tおよびエチル (ヒドロキシイミノ) シアノアセタートが好ましい。

添加剤の使用量は、一般式[2]で表される化合物に対して、0.01~10倍モル、好ましくは、0.1~1倍モルであればよい。

[0083] この反応に使用される酸ハロゲン化物としては、たとえば、オキサリルク

ロリド；塩化アセチルおよびトリフルオロアセチルクロリドなどのカルボン酸ハロゲン化物類；塩化メタンスルホニルおよび塩化トシルなどのスルホン酸ハロゲン化物類；クロロギ酸エチルおよびクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類が挙げられる。

一般式〔3〕で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0084] (1-2) L¹が脱離基である場合

一般式〔3〕で表される化合物として、たとえば、p-クロロ安息香酸クロリドなどが知られている。

一般式〔1a〕で表される化合物は、塩基の存在下、一般式〔2〕で表される化合物に一般式〔3〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類およびエステル類が挙げられ、ハロゲン化炭化水素類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

[0085] この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリンおよびピリジンがより好ましく、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリンおよびピリジンがさらに好ましい。

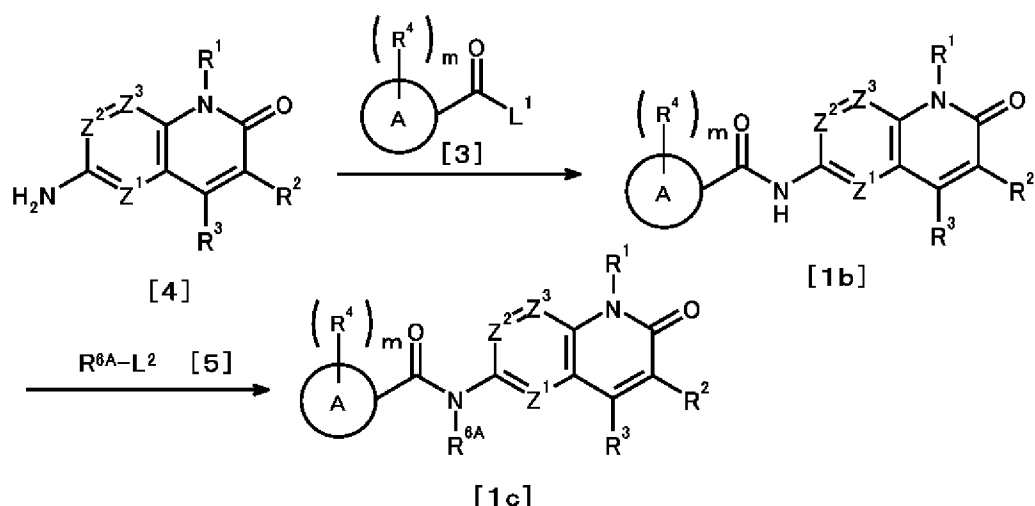
塩基の使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

一般式〔3〕で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～10倍モルであればよい。

この反応は、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で30分間～48時間実施すればよい。

[0086] 〔製造方法2〕

[化3]



「式中、 R^{6A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； L^2 は、脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0087] <第1工程>

一般式〔1b〕で表される化合物は、一般式〔4〕で表される化合物に一般式〔3〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法1に準じて行えばよい。

[0088] <第2工程>

一般式〔5〕で表される化合物として、たとえば、ヨウ化メチルなどが知られている。

一般式〔1 c〕で表される化合物は、塩基の存在下、一般式〔1 b〕で表される化合物に一般式〔5〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類およびアミド類が挙げられ、アミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔1 b〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

[0089] この反応に使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、ジメチルアミノピリジンおよびトリエチルアミンなどの有機塩基；水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられる。好ましい塩基としては、水素化ナトリウムおよび炭酸カリウムが挙げられる。

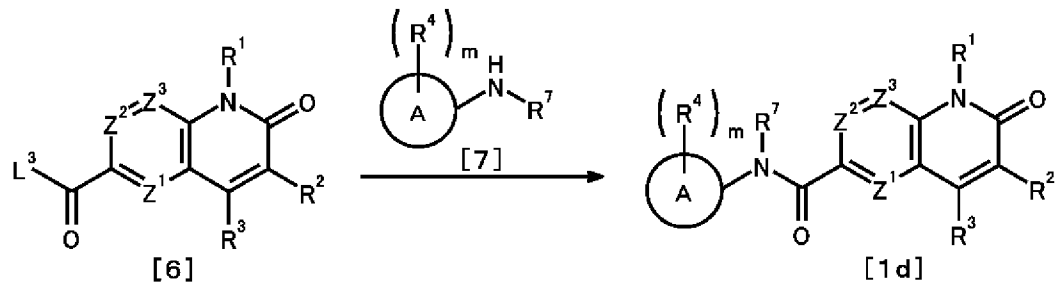
塩基の使用量は、特に限定されないが、一般式〔1 b〕で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

一般式〔5〕で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔1 b〕で表される化合物に対して、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0090] [製造方法3]

[化4]



「式中、 L^3 は、ヒドロキシル基または脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

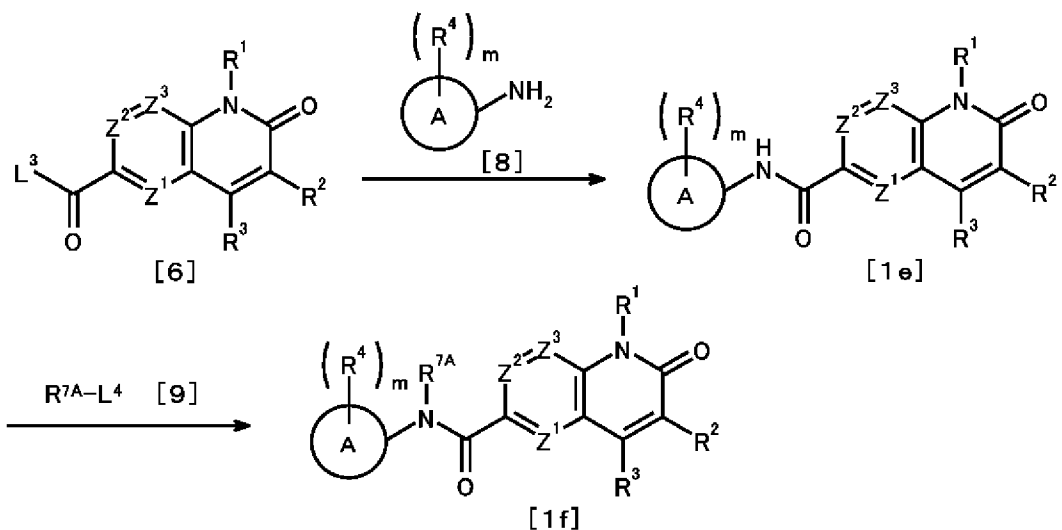
[0091] 一般式 [7] で表される化合物として、たとえば、 N -メチルアニリンなどが知られている。

一般式 [1d] で表される化合物は、一般式 [6] で表される化合物に一般式 [7] で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法 1 に準じて行えばよい。

[0092] [製造方法 4]

[化5]



「式中、 R^{7A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； L^4 は、脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0093] <第1工程>

一般式 [1 e] で表される化合物は、一般式 [6] で表される化合物に一般式 [8] で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法 1 に準じて行えばよい。

[0094] <第2工程>

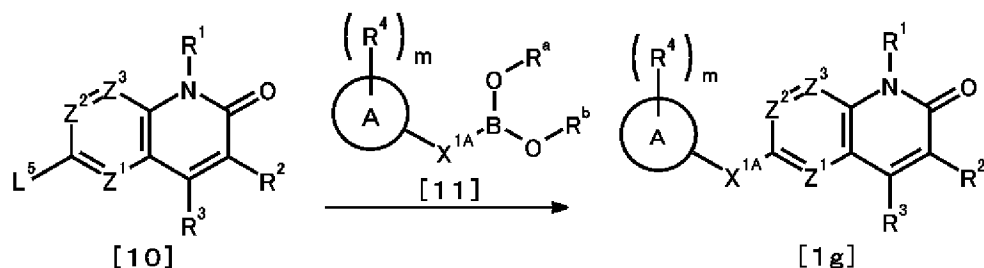
一般式 [9] で表される化合物として、たとえば、ヨウ化メチルなどが知られている。

一般式 [1 f] で表される化合物は、一般式 [1 e] で表される化合物に一般式 [9] で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法 2 <第2工程> に準じて行えばよい。

[0095] [製造方法 5]

[化6]



「式中、 R^a は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； R^b は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；または、 R^a および R^b は、一緒になって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し； L^5 は、脱離基を示し； X^{1A} は、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0096] 一般式 [1 1] で表される化合物として、たとえば、2-ビフェニルホウ

酸などが知られている。

一般式〔1 g〕で表される化合物は、塩基の存在下または不存在下、パラジウム触媒の存在下、リガンドの存在下または不存在下、一般式〔1 0〕で表される化合物に一般式〔1 1〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、水、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類および水の混合溶媒並びにエーテル類および水の混合溶媒が挙げられる。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔1 0〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v／w）であればよい。

[0097] この反応に使用されるパラジウム触媒としては、パラジウム－炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；クロロ（2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－3，6－ジメトキシ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）（2－（2－アミノエチル）フェニル）パラジウム（II）；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（ジ tert－ブチル（4－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロリド、（E）－ジ（μ－アセタート）ビス（o－（ジオートリルホスフィノ）ベンジル）ジパラジウム（II）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などの有機パラジウム錯体ならびにポリマー担持ビス（アセタート）トリフェニルホスフィンパラジウム（II）およびポリマー担持ジ（アセタート）ジシクロヘキシルフェニルホスフィ

ンパラジウム (II) などのポリマー担持有機パラジウム錯体などが挙げられ、有機パラジウム錯体が好ましい。

パラジウム触媒の使用量は、一般式 [10] で表される化合物に対して 0.0001~1 倍モル、好ましくは、0.01~0.2 倍モルであればよい。

[0098] この反応において所望により使用されるリガンドとしては、たとえば、トリメチルホスフィンおよびトリ-tert-ブチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィン類；トリシクロヘキシルホスフィンなどのトリシクロアルキルホスフィン類；トリフェニルホスフィンおよびトリトリルホスフィンなどのトリアリールホスフィン類；トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイトおよびトリブチルホスファイトなどのトリアルキルホスファイト類；トリシクロヘキシルホスファイトなどのトリシクロアルキルホスファイト類；トリフェニルホスファイトなどのトリアリールホスファイト類；1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) イミダゾリウムクロリドなどのイミダゾリウム塩；アセチルアセトンおよびオクタフルオロアセチルアセトンなどのジケトン類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミンおよびトリブチルアミンなどのアミン類；1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン；2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル；2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル；4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン；ならびに2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニルが挙げられる。

リガンドの使用量は、一般式 [10] で表される化合物に対して 0.00001~1 倍モル、好ましくは、0.02~0.5 倍モルであればよい。

[0099] この反応において所望により用いられる塩基としては、無機塩基および有

機塩基が挙げられ、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよびリン酸三カリウムなどの無機塩基が好ましい。

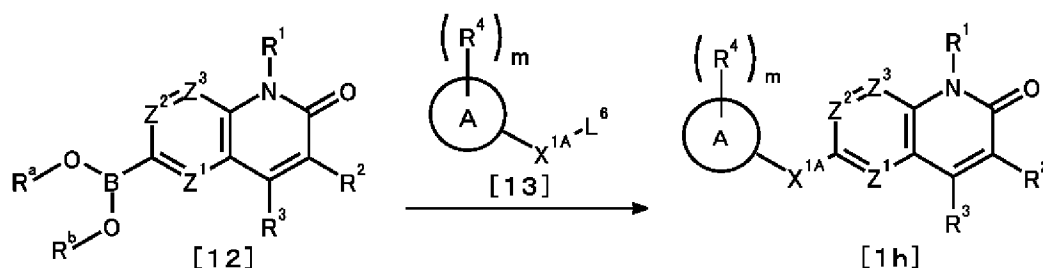
塩基の使用量は、一般式〔10〕で表される化合物に対して1~50倍モル、好ましくは、2~10倍モルであればよい。

一般式〔11〕で表される化合物の使用量は、一般式〔10〕で表される化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。

この反応は、通常、不活性気体（たとえば、窒素および／またはアルゴン）雰囲気下、0~160℃、好ましくは、20~120℃で、1分間~96時間実施すればよい。

[0100] 〔製造方法6〕

[化7]



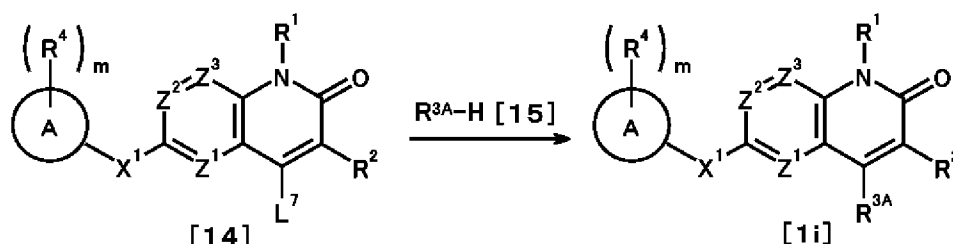
「式中、 L^6 は、脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 X^{1A} 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0101] 一般式〔1h〕で表される化合物は、一般式〔12〕で表される化合物に一般式〔13〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法5に準じて行えばよい。

[0102] 〔製造方法7〕

[化8]



「式中、 R^{3A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換されていてもよい環状アミノ基を示し； L^7 は、脱離基を示し； R^1 、 R^2 、 R^4 、 X^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 A および m は、前記と同様な意味を有する。」

[0103] 一般式〔15〕で表される化合物として、たとえば、モルホリンなどが知られている。

一般式〔1i〕で表される化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔14〕で表される化合物に一般式〔15〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類およびアミド類が挙げられ、アミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔14〕で表される化合物に対して、1～500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、トリエチルアミン、 N ， N －ジイソプロピルエチルアミンおよび4－メチルモルホリンがより好ましく、 N ， N －ジイソプロピルエチルアミンおよび4－メチルモルホリンがさらに好ましい。

塩基の使用量は、一般式〔14〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

一般式〔15〕で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔14〕で表される化合物に対して、1～10倍モルであればよい。

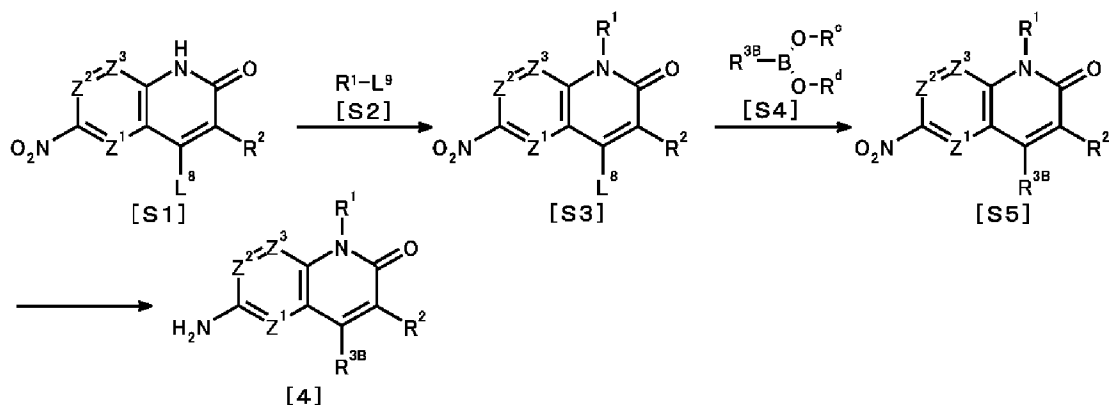
この反応は、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分間～48時間実施す

ればよい。

[0104] 次に、本発明化合物の製造原料の製造方法について説明する。

[0105] [製造方法 A]

[化9]



「式中、R^{3B}は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環式基を示し；R^eは、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；R^dは、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；または、R^eおよびR^dは、一緒になって、置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を示し；L⁸は、脱離基を示し；L⁹は、脱離基を示し；R¹、R²、Z¹、Z²およびZ³は、前記と同様な意味を有する。」

[0106] <第1工程>

一般式 [S1] で表される化合物として、たとえば、4-クロロ-6-ニトロキノリン-2(1H)-オンなどが知られている。

一般式 [S2] で表される化合物として、たとえば、ヨウ化エチルなどが知られている。

一般式 [S3] で表される化合物は、塩基の存在下、一般式 [S1] で表される化合物に一般式 [S2] で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エ

ステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類およびスルホキシド類が挙げられ、アミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 1〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v／w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

好ましい塩基としては、無機塩基が挙げられ、炭酸セシウムがより好ましい。

塩基の使用量は、一般式〔S 1〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

一般式〔S 2〕で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 1〕で表される化合物に対して、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0107] <第2工程>

一般式〔S 4〕で表される化合物として、たとえば、シクロプロピルホウ酸などが知られている。

一般式〔S 5〕で表される化合物は、塩基の存在下、パラジウム触媒の存在下、リガンドの存在下または不存在下、一般式〔S 3〕で表される化合物に一般式〔S 4〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法5に準じて行えばよい。

[0108] <第3工程>

一般式〔4〕で表される化合物は、一般式〔S 5〕で表される化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。この反応は、リチャード C．ラロック（Richard C. Larock）ら、コンプレヘンシブ・オーガニック・ト

ランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、第2版、第823～827頁、1999年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載された方法またはそれに準じた方法で行えばよい。具体的には、金属触媒を用いる接触水素添加反応および鉄または亜鉛などの金属を用いる還元反応などが挙げられる。

[0109] 一般式 [S 5] で表される化合物を接触水素添加反応に付す場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、水、アルコール類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル、ケトン類、エステル類、酢酸およびピリジンが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に使用される金属触媒としては、たとえば、パラジウム-炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；酸化パラジウムおよび水酸化パラジウムなどのパラジウム塩；ラネーニッケルなどのニッケル金属；ならびに酸化白金などの白金塩などが挙げられる。

金属触媒の使用量は、一般式 [S 5] で表される化合物に対して0.001～5倍量 (w/w)、好ましくは、0.01～1倍量 (w/w) である。

水素源としては、たとえば、水素；ギ酸；ギ酸ナトリウム、ギ酸アンモニウムおよびギ酸トリエチルアンモニウムなどのギ酸塩；シクロヘキセン；ならびにシクロヘキサジエンなどが挙げられる。

水素源の使用量は、一般式 [S 5] で表される化合物に対して2～100倍モルであればよく、好ましくは、2～10倍モルである。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～100℃で1分間～24時間実施すればよい。

[0110] 一般式 [S 5] で表される化合物を金属を用いる還元反応に付す場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、水、アルコール類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル、ケトン類およびエステル類が挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる金属としては、たとえば、鉄、亜鉛、スズおよび塩化スズ (II) などが挙げられる。

金属の使用量は、一般式 [S 5] で表される化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~10倍モルである。

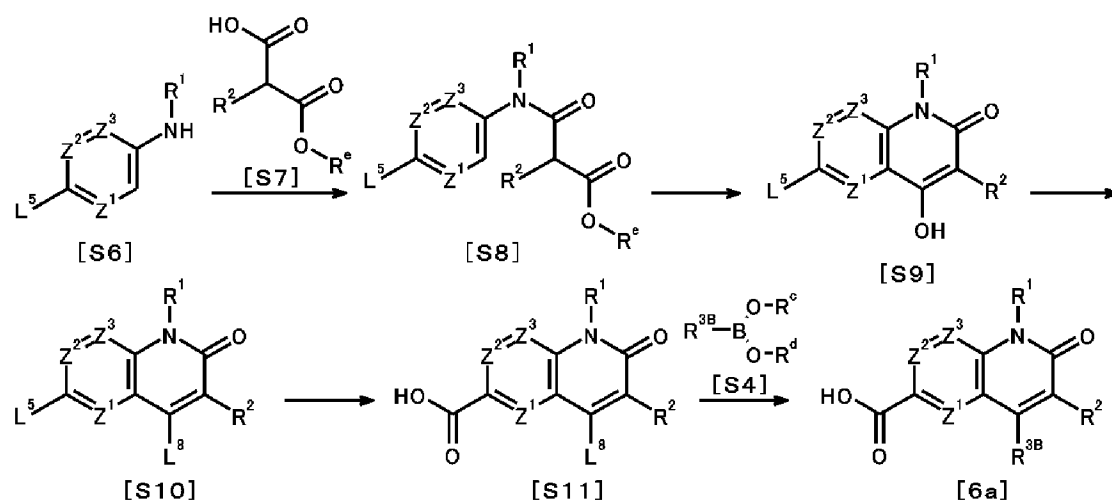
この反応において所望により用いられる酸としては、たとえば、塩化水素、臭化水素、酢酸および塩化アンモニウムなどが挙げられる。

酸の使用量は、一般式 [S 5] で表される化合物に対して0.001~100倍量 (v/w) であればよく、好ましくは、0.01~20倍量 (v/w) である。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~100℃で1分間~24時間実施すればよい。

[0111] [製造方法 B]

[化10]



「式中、 R^e は、カルボキシル保護基を示し； R^1 、 R^2 、 R^{3B} 、 R^c 、 R^d 、 L^5 、 L^8 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、前記と同様な意味を有する。」

[0112] <第1工程>

一般式 [S 6] で表される化合物として、たとえば、N-エチル-4-ヨードアニリンなどが知られている。

一般式 [S 7] で表される化合物として、たとえば、3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピオン酸などが知られている。

一般式 [S 8] で表される化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在

下、塩基の存在下、一般式〔S 6〕で表される化合物に一般式〔S 7〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造方法 1 に準じて行えばよい。

[0113] <第 2 工程>

一般式〔S 9〕で表される化合物は、一般式〔S 8〕で表される化合物に脱水剤を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類およびスルホキシド類が挙げられ、アミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 8〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

この反応に用いられる脱水剤としては、たとえば、五酸化ニリン、五塩化リン、塩化ホスホリルおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

脱水剤の使用量は、一般式〔S 8〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0114] <第 3 工程>

L⁸が、たとえば、ハロゲン原子の場合、一般式〔S 10〕で表される化合物は、一般式〔S 9〕で表される化合物にハロゲン化剤を反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、脂肪族炭化水素、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用して

もよい。

好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類が挙げられる。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 9〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v／w）であればよい。

この反応に用いられるハロゲン化剤としては、たとえば、オキシ塩化リン、塩化ホスホリルおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、一般式〔S 9〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。また、ハロゲン化剤を溶媒として使用してもよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0115] <第4工程>

一般式〔S 1 1〕で表される化合物は、塩基の存在下、パラジウム触媒の存在下、一般式〔S 1 0〕で表される化合物にギ酸ナトリウムを反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類およびスルホキシド類が挙げられ、アミド類がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 1 0〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v／w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、たとえば、有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔S 1 0〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応に使用されるパラジウム触媒としては、パラジウム－炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムなどの無機パラジウム

塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；クロロ（2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）（2-（2-アミノエチル）フェニル）パラジウム（II）；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（*tert*-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロリド、（E）-ジ（ μ -アセタート）ビス（*o*-（ジオートリルホスフィノ）ベンジル）ジパラジウム（II）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などの有機パラジウム錯体ならびにポリマー担持ビス（アセタート）トリフェニルホスフィンパラジウム（II）およびポリマー担持ジ（アセタート）ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム（II）などのポリマー担持有機パラジウム錯体などが挙げられ、有機パラジウム錯体が好ましい。

パラジウム触媒の使用量は、一般式〔S 1 0〕で表される化合物に対して0.00001～1倍モル、好ましくは、0.01～0.2倍モルであればよい。

ギ酸ナトリウムの使用量は、一般式〔S 1 0〕で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは、0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0116] <第5工程>

一般式〔S 4〕で表される化合物として、たとえば、*tert*-ブチル 4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシラートなどが知られている。

一般式〔6 a〕で表される化合物は、塩基の存在下、パラジウム触媒の存在下、リガンドの存在下または不存在下、一般式〔S 1 1〕で表される化合物に一般式〔S 4〕で表される化合物を反応させることにより製造すること

ができる。

この反応は、製造方法 5 に準じて行えばよい。

[0117] 上記した製造方法で使用される化合物において、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

上記した製造方法で使用される化合物において、たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

上記した製造方法で得られる化合物は、たとえば、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、他の化合物に誘導することができる。

[0118] 一般式 [1] で表される化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよい。これらは、常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で、経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）投与により、1 日、0.01～1000mg/kg を 1 回から数回に分割して投与すればよい。

[0119] C X C L 1 O の過剰産生が関与する疾患としては、炎症性腸疾患、関節炎、乾癬、全身性硬化症、全身性エリテマトーデスおよび自己免疫神経炎症性疾患などの免疫疾患が挙げられる。

医薬組成物とは、有効成分である本発明の化合物またはその塩以外に、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合し

た組成物を意味する。

処置剤は、処置を目的とした医薬組成物を意味する。

処置は、予防または治療を含む。予防は、発症の阻害、発症リスクの低減、発症の遅延を含む。治療は、対象となる疾患または状態の改善または進行の抑制（維持または遅延）を含む。処置の対象は、その処置の必要のあるヒトまたは非ヒト動物を含む。

[0120] 次に、本発明を参考例、実施例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0121] 特に記載のない場合、カラムクロマトグラフィーによる精製は、自動精製装置 I S O L E R A (B i o t a g e 社) または中圧液体クロマトグラフ Y F L C - W p r e p 2 X Y . N (山善株式会社) を使用した。

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、S N A P

K P - S i l C a r t r i d g e (B i o t a g e 社)、ハイフラッシュカラム W 0 0 1、W 0 0 2、W 0 0 3、W 0 0 4 または W 0 0 5 (山善株式会社) を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、S N A P K P - N H C a r t r i d g e (B i o t a g e 社) を使用した。

溶離液における混合比は、容量比である。たとえば、「ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=100：0-50：50」は、100%ヘキサン／0%酢酸エチルの溶離液を最終的に50%ヘキサン／50%酢酸エチルの溶離液へ変化させたことを意味する。

[0122] フロー式水素化反応装置は、H-C u b e (T h a l e s N a n o 社) を使用した。

マイクロウェーブ装置は、I n i t i a t o r + または I n i t i a t o r S i x t y (いずれも B i o t a g e 社) を使用した。

MSスペクトルは、A C Q U I T Y S Q D L C / M S S y s t e m (W a t e r s 社、イオン化法：E S I (E l e c t r o S p r a y I o n i z a t i o n、エレクトロスプレーイオン化) 法)、M-8000型(日立製

作所、イオン化法：ESI法）、LCMS-2010EV（島津製作所、イオン化法：ESIとAPCI（Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化）を同時に行うイオン化法）またはJMS-T100LP（DART）（JEOL社、イオン化法：DART（Direct Analysis in Real Time、リアルタイム直接分析）法）を用いて測定した。

NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、Bruker AV300（Bruker社）またはJNM-AL400型（JEOL社）を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

[0123] NMR測定における略号は、以下の意味を有する。

s：シングレット

brs：ブロードシングレット

d：ダブレット

dd：ダブルダブレット

t：トリプレット

q：クアルテット

quint：クインテット

m：マルチプレット

DMSO- D_6 ：重ジメチルスルホキシド

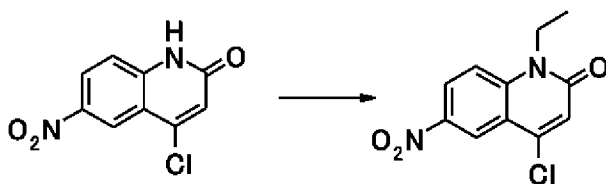
[0124] 参考例および実施例における略号は、以下の意味を有する。

Bn：ベンジル

Me：メチル

[0125] 参考例 1

[化11]

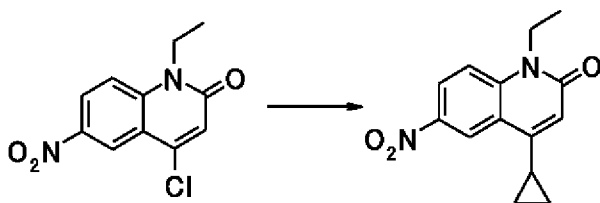


4-クロロ-6-ニトロキノリン-2-(1H)-オン18.5gのN,N-ジメチルアセトアミド150mL懸濁液に、40~50℃で炭酸セシウム53.8gを加えた。反応混合物に氷冷下、ヨウ化エチル7.91mLを加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。固形物をろ取し、水で洗浄し、微褐色固体を得た。得られた固体に酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、微褐色固体の4-クロロ-1-エチル-6-ニトロキノリン-2-(1H)-オン8.88gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.39(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.01(1H, s), 7.51(1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 8.48(1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 8.94(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

[0126] 参考例2

[化12]



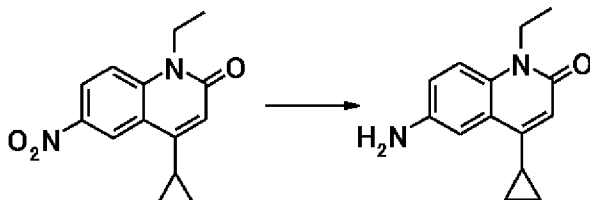
4-クロロ-1-エチル-6-ニトロキノリン-2-(1H)-オン5.17g、シクロプロピルホウ酸一水和物4.26g、炭酸ナトリウム10.9g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 0.44g、エチレングリコールジメチルエーテル50mLおよび水5.0mLの混合物を、窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテル、酢酸エチルおよびヘキサンを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-ニトロキノリン-2-(1H)-オン4.81gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.79-0.87(2H, m), 1.15-1.24(2H, m), 1.37(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.1

1-2. 23(1H, m), 4. 37(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 54(1H, s), 7. 47(1H, d, J=9. 2Hz), 8. 42(1H, dd, J=9. 2, 2. 6Hz), 9. 00(1H, d, J=2. 6Hz).

[0127] 参考例 3

[化13]

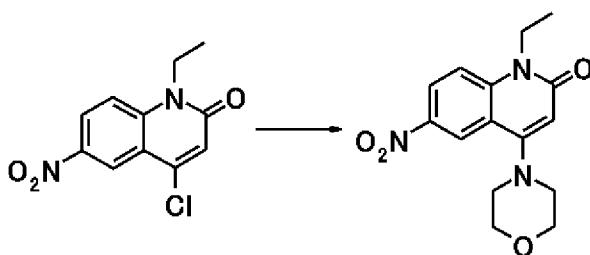


4-シクロプロピル-1-エチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン4.8g、塩化アンモニウム0.68g、鉄粉3.91g、エタノール48mLおよび水9.6mLの混合物を、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルおよび水で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、淡黄色固体の6-アミノ-4-シクロプロピル-1-エチルキノリン-2(1H)-オン3.92gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71-0.79(2H, m), 0.99-1.08(2H, m), 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 1.96-2.08(1H, m), 3.74(2H, brs), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 6.42(1H, s), 6.99(1H, dd, J=9.2, 2.6Hz), 7.23(1H, d, J=9.2Hz), 7.38(1H, d, J=2.6Hz).

[0128] 参考例 4

[化14]



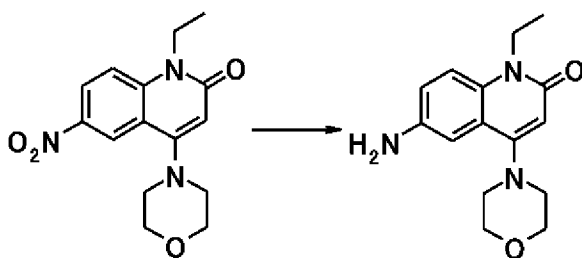
4-クロロ-1-エチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン2.0g、

N, N-ジメチルアセトアミド10mLおよびモルホリン3.46mLの混合物を、外温130~140℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に水を加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン2.29gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.10-3.18(4H, m), 3.95-4.03(4H, m), 4.36(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.27(1H, s), 7.46(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

[0129] 参考例 5

[化15]

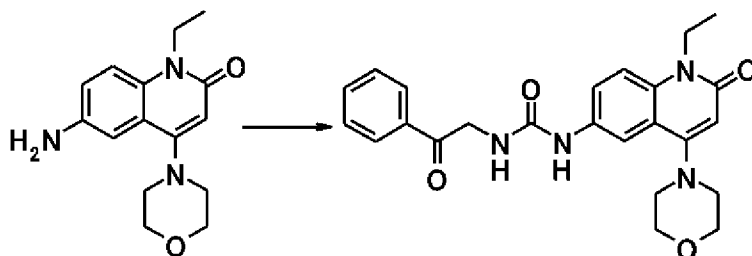


1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン2.27g、塩化アンモニウム0.26g、鉄粉1.46g、エタノール20mLおよび水4.0mLの混合物を、3時間20分間加熱還流した。反応混合物にジオキサン20mLおよび酢酸エチル20mLを加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、一晚静置した後に、1時間加熱還流した。反応混合物にクロロホルム100mLを加え、1時間加熱還流した。反応混合物に、塩化アンモニウム0.26gおよび鉄粉0.73gを加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ去した。ろ液をクロロホルムおよび水で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の6-アミノ-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン1.76gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.04–3.12 (4H, m), 3.71 (2H, brs), 3.89–3.96 (4H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.18 (1H, s), 6.96 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

[0130] 参考例 6

[化16]

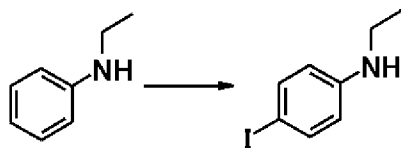


6-アミノ-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン0.7gのジクロロメタン14mL溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール0.46gを加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に室温でトリエチルアミン0.54mLを加えた。反応混合物に氷冷下、2-アミノ-1-フェニルエタノン塩酸塩0.48gを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の1-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ウレア0.86gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.10–3.17 (4H, m), 3.89–3.97 (4H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.86 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.93–6.01 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.42–7.56 (3H, m), 7.59–7.68 (1H, m), 7.96–8.03 (3H, m).

[0131] 参考例 7

[化17]

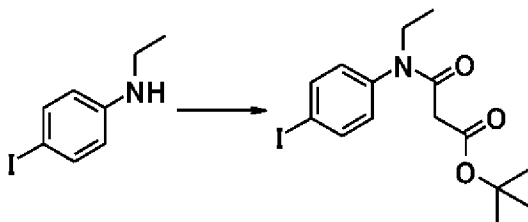


N-エチルアニリン5mLのジクロロメタン50mLおよびメタノール25mL溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム6.7gを加えた後、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨーダート13.8gを加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、微褐色固体のN-エチル-4-ヨードアニリン9.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60 (1H, brs), 6.34-6.42 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m).

[0132] 参考例 8

[化18]



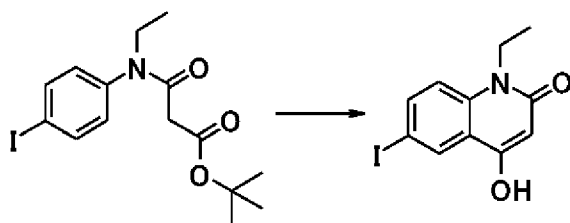
N-エチル-4-ヨードアニリン9.8g、3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピオン酸7.0gおよびジクロロメタン50mLの混合物に、水冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩8.38gを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、トリエチルアミン6.1mLおよびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン5.34gを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピオン酸1.75gおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩4.2gを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および1mol/L塩酸で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し

た。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の *tert*-ブチル 3-(エチル(4-ヨードフェニル)アミノ)-3-オキソプロパノアート8.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42(9H, s), 3.07(2H, s), 3.75(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.94-7.01(2H, m), 7.71-7.79(2H, m).

[0133] 参考例 9

[化19]

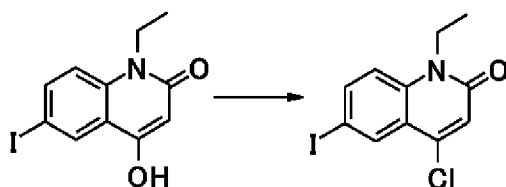


メタンスルホン酸40mLに、室温で *tert*-ブチル 3-(エチル(4-ヨードフェニル)アミノ)-3-オキソプロパノアート8.1gを加えた。得られた混合物に、五酸化ニリン5.91gを加えた後、外温50~60℃で30分間攪拌した。反応混合物を昇温し、外温100~110℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を氷水に加えた。固形物をろ取し、水で洗浄し、微褐色固体の 1-エチル-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン6.55gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.86(1H, s), 7.36(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.56(1H, brs).

[0134] 参考例 10

[化20]

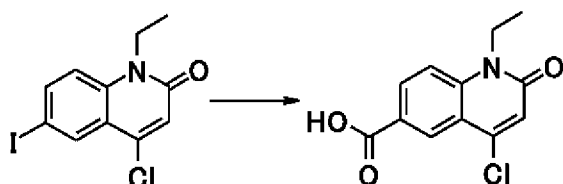


オキシ塩化リン25mLに1-エチル-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2-(1H)-オン6.5gを室温に加え、外温90~100℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を水に加えた。得られた混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル〕で精製した。得られた残留物にジイソプロピルエーテル、酢酸エチルおよびヘキサンを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の4-クロロ-1-エチル-6-ヨードキノリン-2-(1H)-オン4.87gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.19(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.25(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 7.52(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0135] 参考例 1 1

[化21]



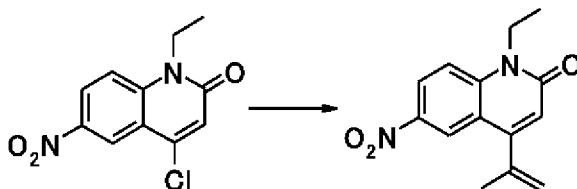
4-クロロ-1-エチル-6-ヨードキノリン-2-(1H)-オン1.48g、ギ酸ナトリウム0.9g、塩化リチウム0.56g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1.51mL、無水酢酸0.86mL、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O) 0.12gおよびN,N-ジメチルアセトアミド10mLの混合物を、窒素雰囲気下、外温90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ去した。ろ液を5mol/L水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、6mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、ジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加えた。固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体の4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸1.06gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.31(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.06(1H, s), 7.8

0 (1H, d, J=9.2Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 13.27 (1H, brs).

[0136] 参考例 1 2

[化22]

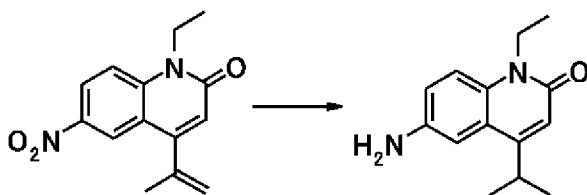


4-クロロ-1-エチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン10.1g、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル8.07g、リン酸三カリウム17.38g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 0.28g、ジオキサン225mLおよび水90mLの混合物を窒素雰囲気下、3時間10分間加熱還流した。反応混合物にビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 0.28gを加え、30分間加熱還流した。反応混合物にビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 0.28gを加え、1時間30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、黄色固体の1-エチル-6-ニトロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン10.19gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.14-2.19(3H, m), 4.40(2H, q, J=7.2Hz), 5.13-5.18(1H, m), 5.49-5.53(1H, m), 6.66(1H, s), 7.48(1H, d, J=9.3Hz), 8.40(1H, dd, J=9.3, 2.7Hz), 8.64(1H, d, J=2.7Hz).

[0137] 参考例 1 3

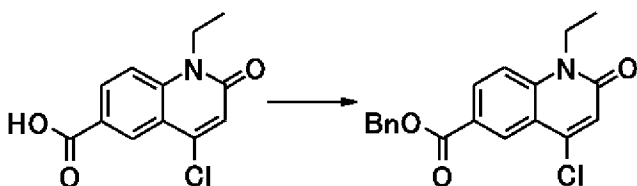
[化23]



1-エチル-6-ニトロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン5.0gのメタノール450mLおよびジオキサン50mL溶液に、10%パラジウム-炭素2.5gを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去し、黄色泡状物質の6-アミノ-1-エチル-4-(プロパン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン3.86gを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.27-1.38 (3H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m).

[0138] 参考例 14

[化24]

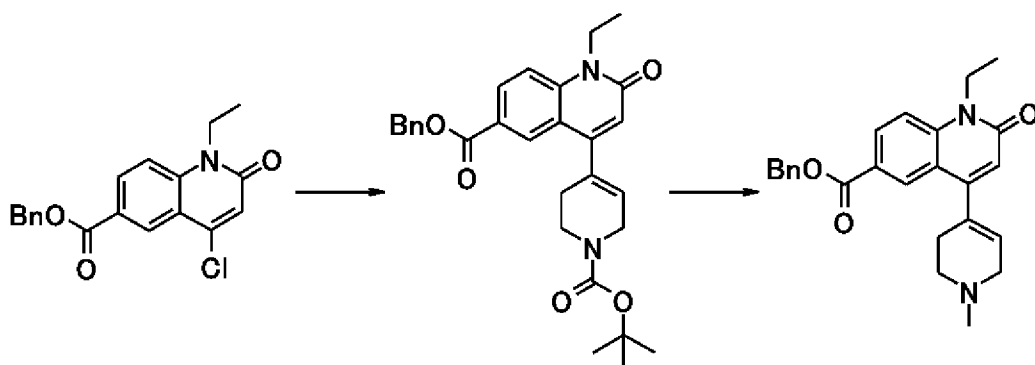


4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸1.01gのN,N-ジメチルホルムアミド5mL懸濁液に、炭酸カリウム0.83gおよびベンジルクロリド0.51mLを加え、外温80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=80：20-70：30〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを

加え、固形物をろ取し、白色固体のベンジル 4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシレート1.09gを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.43 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.34-7.52 (6H, m), 8.30 (1H, dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0139] 参考例 15

[化25]



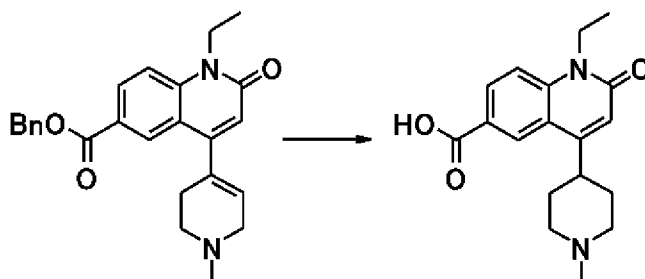
ベンジル 4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシレート1.09g、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート1.18g、リン酸三カリウム1.36g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 68mg、ジオキサン23mLおよび水9mLの混合物を窒素雰囲気下、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=70：30-60：40〕で精製し、黄色油状物のベンジル 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシレートを得た。

得られたベンジル 4- (1- (tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシラートのギ酸4mL溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液2.5mLを加え、外温80℃で1時間30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液に反応混合物および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離=100：0-70：30〕で精製し、淡褐色固体のベンジル 1-エチル-4- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシラート1.17gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.42-2.53 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.13-3.21 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 5.80-5.87 (1H, m), 6.58 (1H, s), 7.33-7.50 (6H, m), 8.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0140] 参考例 16

[化26]



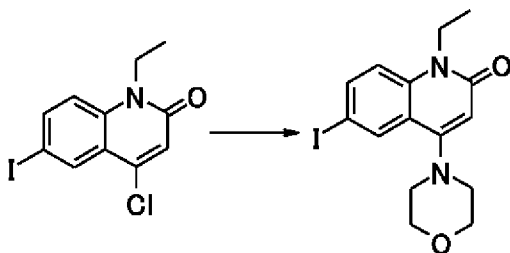
ベンジル 1-エチル-4- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキシラート118mgのメタノール20mL溶液に、10%パラジウム-炭素118mgを加え、水素雰囲気下、室温で3時間15分間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、

白色固体の1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸62mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70-1.85(2H, m), 2.01-2.12(2H, m), 2.81(3H, s), 3.13-3.23(2H, m), 3.24-3.34(1H, m), 3.48-3.57(2H, m), 4.13(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.41(1H, s), 7.51(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.25(1H, s).

[0141] 参考例 17

[化27]

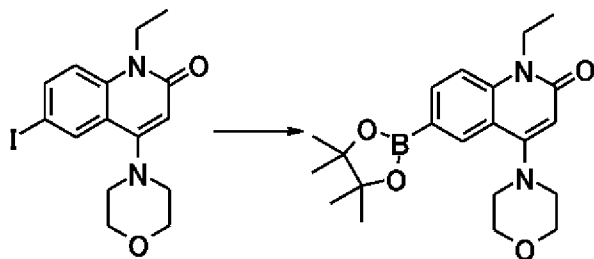


4-クロロ-1-エチル-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン0.39g、N,N-ジメチルアセトアミド2.0mLおよびモルホリン0.51mLの混合物を、封管中、外温130~140℃で1時間30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよびヘキサンを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン0.33gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.04-3.13(4H, m), 3.90-3.99(4H, m), 4.28(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.18(1H, s), 7.14(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

[0142] 参考例 18

[化28]

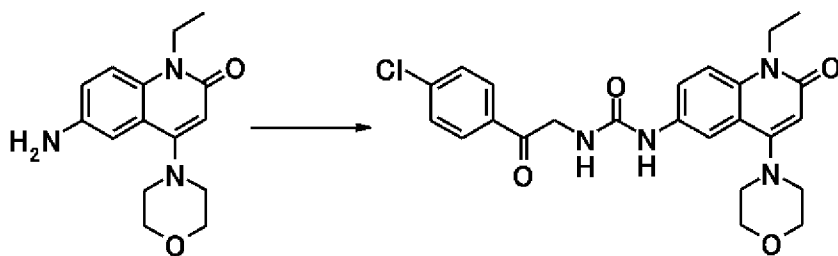


1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン0.25g、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド53mg、酢酸カリウム0.19g、ビス(ピナコラート)ジボロン0.17gおよびジオキサン3.0mLの混合物を、窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=80：20→0：100〕で精製し、微褐色油状物の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン66mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.45(15H, m), 3.05-3.22(4H, m), 3.90-4.05(4H, m), 4.25-4.41(2H, m), 6.14-6.22(1H, m), 7.33-7.43(1H, m), 7.89-8.00(1H, m), 8.23-8.33(1H, m).

[0143] 参考例 19

[化29]



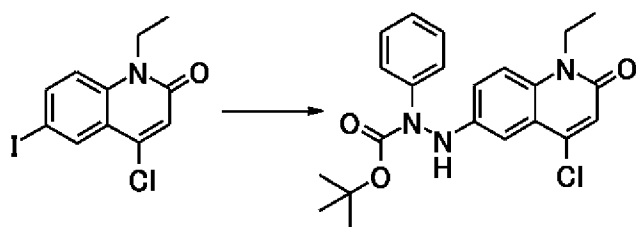
6-アミノ-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン

1 H) -オン1.0gのジクロロメタン10mL溶液に、1, 1' -カルボニルジイミダゾール0.65gを加え、外温40~50℃で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、トリエチルアミン0.76mLおよび2 -アミノ - 1 - (4 -クロロフェニル) エタノン塩酸塩0.84gを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノールの勾配溶離 = 100 : 0 - 90 : 10] で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の1 - (2 - (4 -クロロフェニル) - 2 -オキソエチル) - 3 - (1 -エチル - 4 - (モルホリン - 4 -イル) - 2 -オキソ - 1, 2 -ジヒドロキノリン - 6 -イル) ウレア0.74gを得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 3.01-3.08 (4H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.70 (2H, d, J=5.1Hz), 5.99 (1H, s), 6.50 (1H, t, J=5.2Hz), 7.47 (1H, d, J=9.3Hz), 7.56 (1H, dd, J=9.1, 2.6Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 8.01-8.07 (3H, m), 9.07 (1H, s).

[0144] 参考例 20

[化30]



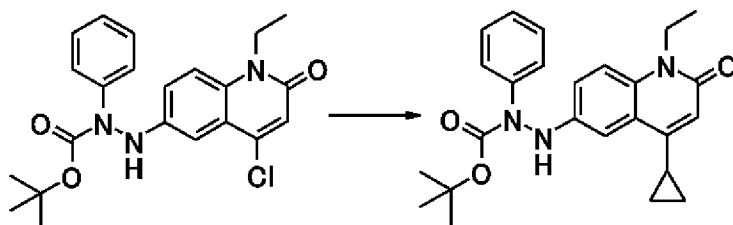
4 -クロロ - 1 -エチル - 6 -ヨードキノリン - 2 (1 H) -オン11.14g、tert -ブチル 1 -フェニルヒドラジンカルボキシレート7.93g、トリ - tert -ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート581mg、酢酸パラジウム375mg、炭酸セシウム16.32gおよびトルエン160mLの混合物を、窒素雰囲気下、1時間30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液

をあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝80：20→60：40）で精製し、黄色固体の *tert*-ブチル 2-（4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-1-フェニルヒドラジンカルボキシレート6.01gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.29–7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.54–7.60 (2H, m).

[0145] 参考例 2 1

[化31]

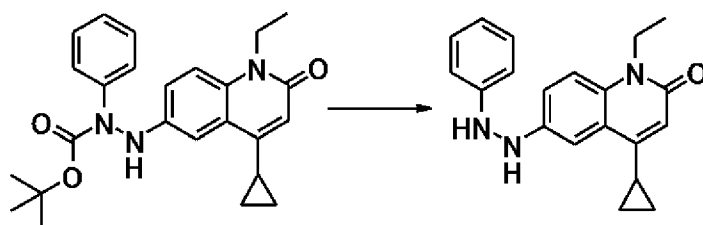


tert-ブチル 2-（4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-1-フェニルヒドラジンカルボキシレート690mg、シクロプロピルホウ酸172mg、リン酸三カリウム1.06g、ビス（*tert*-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）35mg、ジオキサン12mLおよび水4.0mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、140℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液をあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝60：40→40：60）で精製し、淡黄色固体の *tert*-ブチル 2-（4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-1-フェニルヒドラジンカルボキシレート527mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67–0.73 (2H, m), 0.94–1.01 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41 (9H, s), 1.90–2.00 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=0.98\text{Hz}$), 6.56 (1H, s), 7.08–7.19 (2H, m), 7.25–7.39 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.57–7.63 (2H, m).

[0146] 参考例 2 2

[化32]

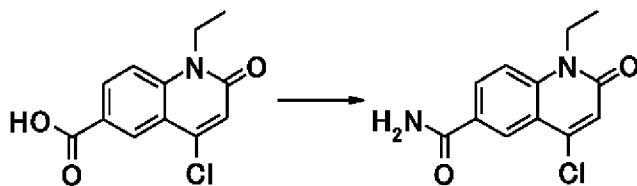


tert-ブチル 2- (4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) -1-フェニルヒドラジンカルボキシレート200mgおよび20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液2mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、140℃で2分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-(2-フェニルヒドラジニル)キノリン-2(1H)-オン115mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0.62–0.69 (2H, m), 0.87–0.95 (2H, m), 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.90–2.00 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.20 (1H, s), 6.65 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.74–6.81 (2H, m), 7.08–7.15 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.69–7.77 (2H, m).

[0147] 参考例 2 3

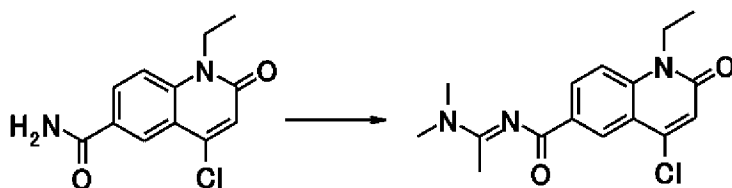
[化33]



4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸4.0gのテトラヒドロフラン25mL懸濁液に、室温で、オキサリルクロリド2.6mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド10 μ Lを加え、3時間攪拌した。28%アンモニウム水溶液に、氷冷下、反応混合物および水100mLを加えた。固形物をろ取し、水で洗浄し、微褐色固体の4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド3.70gを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.52(1H, brs), 7.76(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22(1H, dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$), 8.25(1H, brs), 8.50(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0148] 参考例 2 4

[化34]

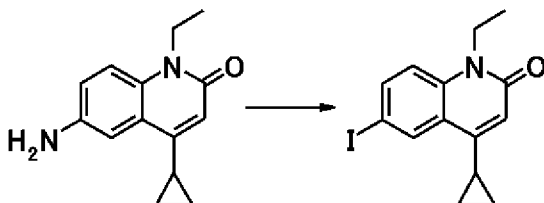


4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド2.0gおよび1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルエタンアミン10mLの混合物を、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に、ジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体の4-クロロ-N-((1E)-1-(ジメチルアミノ)エチリデン)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド2.13gを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.31(3H, s), 3.16(3H, s), 3.19(3H, s), 4.30(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.00(1H, s), 7.72(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33(1H, dd, $J=8.8, 2.0$

Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz).

[0149] 参考例 2 5

[化35]

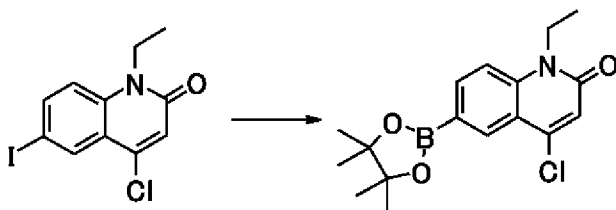


6-アミノ-4-シクロプロピル-1-エチルキノリン-2(1H)-オン0.50gのアセトニトリル9mL溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物1.25gを加え、氷冷下ヨウ化カリウム0.91gおよび亜硝酸ナトリウム0.30gの水溶液1.3mLを添加し、10分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、1%チオ硫酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=70：30→40：60〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、淡黄色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン0.31gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-0.79(2H, m), 1.07-1.12(2H, m), 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 2.01-2.08(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.2Hz), 6.43(1H, d, J=1.2Hz), 7.14(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.38(1H, d, J=2.0Hz).

[0150] 参考例 2 6

[化36]

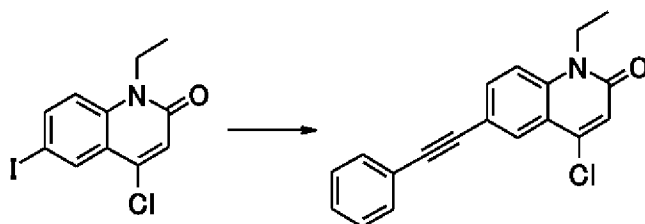


参考例 18 と同様の方法により、4-クロロ-1-エチル-6-ヨードキノリン-2(1H)-オンから4-クロロ-1-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2(1H)-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.38(12H, s), 4.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 7.39(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

[0151] 参考例 27

[化37]

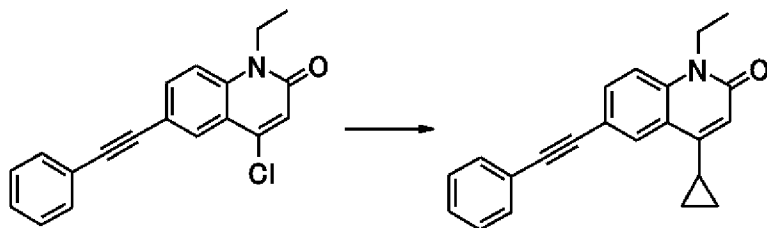


4-クロロ-1-エチル-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン334mg、エチニルベンゼン112mg、ヨウ化銅(I) 2mg、トリフェニルホスフィン5mg、ジクロロパラジウム2mg、トリエチルアミン0.42mLおよびテトラヒドロフラン5mLの混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水および1mol/L塩酸を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、褐色固体の4-クロロ-1-エチル-6-(フェニルエチニル)キノリン-2(1H)-オン160mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.92(1H, s), 7.35-7.42(4H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.76(1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[0152] 参考例 28

[化38]

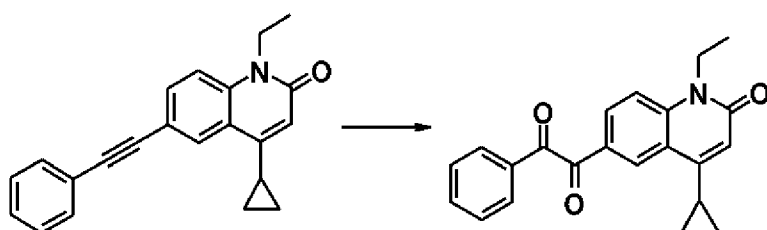


4-クロロ-1-エチル-6-(フェニルエチニル)キノリン-2(1H)-オン154mg、シクロプロピルホウ酸52mg、リン酸三カリウム318mg、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)11mg、ジオキサン3mLおよび水1mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、140℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル、水および2mol/L塩酸を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=80：20-60：40〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-(フェニルエチニル)キノリン-2(1H)-オン100mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-0.83(2H, m), 1.08-1.16(2H, m), 1.36(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08-2.19(1H, m), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.45-6.49(1H, m), 7.34-7.42(4H, m), 7.55-7.61(2H, m), 7.71(1H, dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0153] 参考例 29

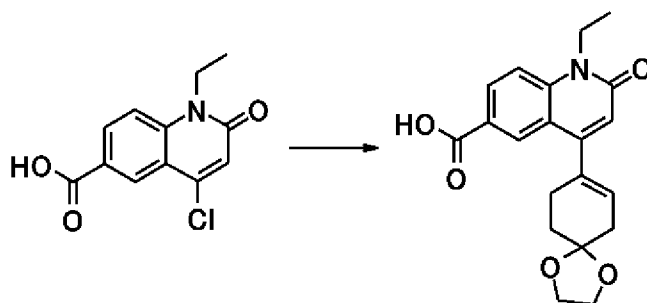
[化39]



4-シクロプロピル-1-エチル-6-(フェニルエチニル)キノリン-2(1H)-オン31mg、硫酸マグネシウム24mg、過マンガン酸カリウム19mg、炭酸水素ナトリウム5mg、アセトン3mLおよび水1.7mLの混合物を、室温で20分間攪拌した。反応混合物に過マンガン酸カリウム43mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に亜硝酸ナトリウム30mgおよび10%硫酸水溶液を加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルおよび水で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=60：40→30：70〕で精製し、1-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-フェニルエタン-1,2-ジオン20mgを得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.74-0.80(2H, m), 1.05-1.12(2H, m), 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 2.07-2.16(1H, m), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 6.46-6.49(1H, m), 7.46(1H, d, J=9.0Hz), 7.54(2H, t, J=7.9Hz), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 8.02(2H, dd, J=8.3, 1.2Hz), 8.14(1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 8.77(1H, d, J=2.0Hz).

[0154] 参考例30

[化40]



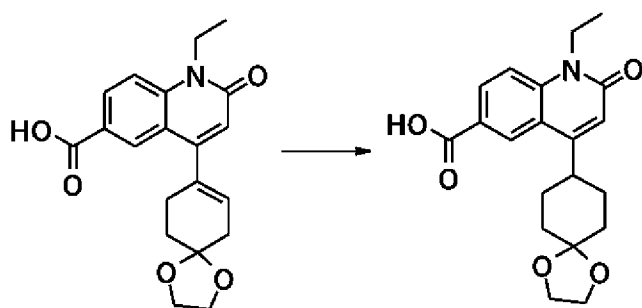
4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸503mg、8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン639mg、リン酸三カリウム849mg、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)42mg、ジオキ

サン12mLおよび水4mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、140℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。水層を分取し、酢酸エチルで2回洗浄した。水層に6mol/L塩酸を加えpH2.0に調整し、テトラヒドロフランを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、淡褐色固体の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸590mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.85 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.39-2.56 (4H, m), 3.94-4.00 (4H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.71-5.76 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 13.02 (1H, brs).

[0155] 参考例 3 1

[化41]



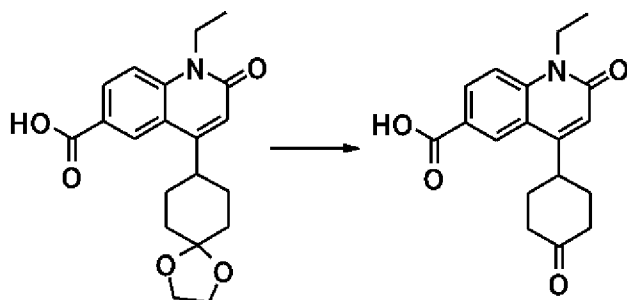
4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸583mg、ジオキササン20mLおよびメタノール100mLの混合物に、20%水酸化パラジウム-炭素291mgを加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-

－8－イル）－1－エチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－6－カルボン酸502mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60–1.93 (8H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.87–3.96 (4H, m), 4.29 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.46–6.51 (1H, m), 7.66–7.73 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.45 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 13.06 (1H, brs).

[0156] 参考例 3 2

[化42]

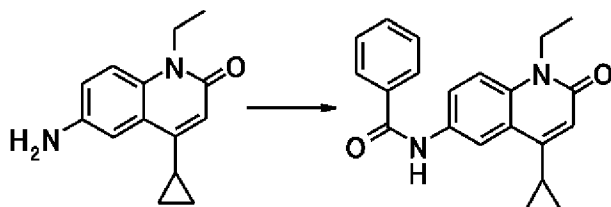


4－（1，4－ジオキサスピロ〔4.5〕デカ－8－イル）－1－エチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－6－カルボン酸250mgのテトラヒドロフラン10mL懸濁液に、室温で濃塩酸1.0mLを加え、4時間攪拌した。固形物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、白色固体の1－エチル－2－オキソ－4－（4－オキソシクロヘキシル）－1，2－ジヒドロキノリン－6－カルボン酸182mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.83–2.00 (2H, m), 2.09–2.19 (2H, m), 2.26–2.37 (2H, m), 2.71–2.83 (2H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58–6.62 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0157] 実施例 1

[化43]

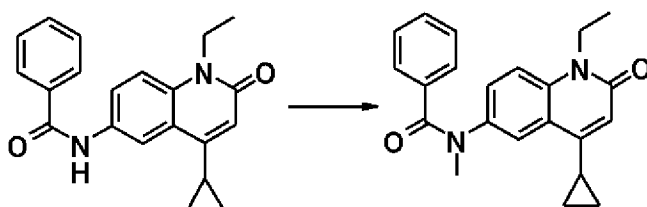


6-アミノ-4-シクロプロピル-1-エチルキノリン-2(1H)-オン1.2gのピリジン6mL懸濁液に、ベンゾイルクロリド0.73mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取り、微褐色固体のN-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド1.75gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.75-0.84 (2H, m), 1.02-1.11 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.09-2.21 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.32 (1H, s), 7.44-7.66 (4H, m), 7.91-8.09 (3H, m), 8.65 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.45 (1H, s).

[0158] 実施例 2

[化44]

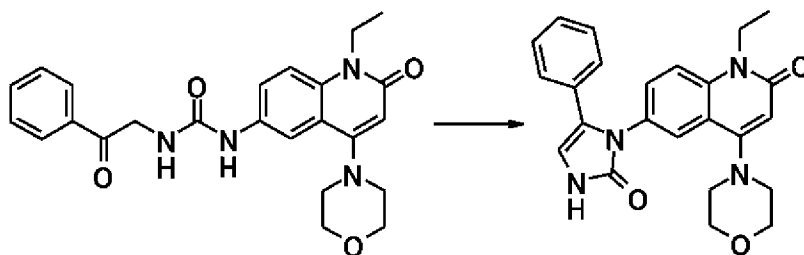


N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド1.75gのN,N-ジメチルアセトアミド15mL溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム0.25gを加え、10分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、ヨウ化メチル0.43mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整し、固形物をろ取した。ろ液の有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物およびろ取した固形物に、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルおよび水を加え、固形物をろ取り、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体のN-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド1.45gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0.48–0.57 (2H, m), 0.86–0.95 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.93–2.06 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.24 (1H, s), 7.16–7.33 (5H, m), 7.46–7.58 (2H, m), 7.76–7.81 (1H, m).

[0159] 実施例 3

[化45]

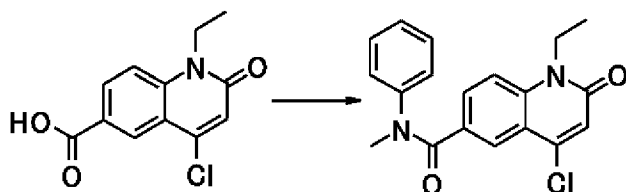


1 – (1 – エチル – 4 – (モルホリン – 4 – イル) – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロキノリン – 6 – イル) – 3 – (2 – オキソ – 2 – フェニルエチル) ウレア 0.86g のジオキササン 5.0mL 懸濁液に、室温で濃塩酸 5.0mL を加え、2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、固形物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、微褐色固体の 1 – エチル – 4 – (モルホリン – 4 – イル) – 6 – (2 – オキソ – 5 – フェニル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – イミダゾール – 1 – イル) キノリン – 2 (1 H) – オン 0.72g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.54–2.65 (4H, m), 3.44–3.53 (4H, m), 4.17–4.29 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.05–7.12 (2H, m), 7.14–7.31 (4H, m), 7.59–7.68 (2H, m), 10.57–10.63 (1H, m).

[0160] 実施例 4

[化46]



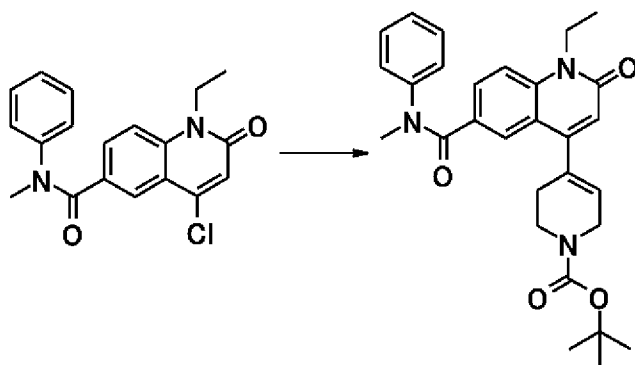
4 – クロロ – 1 – エチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロキノリン – 6 – カルボン酸 3.0g のテトラヒドロフラン 30mL 懸濁液に、室温で、オキサリルク

ロリド1.25mLおよびN, N-ジメチルホルムアミド10 μ Lを加え、2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、N-メチルアニリン1.55mLおよびトリエチルアミン1.81mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50→20：80〕で精製した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の4-クロロ-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド2.01gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.55 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.15-7.32 (4H, m), 7.65 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0161] 実施例 5

[化47]



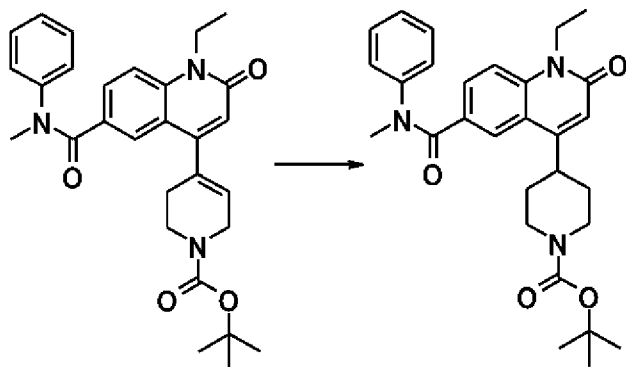
4-クロロ-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド2.0g、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート2.18g、炭酸ナトリウム1.24g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 0.21g、エチレングリコールジメチルエーテル20mLおよび水4.0mLの混合物を、窒素雰囲気下、3時間加熱還

流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50→0：100〕で精製し、微褐色泡状物質の *tert*-ブチル 4-（1-エチル-6-（メチル（フェニル）カルバモイル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシラート2.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.56 (9H, s), 1.94-2.14 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.99-4.06 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.42 (1H, brs), 6.41 (1H, s), 6.99-7.07 (2H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.22-7.33 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$).

[0162] 実施例 6

[化48]



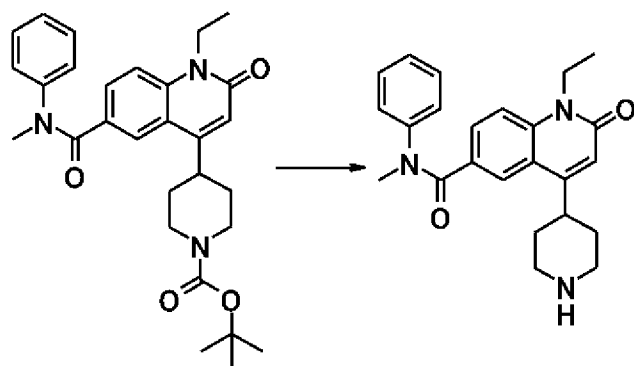
tert-ブチル 4-（1-エチル-6-（メチル（フェニル）カルバモイル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシラート1.47g、5%パラジウム-炭素0.44g、ギ酸アンモニウム0.29gおよびメタノール15mLの混合物を、窒素雰囲気下、1時間30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に、5%パラジウム-炭素0.44g、ギ酸アンモニウム0.29gおよびメタノール15mLを加え、窒素雰囲気下、2時間加熱還流し

た。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の *tert*-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル(フェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.26g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40–1.58 (4H, m), 1.50 (9H, s), 2.62–2.85 (3H, m), 3.56 (3H, s), 4.15–4.34 (4H, m), 6.49 (1H, s), 7.04–7.11 (2H, m), 7.12–7.20 (1H, m), 7.23–7.33 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$).

[0163] 実施例 7

[化49]

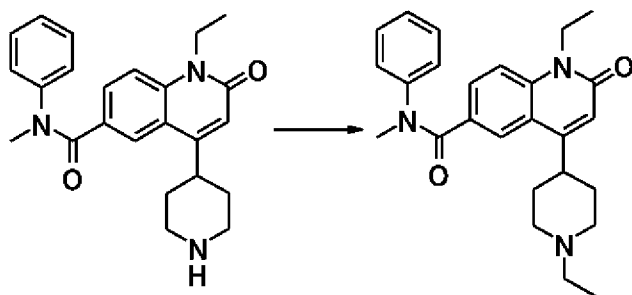


tert-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル(フェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.26g のジクロロメタン 5mL およびトリフルオロ酢酸 5mL の混合物を、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出し、さらにクロロホルムで 2 回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の 1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド 1.0g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55–1.67 (4H, m), 2.67–2.90 (3H, m), 3.22–3.34 (2H, m), 3.56 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.55 (1H, s), 7.05–7.20 (3H, m), 7.22–7.32 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$).

[0164] 実施例 8

[化50]

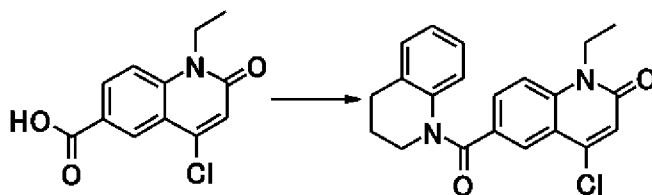


1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド1.0gのアセトン15mLおよびテトラヒドロフラン8mLの懸濁液に、炭酸カリウム0.71gおよびヨウ化エチル0.25mLを加え、室温で30分間攪拌した後、外温40℃で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム0.24gおよびヨウ化エチル82 μL を加え、外温40℃で1時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50→0：100〕で精製した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の1-エチル-4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド0.76gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.31–1.52 (4H, m), 1.92–2.06 (2H, m), 2.40 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.47–2.63 (1H, m), 2.86–2.98 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.36 (1H, s), 7.10–7.32 (5H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.9, 1.7\text{Hz}$).

[0165] 実施例 9

[化51]

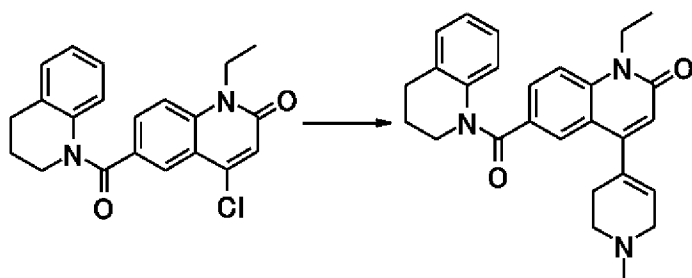


実施例4と同様の方法により、4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸から4-クロロ-6-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)-1-エチルキノリン-2(1H)-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.10 (2H, quint, $J=6.6\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.83–6.90 (2H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.18–7.28 (2H, m), 7.56 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0166] 実施例10

[化52]



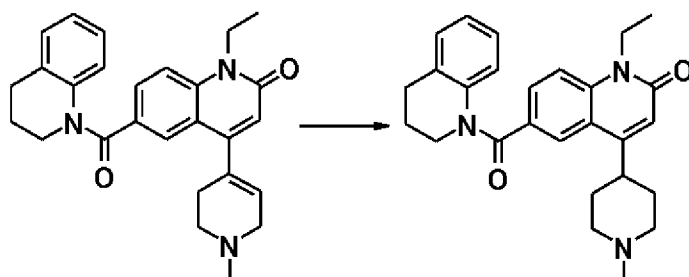
4-クロロ-6-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)-1-エチルキノリン-2(1H)-オン64mg、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン47mg、炭酸ナトリウム55mg、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 12.3mg、エチレングリコールジメチルエーテル2mLおよび水0.2mLの混合物を、窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水お

よび飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50－0：100〕で精製し、微褐色泡状物質の6－（3，4－ジヒドロキノリン－1（2H）－イルカルボニル）－1－エチル－4－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）キノリン－2（1H）－オン62mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.05–2.18 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.45–2.55 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94–3.02 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.29–5.36 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.80–6.89 (1H, m), 6.94–7.02 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$).

[0167] 実施例 1 1

[化53]



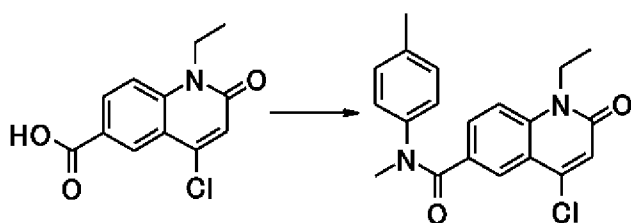
6－（3，4－ジヒドロキノリン－1（2H）－イルカルボニル）－1－エチル－4－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）キノリン－2（1H）－オン60mgのメタノール15mLおよび酢酸エチル15mLの混合物を、フロー式水素化反応装置を用いて水素添加反応（25℃、1bar、流速2mL/min、10%パラジウム炭素）を行った。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50－0：100〕で精製した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、白色固体の6－（3，4－ジヒドロキノリン－1（2H）－イルカルボニル）－1－エチル－4－（1－メチルピペリジン－4－イル）キノリン－2（1H）

) -オン10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.24–1.52 (4H, m), 1.80–1.94 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.50–2.65 (1H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.38 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.50–7.55 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.73–7.81 (1H, m).

[0168] 実施例 1 2

[化54]

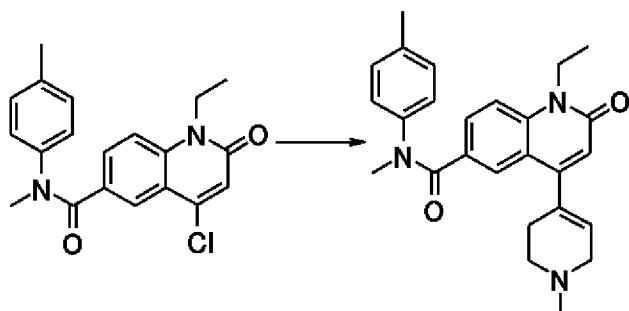


実施例 4 と同様の方法により、4-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸から4-クロロ-1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 3.51 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0169] 実施例 1 3

[化55]



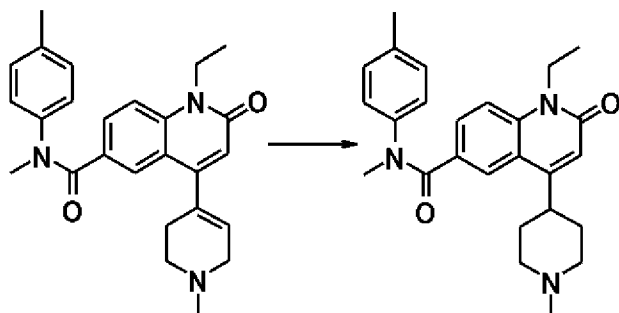
実施例 1 0 と同様の方法により、4-クロロ-1-エチル-N-メチル-

N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドから1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.14-2.21 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.04-3.11 (2H, m), 3.50 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36-5.42 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$).

[0170] 実施例 14

[化56]

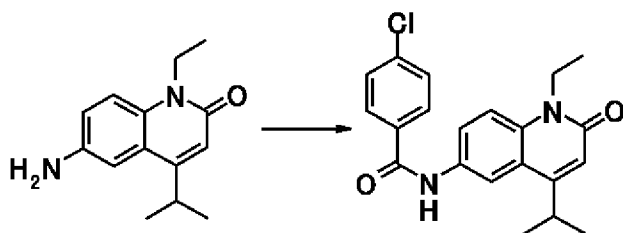


参考例 13 と同様の方法により、1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドから1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.50-1.71 (4H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.53 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.55 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$).

[0171] 実施例 15

[化57]

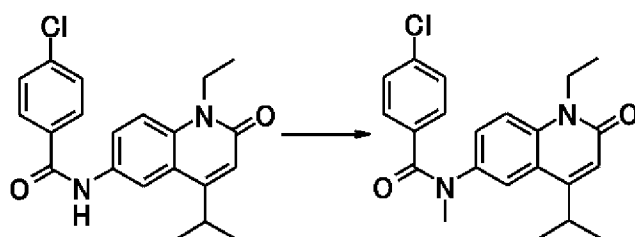


実施例 1 と同様の方法により、6-アミノ-1-エチル-4-(プロパン-2-イル)キノリン-2(1H)-オンおよび4-クロロベンゾイルクロリドから4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.31-1.40(3H, m), 3.34-3.47(1H, m), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.67(1H, s), 7.42(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=9.2, 2.3\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 8.33(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

[0172] 実施例 1 6

[化58]

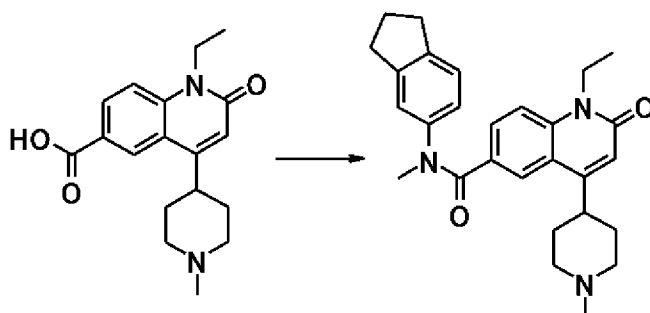


実施例 2 と同様の方法により、4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミドから4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.34(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.01-3.14(1H, m), 3.53(3H, s), 4.31(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.61(1H, s), 7.12-7.19(2H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.31-7.37(3H, m).

[0173] 実施例 1 7

[化59]

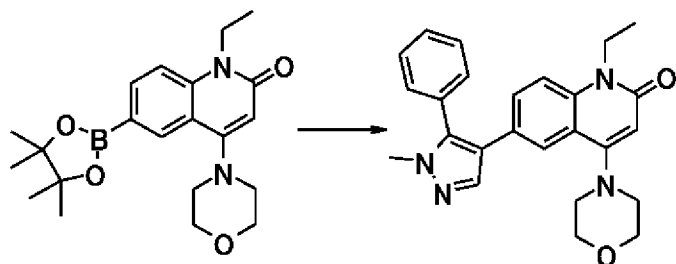


1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸80mg、N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン80 μ L、ジクロロメタン3mL、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩90mg、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール63mgおよびトリエチルアミン0.3mLの混合物を、外温70~80℃で、封管中、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液1mL、テトラヒドロフラン4mLおよびメタノール2mLを加え、外温40~50℃で20分間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離=100：0-80：20〕で精製し、白色固体のN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.15(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.36-1.57(4H, m), 1.89-2.06(4H, m), 2.24(3H, s), 2.69-2.89(6H, m), 3.29-3.37(1H, m), 3.39(3H, s), 4.21(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.38(1H, s), 6.84-6.92(1H, m), 7.07(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 7.52-7.61(2H, m), 7.75(1H, dd, $J=8.9, 1.6\text{Hz}$).

[0174] 実施例 18

[化60]



参考例 2 と同様の方法により、1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2(1H)-オンおよび4-ブromo-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾールから1-エチル-6-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オンを得た。

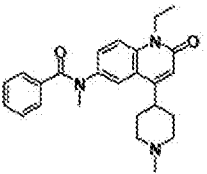
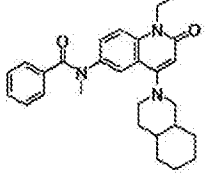
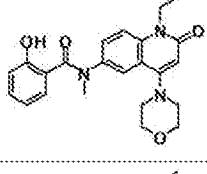
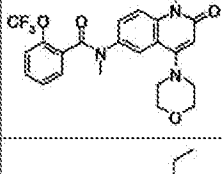
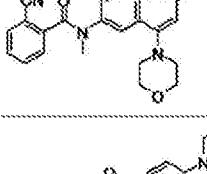
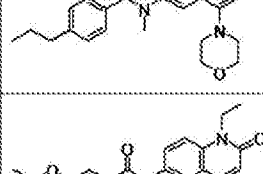
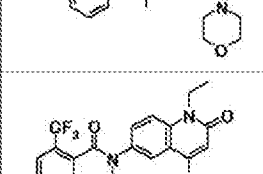
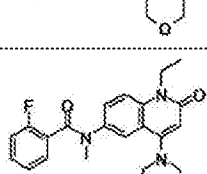
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.17(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.65-2.76(4H, m), 3.42-3.53(4H, m), 3.74(3H, s), 4.21(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 7.35(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.37-7.64(7H, m), 7.81(1H, s).

[0175] 実施例 19～244

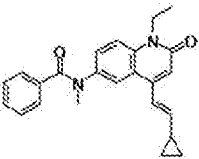
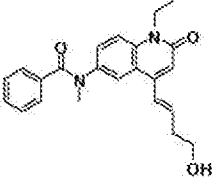
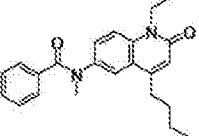
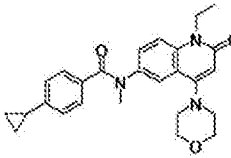
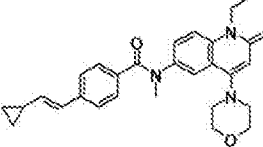
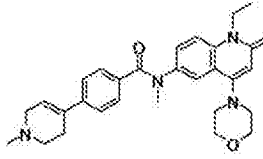
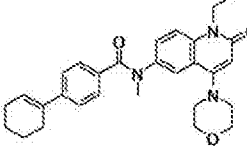
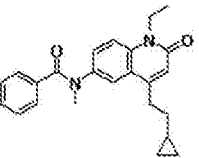
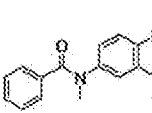
本明細書において記述されている手順に準拠して、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付することにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、表 1～25 に記載される化合物を製造した。

[0176]

[表1]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
19		N-(1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	404(M+H)
20		N-(1-エチル-4-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	444(M+H)
21		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	408(M+H)
22		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	476(M+H)
23		2-シアノ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	417(M+H)
24		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-プロピルベンズアミド	434(M+H)
25		3-エトキシ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	436(M+H)
26		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	480(M+H)
27		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド	410(M+H)

[表2]

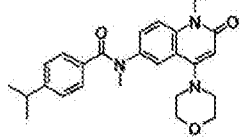
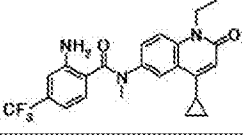
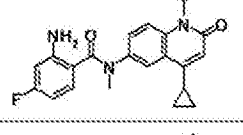
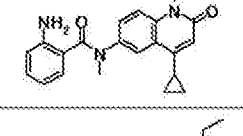
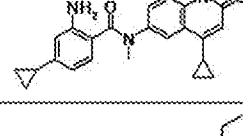
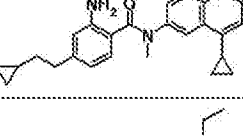
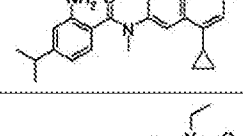
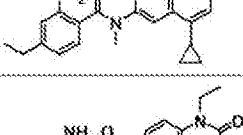
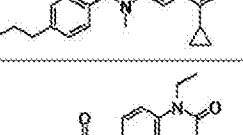
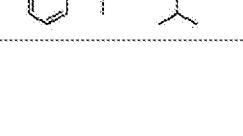
実施例 番号	構造式	化合物名	MS
28		N-(4-((E)-2-シクロプロピルビニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	373(M+H)
29		N-(1-エチル-4-((1E)-4-ヒドロキシブト-1-エン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	377(M+H)
30		N-(4-ブチル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	383(M+H)
31		4-シクロプロピル-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	432(M+H)
32		4-((E)-2-シクロプロピルビニル)-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	458(M+H)
33		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド	487(M+H)
34		4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	472(M+H)
35		N-(4-(2-シクロプロピルエチル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	375(M+H)
36		N-(1,4-ジエチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	335(M+H)

[0178]

[表3]

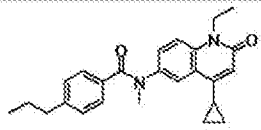
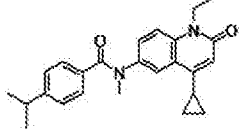
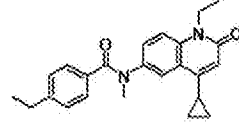
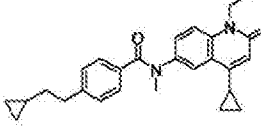
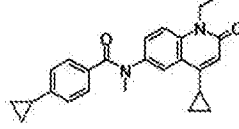
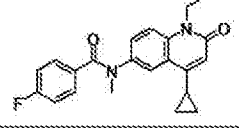
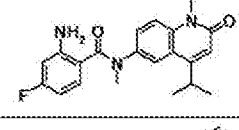
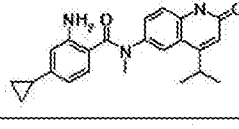
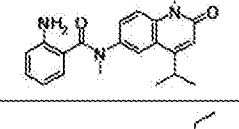
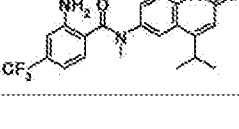
実施例 番号	構造式	化合物名	MS
37		N-(1-エチル-4-(4-ヒドロキシブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	379(M+H)
38		4-(2-シクロプロピルエチル)-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	460(M+H)
39		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	489(M+H)
40		4-シクロヘキシル-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	474(M+H)
41		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-((1E)-4-ヒドロキシブト-1-エン-1-イル)-N-メチルベンズアミド	462(M+H)
42		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-スルファモイルベンズアミド	471(M+H)
43		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド	470(M+H)
44		4-(ジメチルアミノ)-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	435(M+H)
45		4-エチル-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	420(M+H)

[表4]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
46		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)
47		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	430(M+H)
48		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド	380(M+H)
49		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	382(M+H)
50		2-アミノ-4-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	402(M+H)
51		2-アミノ-4-(2-シクロプロピルエチル)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	430(M+H)
52		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	404(M+H)
53		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-エチル-N-メチルベンズアミド	390(M+H)
54		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-プロピルベンズアミド	404(M+H)
55		N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	349(M+H)

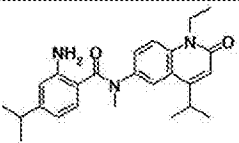
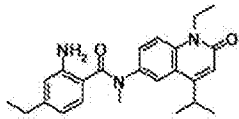
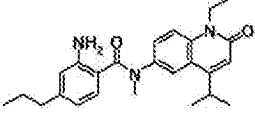
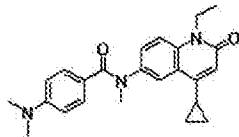
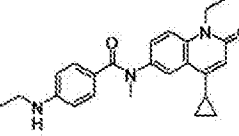
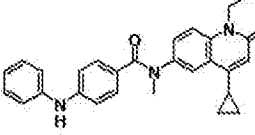
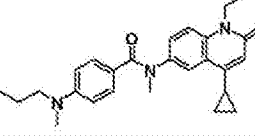
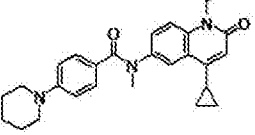
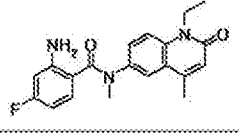
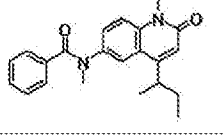
[0180]

[表5]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
56		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-プロピルベンズアミド	389(M+H)
57		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	389(M+H)
58		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-エチル-N-メチルベンズアミド	375(M+H)
59		4-(2-シクロプロピルエチル)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	415(M+H)
60		4-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	387(M+H)
61		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド	385(M+H)
62		2-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	382(M+H)
63		2-アミノ-4-シクロプロピル-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	404(M+H)
64		2-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	384(M+H)
65		2-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	432(M+H)

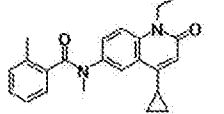
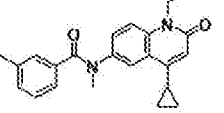
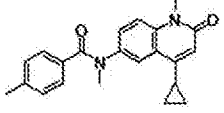
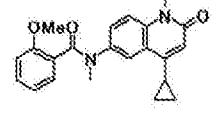
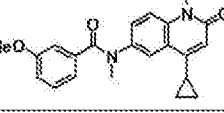
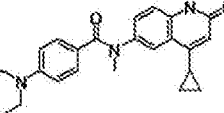
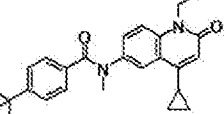
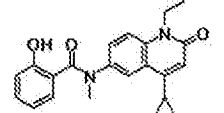
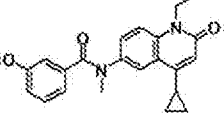
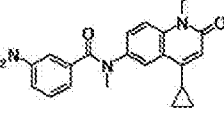
[0181]

[表6]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
66		2-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	406(M+H)
67		2-アミノ-4-エチル-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	392(M+H)
68		2-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-プロピルベンズアミド	406(M+H)
69		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチルベンズアミド	390(M+H)
70		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-(エチルアミノ)-N-メチルベンズアミド	390(M+H)
71		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(フェニルアミノ)ベンズアミド	438(M+H)
72		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(メチル(プロピル)アミノ)ベンズアミド	418(M+H)
73		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	430(M+H)
74		2-アミノ-N-(1-エチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド	354(M+H)
75		N-(4-(ブタン-2-イル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	382(M+H)

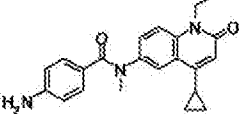
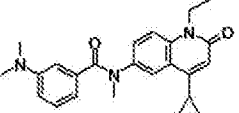
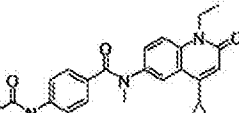
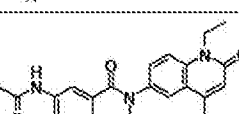
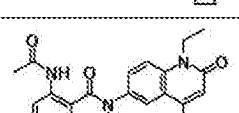
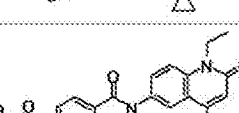
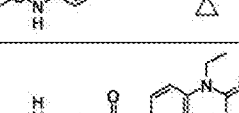
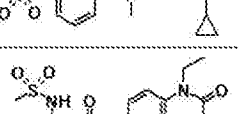
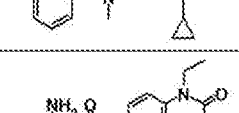
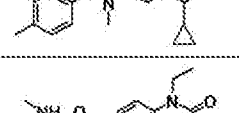
[0182]

[表7]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
76		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド	381(M+H)
77		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N,3-ジメチルベンズアミド	381(M+H)
78		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N,4-ジメチルベンズアミド	381(M+H)
79		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド	377(M+H)
80		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド	377(M+H)
81		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-(ジエチルアミノ)-N-メチルベンズアミド	418(M+H)
82		4-tert-ブチル-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	403(M+H)
83		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド	363(M+H)
84		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド	363(M+H)
85		3-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	362(M+H)

[0183]

[表8]

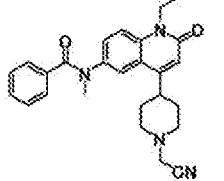
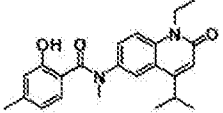
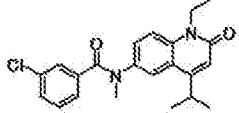
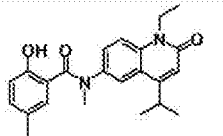
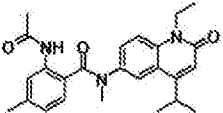
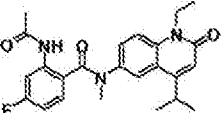
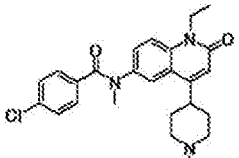
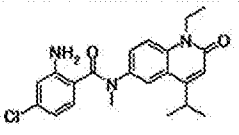
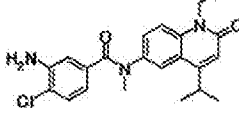
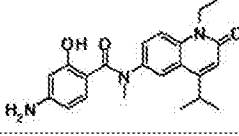
実施例 番号	構造式	化合物名	MS
86		4-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	382(M+H)
87		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-(ジメチルアミノ)-N-メチルベンズアミド	390(M+H)
88		4-(アセチルアミノ)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	404(M+H)
89		3-(アセチルアミノ)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	404(M+H)
90		2-(アセチルアミノ)-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	404(M+H)
91		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-4-((メチルスルホニル)アミノ)ベンズアミド	440(M+H)
92		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ベンズアミド	440(M+H)
93		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-((メチルスルホニル)アミノ)ベンズアミド	440(M+H)
94		2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	376(M+H)
95		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(メチルアミノ)ベンズアミド	376(M+H)
96		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド	390(M+H)

[表9]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
97		N-(1-エチル-4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	434(M+H)
98		N-(1-エチル-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	448(M+H)
99		3-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	425(M+H)
100		N-(1-エチル-2-オキソ-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N,4-ジメチルベンズアミド	486(M+H)
101		3-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	507(M+H)
102		3-クロロ-N-(4-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	464(M+H)
103		N-(1-エチル-2-オキソ-4-(4-オキシシクロヘキシル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	401(M-H)

[0185]

[表10]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
104		N-(4-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	429(M+H)
105		N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-N,4-ジメチルベンズアミド	377(M+H)
106		3-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	384(M+H)
107		N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-N,5-ジメチルベンズアミド	377(M+H)
108		2-(アセチルアミノ)-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N,4-ジメチルベンズアミド	418(M+H)
109		2-(アセチルアミノ)-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド	422(M+H)
110		4-クロロ-N-(1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	429(M+H)
111		2-アミノ-4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	399(M+H)
112		3-アミノ-4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	399(M+H)
113		4-アミノ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド	380(M+H)

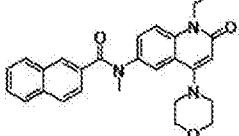
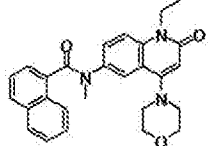
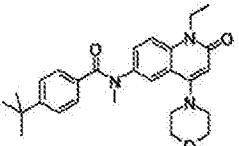
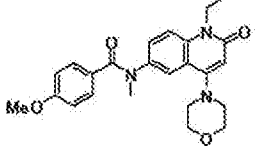
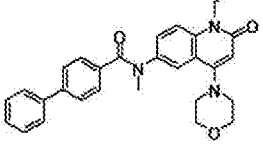
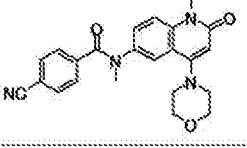
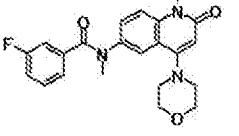
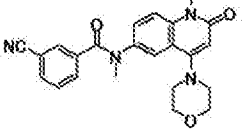
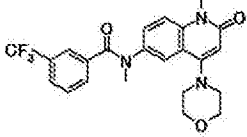
[0186]

[表11]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
114		4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド	414(M+H)
115		4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド	414(M+H)
116		4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N-メチルベンズアミド	458(M+H)
117		4-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	484(M+H)
118		4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N-メチルベンズアミド	458(M+H)
119		4-クロロ-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-N-メチルベンズアミド	443(M+H)
120		4-クロロ-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-N-(1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	469(M+H)
121		N-(1-エチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルチオフェン-2-カルボキサミド	327(M+H)
122		N-(1-エチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルチオフェン-3-カルボキサミド	327(M+H)
123		N-(1-エチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド	310(M+H)

[0187]

[表12]

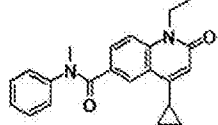
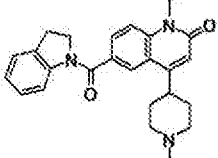
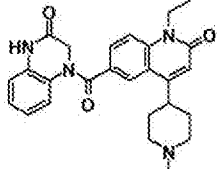
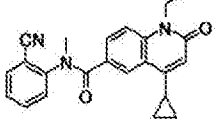
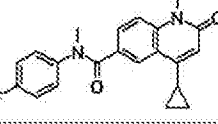
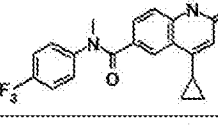
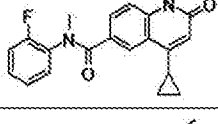
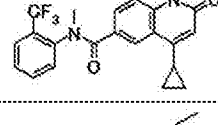
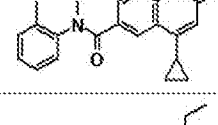
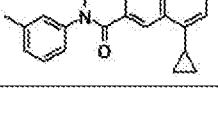
実施例 番号	構造式	化合物名	MS
124		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルナフタレン-2-カルボキサミド	442(M+H)
125		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルナフタレン-1-カルボキサミド	442(M+H)
126		4-tert-ブチル-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	448(M+H)
127		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド	422(M+H)
128		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルビフェニル-4-カルボキサミド	468(M+H)
129		4-シアノ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	417(M+H)
130		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-3-フルオロ-N-メチルベンズアミド	410(M+H)
131		3-シアノ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	417(M+H)
132		N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	460(M+H)

[0188]

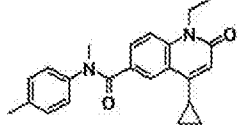
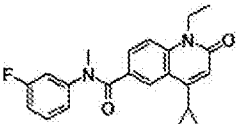
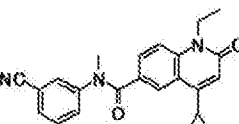
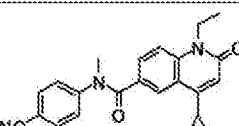
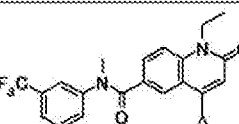
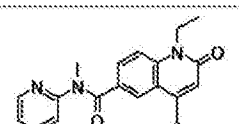
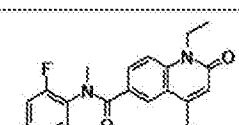
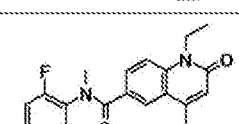
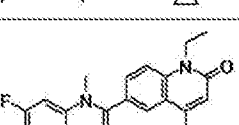
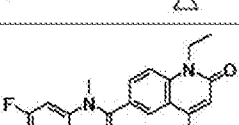
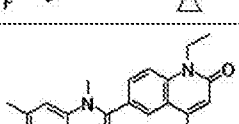
[表13]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
133		N-(1-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	422(M+H)
134		3-(ジメチルアミノ)-N-(1-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	435(M+H)
135		N-(1-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	410(M+H)
136		N-(1-エチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	460(M+H)
137		N-(1-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド	408(M+H)
138		1-エチル-N-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	402(M+H)
139		1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	404(M+H)
140		4-(シクロヘキシル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	389(M+H)
141		4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	387(M+H)

[表14]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
142		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	347(M+H)
143		6-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルカルボニル)-1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	416(M+H)
144		4-((1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン	445(M+H)
145		N-(2-シアノフェニル)-4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	372(M+H)
146		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	365(M+H)
147		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	415(M+H)
148		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	365(M+H)
149		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	415(M+H)
150		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(2-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	361(M+H)
151		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(3-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	361(M+H)

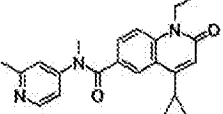
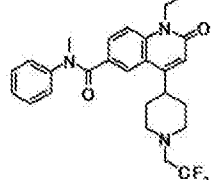
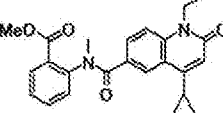
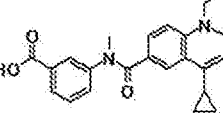
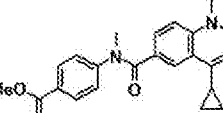
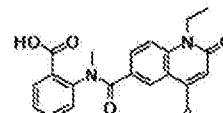
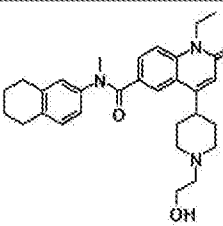
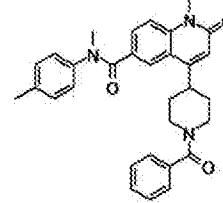
[表15]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
152		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	361(M+H)
153		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	365(M+H)
154		N-(3-シアノフェニル)-4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	372(M+H)
155		N-(4-シアノフェニル)-4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	372(M+H)
156		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	415(M+H)
157		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(ピリジン-2-イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	348(M+H)
158		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	383(M+H)
159		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	401(M+H)
160		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	379(M+H)
161		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	383(M+H)
162		4-シクロプロピル-1-エチル-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	379(M+H)

[0191] [表16]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
163		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	348(M+H)
164		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	348(M+H)
165		1-エチル-N, 4-ジメチル-N-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	335(M+H)
166		1-エチル-N, 4-ジメチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	335(M+H)
167		1-エチル-4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	434(M+H)
168		1-エチル-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	448(M+H)
169		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	362(M+H)
170		4-シクロプロピル-N-(4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	376(M+H)
171		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	362(M+H)
172		4-シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	362(M+H)

[0192] [表17]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
173		4-(シクロプロピル-1-エチル-N-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	362(M+H)
174		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-フェニル-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	472(M+H)
175		メチル 2-(((4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)(メチル)アミノ)ベンゾアート	405(M+H)
176		3-(((4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)(メチル)アミノ)安息香酸	391(M+H)
177		メチル 4-(((4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)(メチル)アミノ)ベンゾアート	405(M+H)
178		2-(((4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)(メチル)アミノ)安息香酸	391(M+H)
179		1-エチル-4-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	468(M+H)
180		4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	508(M+H)

[0193]

[表18]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
181		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	480(M-H)
182		1-エチル-N-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	393(M+H)
183		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-(2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	474(M+H)
184		N-(4-クロロフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	384(M+H)
185		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-3-(フェニルカルバモイル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	480(M-H)
186		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-3-(プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	446(M-H)
187		N-(2-(ジメチルカルバモイル)-4-メチルフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	434(M+H)
188		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-2-(フェニルカルバモイル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	480 (M-H)
189		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-2-(プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	446(M-H)

[表19]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
190		1-エチル-N-メチル-4-(1-メチル ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-N -(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン- 2-イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6- カルボキサミド	458(M+H)
191		1-エチル-4-(1-(2-ヒドロキシエ チル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル -2-オキソ-N-(6, 7, 8, 9-テトラ ヒドロ-5H-ベンゾ(7)アヌレン-2-イ ル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カル ボキサミド	502(M+H)
192		N-(4-クロロフェニル)-1-エチル- N-メチル-4-(1-(2-メチルプロパ ノイル)ピペリジン-4-イル)-2-オキ ソ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ タレン-2-イル)-1, 2-ジヒドロキノ リン-6-カルボキサミド	494, 496(M+H)
193		1-エチル-N-メチル-4-(1-(2- メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イ ル)-2-オキソ-N-(4-(トリフルオロ メチル)フェニル)-1, 2-ジヒドロキノ リン-6-カルボキサミド	528(M+H)
194		4-シアノ-N-(1-エチル-2-オキシ -4-(プロパン-2-イル)-1, 2-ジ ヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルベ ンズアミド	374(M+H)
195		1-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチ ル-1H-インドール-6-イル)-N-メ チル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イ ル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カ ルボキサミド	430(M+H)
196		tert-ブチル 6-(((1-エチル-2-オ キシ-4-(プロパン-2-イル)-1, 2- ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニ ル)(メチル)アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-カルボキシラート	490(M+H)
197		N-(4-クロロ-3-(1H-テトラゾール -5-イル)フェニル)-1-エチル-N- メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2- イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6- カルボキサミド	451(M+H)

[表20]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
198		(2-クロロ-5-(((1-エチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボニル)(メチル)アミノ)フェニル)酢酸	442(M+H)
199		N-(4-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	428(M+H)
200		1-エチル-N-(3-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	450(M+H)
201		N-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	414(M+H)
202		N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	399(M+H)
203		1-エチル-N-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	427(M+H)
204		N-(3-(ブチルカルバモイル)-4-メチルフェニル)-1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	517(M+H)
205		1-エチル-N-(3-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	505(M+H)
206		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-2-(メチルカルバモイル)フェニル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	475(M+H)

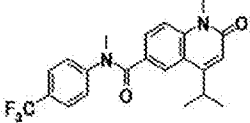
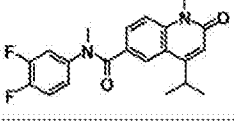
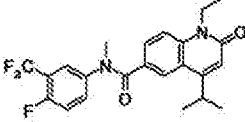
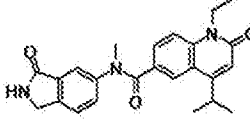
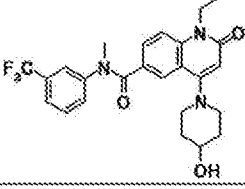
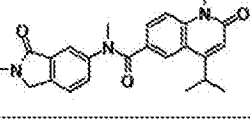
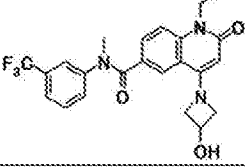
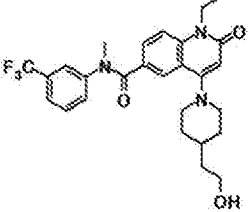
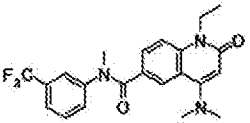
[表21]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
207		1-エチル-N-メチル-4-(1-メチル ピペリジン-4-イル)-N-(4-メチル -2-(プロパン-2-イルカルバモイル) フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ キノリン-6-カルボキサミド	503(M+H)
208		1-エチル-N-(2-((2-ヒドロキシエ チル)カルバモイル)-4-メチルフェニ ル)-N-メチル-4-(1-メチルピペリ ジン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジ ヒドロキノリン-6-カルボキサミド	505(M+H)
209		1-エチル-N-(3-(2-メトキシエチ ル)-4-メチルフェニル)-N-メチル- 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)- 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6 -カルボキサミド	476(M+H)
210		1-エチル-N-(3-(2-ヒドロキシエ チル)-4-メチルフェニル)-N-メチル -4-(1-メチルピペリジン-4-イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン- 6-カルボキサミド	462(M+H)
211		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N -フェニル-4-(トリフルオロメチル)- 1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサ ミド	375(M+H)
212		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル フェニル)-2-オキソ-4-(トリフルオ ロメチル)-1, 2-ジヒドロキノリン-6- カルボキサミド	389(M+H)
213		1-エチル-N-(3-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-N-メチル -2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)- 1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサ ミド	435(M+H)
214		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4 -(プロパン-2-イル)-N-(3-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1, 2-ジヒ ドロキノリン-6-カルボキサミド	417(M+H)
215		N-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-1 -エチル-N-メチル-2-オキソ-4- (プロパン-2-イル)-1, 2-ジヒドロ キノリン-6-カルボキサミド	388(M+H)

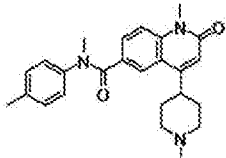
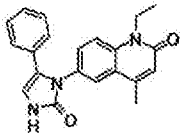
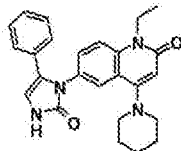
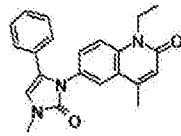
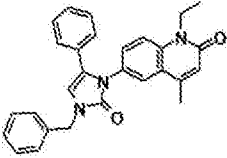
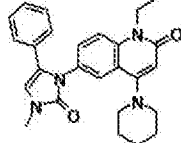
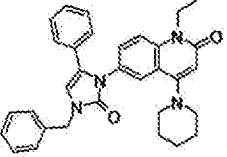
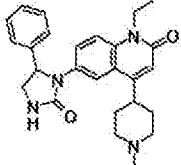
[表22]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
216		1-エチル-N-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	408(M+H)
217		1-エチル-N-メチル-N-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	363(M+H)
218		1-エチル-N-(イソキノリン-6-イル)-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	400(M+H)
219		N-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	408(M+H)
220		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	431(M+H)
221		1-エチル-N-メチル-N-(4-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	441(M+H)
222		1-エチル-N-メチル-N-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	441(M+H)
223		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-N-(キノキサリン-6-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	401(M+H)
224		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-N-(キノリン-7-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	400(M+H)
225		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	417(M+H)

[表23]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
226		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	417(M+H)
227		N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	385(M+H)
228		1-エチル-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-メチル-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-メチル-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	435(M+H)
229		1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	404(M+H)
230		1-エチル-4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	474(M+H)
231		1-エチル-N-メチル-N-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	418(M+H)
232		1-エチル-4-(3-(4-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	446(M+H)
233		1-エチル-4-(4-(2-(4-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	502(M+H)
234		4-(ジメチルアミノ)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	418(M+H)

[表24]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
235		N, 1-ジメチル-N-(4-メチルフェニル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	404(M+H)
236		1-エチル-4-メチル-6-(2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	346(M+H)
237		1-エチル-6-(2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	415(M+H)
238		1-エチル-4-メチル-6-(3-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	360(M+H)
239		6-(3-ベンジル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-メチルキノリン-2(1H)-オン	436(M+H)
240		1-エチル-6-(3-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	429(M+H)
241		6-(3-ベンジル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(ピペリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	505(M+H)
242		1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニルイミダゾリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	431(M+H)

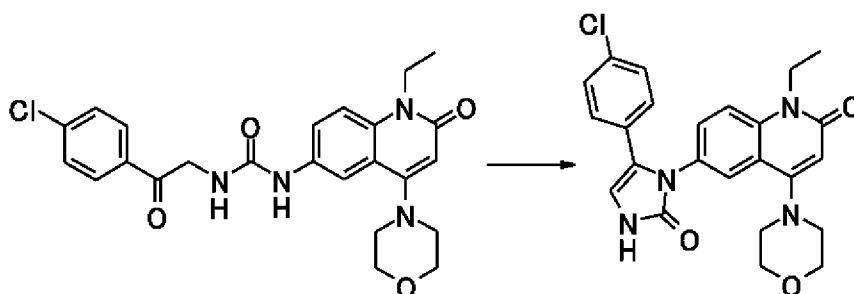
[0200]

[表25]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
243		1-エチル-4-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	427(M+H)
244		1-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	429(M+H)

[0201] 実施例 2 4 5

[化61]



1-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-3-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ウレア0.70gのジオキササン4.0mL懸濁液に、室温で濃塩酸4.0mLを加え、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、固形物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離=100：0-90：10〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の6-(5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン0.59gを得た。

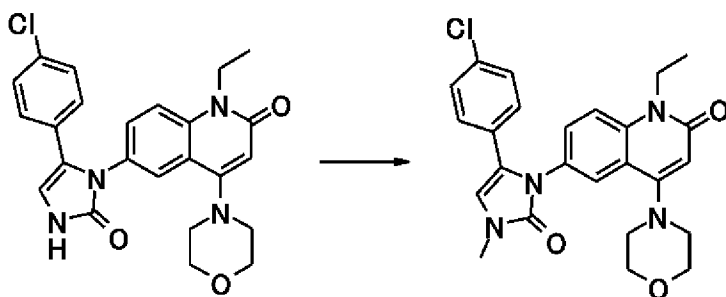
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.19(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.64-2.73(4H, m), 3.50-3.57(4H, m), 4.23(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.00(1H, s), 6.95(1H, s), 7.07-7.13(2H, m), 7.24(1H, d, $J=2$

.4Hz), 7.32-7.38(2H, m), 7.57(1H, dd, J=9.1, 2.3Hz), 7.65(1H, d, J=9.0Hz), 10.67(1H, s).

MS(ESI, m/z): 451(M+H), 449(M-H)

[0202] 実施例 2 4 6

[化62]



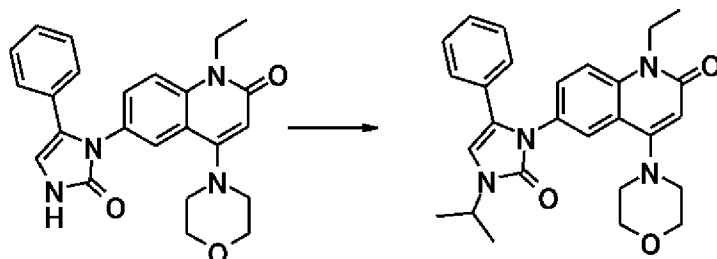
6-(5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン300mgのN,N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム30mgを加え、5分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、ヨウ化メチル50 μ Lを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、酢酸エチルおよび水を加え、1mol/L塩酸でpH2.0に調整し、固形物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の6-(5-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン203mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 2.64-2.72(4H, m), 3.28(3H, s), 3.50-3.57(4H, m), 4.23(2H, q, J=6.8Hz), 6.01(1H, s), 7.05-7.12(2H, m), 7.07(1H, s), 7.26(1H, d, J=2.4Hz), 7.34-7.39(2H, m), 7.57(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz).

MS(ESI, m/z): 465(M+H)

[0203] 実施例 2 4 7

[化63]

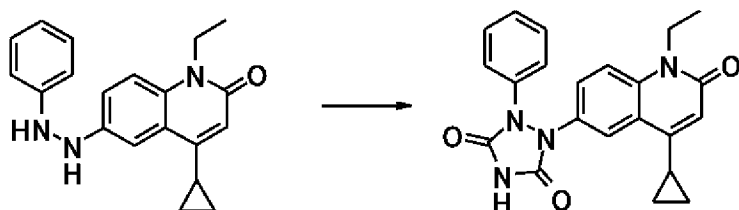


1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン330mgのN,N-ジメチルアセトアミド2mL懸濁液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム35mgを加え、5分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、2-ヨードプロパン119 μ Lを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に2-ヨードプロパン60 μ Lを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、酢酸エチルおよび水を加え、1mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル→クロロホルム：メタノールの勾配溶離＝95：5→90：10〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、淡褐色固体の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-3-(プロパン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン68mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.43(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.63-2.70(4H, m), 3.55-3.62(4H, m), 4.32(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.55(1H, quint, $J=6.8\text{Hz}$), 6.09(1H, s), 6.51(1H, s), 7.07-7.12(2H, m), 7.15-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$).

[0204] 実施例 248

[化64]

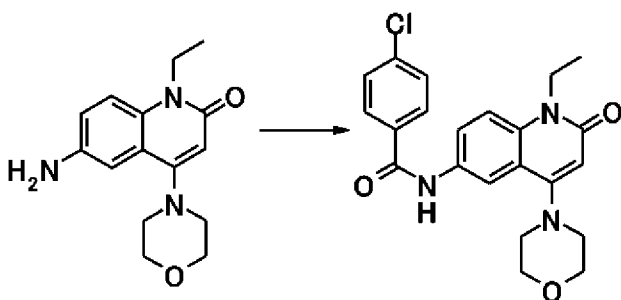


4-シクロプロピル-1-エチル-6-(2-フェニルヒドラジニル)キノリン-2(1H)-オン100mg、エチルカルバモイルカルバマート46mgおよびトルエン3mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、140℃で1時間30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配分離=50：50-0：100〕で精製し、得られた残留物にクロロホルムを加え、固形物をろ取し、淡褐色固体の1-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-フェニル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 0.57-0.65(2H, m), 0.92-1.01(2H, m), 1.14(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.03-2.14(1H, m), 4.20(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.29(1H, s), 7.20-7.27(1H, m), 7.34-7.47(4H, m), 7.60(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=9.1, 2.6\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 12.09(1H, s).

[0205] 実施例 249

[化65]

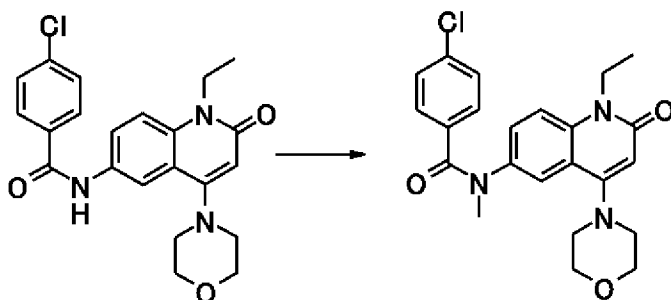


6-アミノ-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン2.0gのピリジン10mL懸濁液に、氷冷下で4-クロロベンゾイルクロリド1.12mLを加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下で反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。固形物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の4-クロロ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド3.01gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.19(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.03-3.13(4H, m), 3.81-3.90(4H, m), 4.24(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.04(1H, s), 7.59(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=9.3, 2.4\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.48(1H, s).

[0206] 実施例 250

[化66]



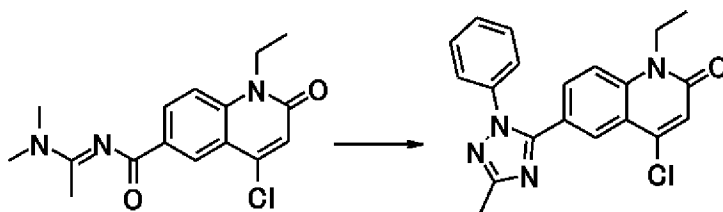
4-クロロ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド3.0gのN,N-ジメチルアセトアミド24mL懸濁液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム0.35gを加え、10分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、ヨウ化メチル0.68mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび氷水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に、ジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の4-クロロ-N-(1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒ

ドロキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド2.55gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.45–2.60 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.60–3.71 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.96 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$).

[0207] 実施例 2 5 1

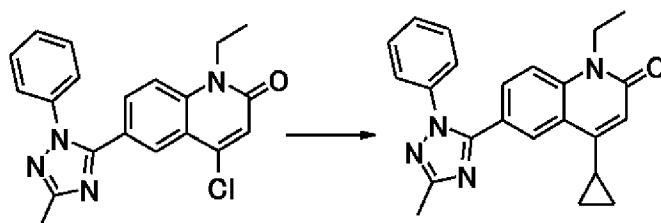
[化67]



4-クロロ-N-((1E)-1-(ジメチルアミノ)エチリデン)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド1.5g、フェニルヒドラジン0.51mlおよび酢酸12mLの混合物を、外温120℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に、ジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色固体の4-クロロ-1-エチル-6-((3-メチル-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン)1.37gを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.44–7.58 (5H, m), 7.72 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0208] 実施例 2 5 2

[化68]



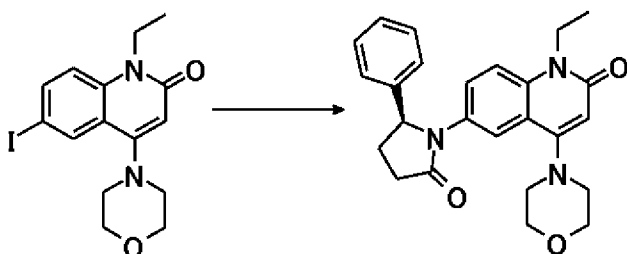
4-クロロ-1-エチル-6-((3-メチル-1-フェニル-1H-1,

2, 4-トリアゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン1.37g、シクロプロピルホウ酸0.48g、リン酸三カリウム1.6g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)0.26g、ジオキサン15mLおよび水3.0mLの混合物を、窒素雰囲気下、外温100~110℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=50：50-0：100〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよびシクロヘキサンを加え、固形物をろ取し、微褐色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-(3-メチル-1-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン1.10gを得た。

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ : 0.54-0.61(2H, m), 0.70-0.79(2H, m), 1.17(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.79(1H, m), 2.40(3H, s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 6.31(1H, s), 7.42-7.57(5H, m), 7.64(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 8.03(1H, d, J=2.0Hz).

[0209] 実施例 2 5 3

[化69]



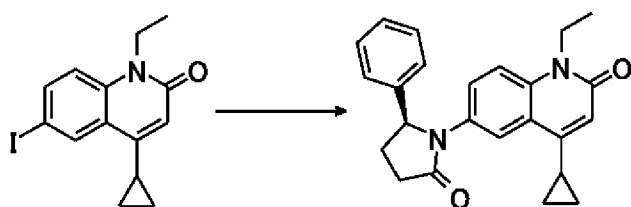
1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン41mg、(5S)-5-フェニルピロリジン-2-オン17mg、ヨウ化銅(I)1mg、4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン4mg、炭酸セシウム48mgおよびN-メチル-2-ピロリドン0.5mLの混合物を、外温130~135℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物

に酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液に、水および飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝70：30→40：60〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、淡黄色固体の1-エチル-4-（モルホリン-4-イル）-6-（（5S）-2-オキソ-5-フェニルピロリジン-1-イル）キノリン-2（1H）-オン23mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02-2.08 (1H, m), 2.60-2.97 (7H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 4.20-4.33 (2H, m), 5.29-5.32 (1H, m), 6.11 (1H, s), 7.23-7.35 (6H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$).

[0210] 実施例 254

[化70]



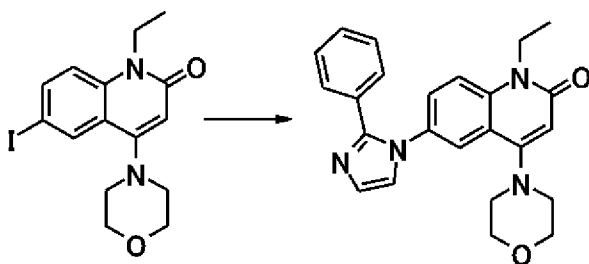
4-シクロプロピル-1-エチル-6-ヨードキノリン-2（1H）-オン38mg、（5S）-5-フェニルピロリジン-2-オン18mg、ヨウ化銅（I）1mg、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン4mg、炭酸セシウム51mgおよびN-メチル-2-ピロリドン0.5mLの混合物を、外温130～135℃で1時間15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液に、水および飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝80：20→60：40〕で精製し、淡黄色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-（（5S）-2-オキソ-5-フェニルピロリジン-1-イル）キノリン-

2 (1 H) -オン22mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50–0.57 (1H, m), 0.64–0.71 (1H, m), 0.82–0.99 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.79–1.86 (1H, m), 2.05–2.12 (1H, m), 2.63–2.85 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.27–5.30 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.25–7.40 (6H, m), 7.79 (1H, dd, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0211] 実施例 2 5 5

[化71]



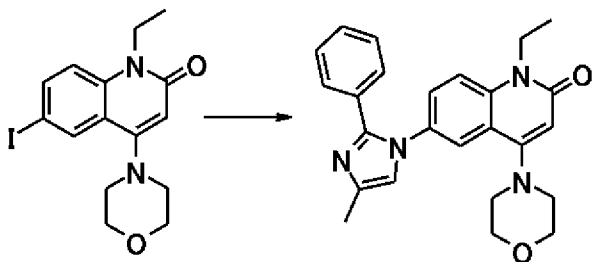
1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2 (1 H) -オン60mg、2-フェニル-1 H-イミダゾール25mg、酸化銅 (I) 1.1mg、4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントリン5.6mg、ポリエチレングリコール29mg、炭酸セシウム71mgおよびブチロニトリル4mLの混合物を、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ装置を使用して、170℃で40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、得られた残留物にヘキサンを加え、固形物をろ取し、白色固体の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2 (1 H) -オン10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.57–2.66 (4H, m), 3.42–3.52 (4H, m), 4.26 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.03 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.28–7.38 (6H, m), 7.59 (1H, s), 7.71–7.77 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 401 (M+H)

[0212] 実施例 2 5 6

[化72]



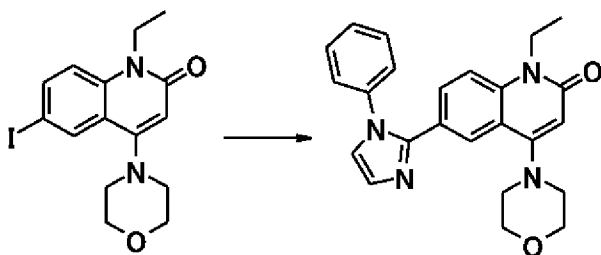
1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン50mg、4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール23mg、酸化銅(I) 1.9mg、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン6.2mg、ポリエチレングリコール25mg、炭酸セシウム64mgおよびブチロニトリル1.5 mLの混合物を、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ装置を使用して、210℃で45分間攪拌した。反応混合物に酸化銅(I) 1.9mgを加え、マイクロウェーブ装置を使用して、225℃で45分間攪拌した。反応混合物に酸化銅(I) 6.0mgおよび4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン6.2mgを加え、マイクロウェーブ装置を使用して、230℃で1時間30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の1-エチル-6-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.20(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 2.56-2.66(4H, m), 3.41-3.51(4H, m), 4.20-4.30(2H, m), 6.02(1H, s), 7.22-7.36(7H, m), 7.67-7.76(2H, m).

MS(ESI, m/z): 415(M+H)

[0213] 実施例 257

[化73]



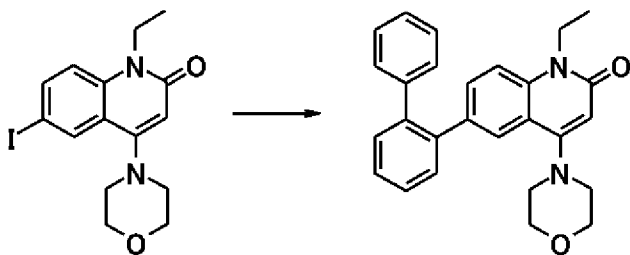
1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン50mg、1-フェニル-1H-イミダゾール28mg、ヨウ化銅(I)50mg、酢酸パラジウム1.5mgおよびN,N-ジメチルアセトアミド2mLの混合物を、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ装置を使用して、185℃で30分間攪拌した。さらに205℃で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下でN,N-ジメチルアセトアミドを留去した。得られた残留物にメタノールを加え、固形物をろ取した。得られた固形物にクロロホルムを加え、10分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール〕で精製し、得られた残留物にヘキサンおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、淡褐色固体の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)キノリン-2(1H)-オン10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.16(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.64-2.73(4H, m), 3.47-3.57(4H, m), 4.19(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.97(1H, s), 7.23-7.38(3H, m), 7.39-7.63(6H, m), 7.74-7.85(1H, m).

MS(ESI, m/z): 401 ($M+H$)

[0214] 実施例 258

[化74]



1-エチル-6-ヨード-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン50mg、ビフェニル-2-イルボロン酸28mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)6mg、炭酸セシウム85mgおよびジオキサン2mLの混合物を、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ装置を使用して、150℃で30分間攪拌した。さらに160℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチル〕で精製し、得られた残留物にヘキサンおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、白色固体の6-(ビフェニル-2-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.46-2.55(4H, m), 3.50-3.58(4H, m), 4.23(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.93(1H, s), 7.13-7.22(3H, m), 7.23-7.31(3H, m), 7.42-7.53(4H, m), 7.59-7.70(2H, m).

MS(ESI, m/z): 411($M+H$)

[0215] 実施例259～276

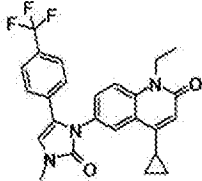
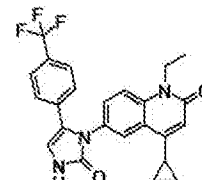
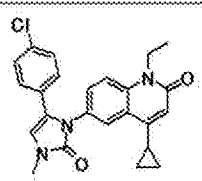
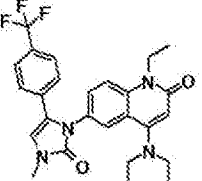
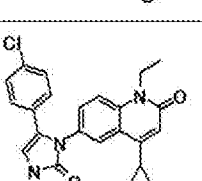
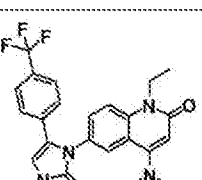
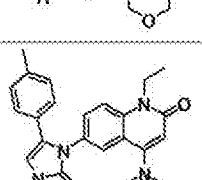
本明細書において記述されている手順に準拠して、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付することにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、表26～28に記載される化合物を製造した。

[0216]

[表26]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
259		1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	528(M+H)
260		1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(3-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	530(M+H)
261		6-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	488(M+H)
262		1-エチル-6-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	461(M+H)
263		1-エチル-6-(3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	475(M+H)
264		6-(3-ブチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	473(M+H)
265		1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-オキソ-5-フェニル-3-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	459(M+H)
266		1-エチル-6-(3-エチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	445(M+H)

[0217] [表27]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
267		4-(シクロプロピル-1-エチル-6-(3-メチル-2-オキソ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	454(M+H)
268		4-(シクロプロピル-1-エチル-6-(2-オキソ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	440(M+H)
269		6-(5-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(シクロプロピル-1-エチルキノリン-2(1H)-オン	420(M+H)
270		1-エチル-6-(3-メチル-2-オキソ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	499(M+H)
271		6-(5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(シクロプロピル-1-エチルキノリン-2(1H)-オン	406(M+H)
272		1-エチル-6-(2-オキソ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	485(M+H)
273		1-エチル-6-(3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	445(M+H)

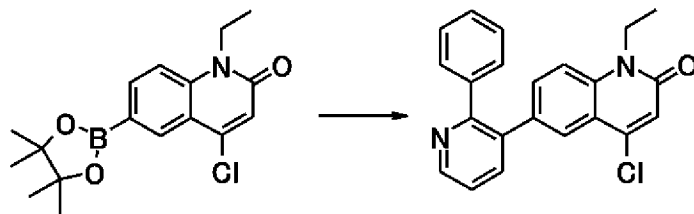
[0218]

[表28]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
274		1-エチル-6-(5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン	431(M+H)
275		4-シクロプロピル-1-エチル-6-(3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	400(M+H)
276		4-シクロプロピル-1-エチル-6-(5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	386(M+H)

[0219] 実施例 2 7 7

[化75]



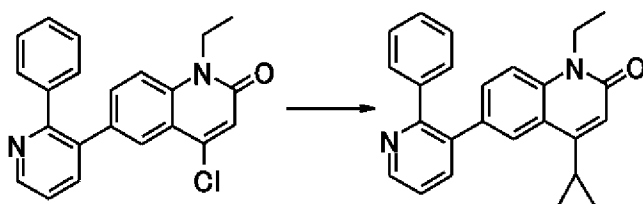
4-クロロ-1-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン0.17g、3-ブロモ-2-フェニルピリジン0.11g、リン酸三カリウム0.20g、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 33mg、ジオキサン6mLおよび水2mLの混合物を窒素雰囲気下、外温100~110℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=100：0-60：4

0] で精製し、白色泡状物質の 4-クロロ-1-エチル-6-(2-フェニルピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン134mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.89(1H, s), 7.24-7.29(3H, m), 7.32-7.42(5H, m), 7.81(1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.74(1H, dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$).

[0220] 実施例 278

[化76]

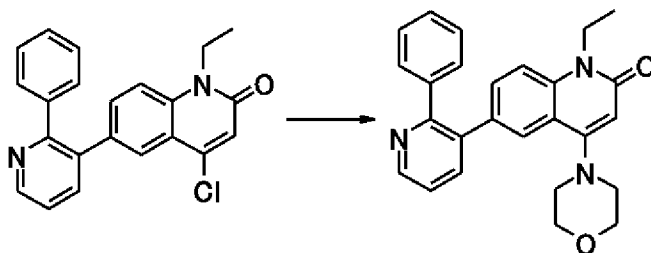


4-クロロ-1-エチル-6-(2-フェニルピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン36mg、シクロプロピルホウ酸17mg、リン酸三カリウム43mg、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) 8mg、ジオキサン0.6mLおよび水0.2mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、120℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[ヘキサン:酢酸エチルの勾配溶離=100:0-50:50]で精製し、得られた残留物にヘキサンを加え、固形物をろ取し、白色固体の4-シクロプロピル-1-エチル-6-(2-フェニルピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.53-0.59(2H, m), 0.81-0.92(2H, m), 1.34(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.71-1.80(1H, m), 4.33(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.39-6.44(1H, m), 7.20-7.49(8H, m), 7.82(1H, dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.73(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$).

[0221] 実施例 279

[化77]

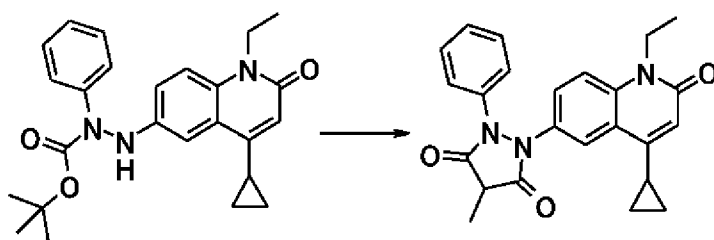


4-クロロ-1-エチル-6-(2-フェニルピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン30mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.7mL、炭酸カリウム35mgおよびモルホリン21.5 μ Lの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、150℃で5分間攪拌した。さらに200℃で40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離=100：0→100→クロロホルム：メタノール=95：5〕で精製し、得られた残留物にヘキサンおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、褐色固体の1-エチル-4-(モルホリン-4-イル)-6-(2-フェニルピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.57-2.65(4H, m), 3.57-3.66(4H, m), 4.34(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.09(1H, s), 7.20-7.29(2H, m), 7.35-7.49(6H, m), 7.61(1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 8.73(1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$).

[0222] 実施例 280

[化78]



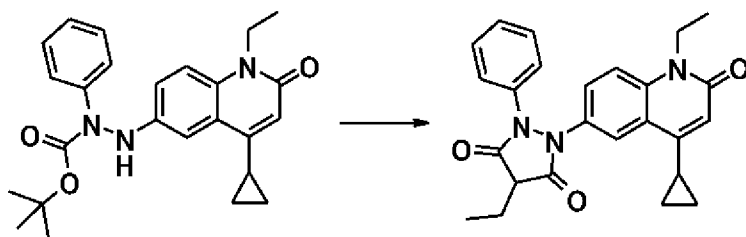
tert-ブチル 2-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-1-フェニルヒドラジンカルボ

キシラート20mg、メチルマロン酸ジエチル0.5mLおよび20%ナトリウムエトキシドーエタノール溶液1mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、180℃で3分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離＝100：0→95：5〕で精製し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、白色固体の1-（4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-4-メチル-2-フェニルピラゾリジン-3,5-ジオン6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58-0.65 (2H, m), 0.95-1.03 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64 (3H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 1.84-1.94 (1H, m), 3.47 (1H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.18-7.24 (1H, m), 7.31-7.39 (5H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0223] 実施例 281

[化79]



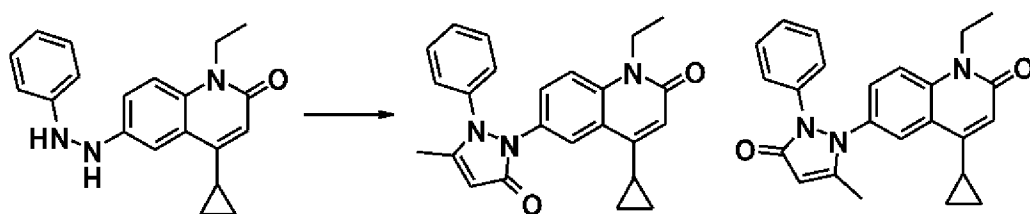
tert-ブチル 2-（4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-1-フェニルヒドラジンカルボキシラート20mg、ジエチルマロン酸ジエチル0.5mLおよび20%ナトリウムエトキシドーエタノール溶液1mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、150℃で3分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エ

チルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離＝100：0－95：5〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、淡黄色固体の1－（4－シクロプロピル－1－エチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－6－イル）－4－エチル－2－フェニルピラゾリジン－3，5－ジオン8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58–0.65 (2H, m), 0.95–1.02 (2H, m), 1.10–1.18 (3H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.85–1.94 (1H, m), 2.15–2.24 (2H, m), 3.42 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.42–6.45 (1H, m), 7.18–7.24 (1H, m), 7.31–7.40 (5H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0224] 実施例 282 a、282 b

[化80]



4－シクロプロピル－1－エチル－6－（2－フェニルヒドラジニル）キノリン－2（1H）－オン56mg、4－メチリデンオキセタン－2－オン14 μL 、トリエチルアミン27 μL およびクロロホルム1mLの混合物を、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：メタノールの勾配溶離＝100：0－95：5〕で精製し、白色固体のa) 4－シクロプロピル－1－エチル－6－（3－メチル－5－オキソ－2－フェニル－2，5－ジヒドロ－1H－ピラゾール－1－イル）キノリン－2（1H）－オン7mgおよび白色固体のb) 4－シクロプロピル－1－エチル－6－（5－メチル－3－オキソ－2－フェニル－2，3－ジヒドロ－1H－ピラゾール－1－イル）キノリン－2（1H）－オン4mgを得た。

a) 4-シクロプロピル-1-エチル-6-(3-メチル-5-オキソ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

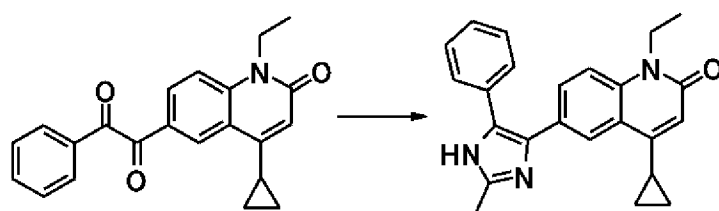
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63-0.69 (2H, m), 0.99-1.05 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.91-2.00 (1H, m), 2.12 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.21-7.39 (6H, m), 7.71 (1H, dd, $J=9.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

b) 4-シクロプロピル-1-エチル-6-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64-0.70 (2H, m), 1.02-1.09 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.90-1.99 (1H, m), 2.14 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.61-5.65 (1H, m), 6.44-6.48 (1H, m), 7.13 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22-7.42 (6H, m), 7.87 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0225] 実施例 283

[化81]



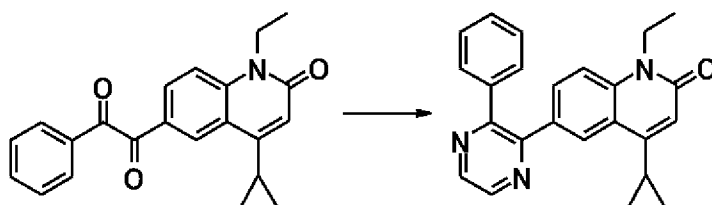
1-(4-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-フェニルエタン-1,2-ジオン40mg、酢酸1mL、酢酸アンモニウム89mgおよびアセトアルデヒド32 μL の混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、120℃で5分間攪拌した。反応混合物をさらに140℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔酢酸エチル：メタノールの勾配溶離〕

＝100：0－90：10] で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の4－シクロプロピル－1－エチル－6－（2－メチル－5－フェニル－1H－イミダゾール－4－イル）キノリン－2（1H）－オン4.7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59–0.67 (2H, m), 0.75–0.85 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.79–1.90 (1H, m), 2.55 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.36–6.42 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.20–7.41 (4H, m), 7.42–7.55 (1H, m), 7.75–7.79 (1H, m), 8.19–8.26 (1H, m).

[0226] 実施例 284

[化82]



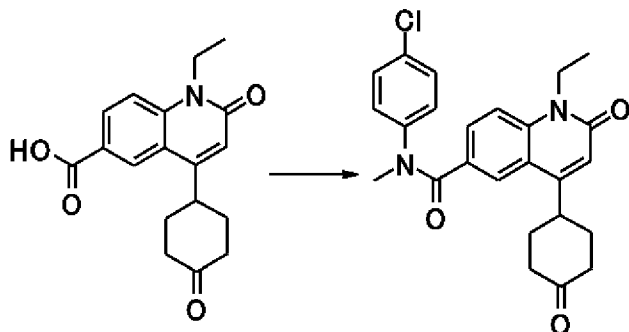
1－（4－シクロプロピル－1－エチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－6－イル）－2－フェニルエタン－1，2－ジオン27mgおよびポリエチレングリコール400 1mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、100℃で5分間攪拌した。反応混合物に、エタン－1，2－ジアミン5.2 μL を加え、マイクロウェーブ装置を使用して、150℃で7分間攪拌した。反応混合物をさらに160℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝50：50－0：100〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体の4－シクロプロピル－1－エチル－6－（3－フェニルピラジン－2－イル）キノリン－2（1H）－オン2mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52–0.58 (2H, m), 0.77–0.85 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65–1.75 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.37–6.41 (1H, m), 7.31–7.41 (4H, m), 7.47–

7.54(2H, m), 7.86(1H, dd, J=8.9Hz, 2.1Hz), 8.13(1H, d, J=2.2Hz), 8.63(2H, dd, J=6.8Hz, 2.4Hz).

[0227] 実施例 285

[化83]

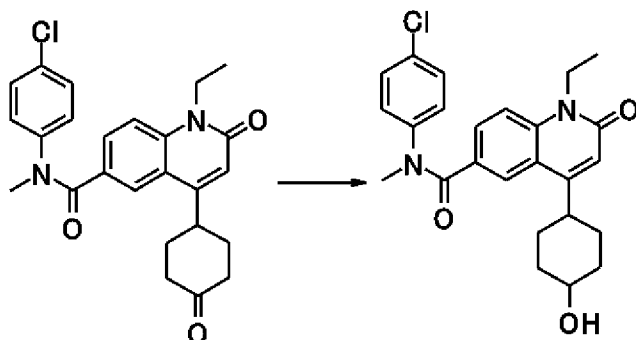


1-エチル-2-オキソ-4-(4-オキソシクロヘキシル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸134mgのジクロロメタン5mL懸濁液に、4-クロロ-N-メチルアニリン72mg、トリエチルアミン0.27mLおよびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド216mgの混合物を加え、室温で9時間攪拌した。反応混合物にN-メチル-4-クロロアニリン72mg、トリエチルアミン0.27mLおよびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド216mgを加え、室温で15時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、白色固体のN-(4-クロロフェニル)-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-(4-オキソシクロヘキシル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド73mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.88(2H, m), 1.95-2.04(2H, m), 2.42-2.61(4H, m), 3.07-3.17(1H, m), 3.55(3H, s), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 6.55-6.58(1H, m), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.33(3H, m), 7.66(1H, dd, J=8.9Hz, 2.1Hz), 7.71(1H, d, J=1.7Hz).

[0228] 実施例 286

[化84]

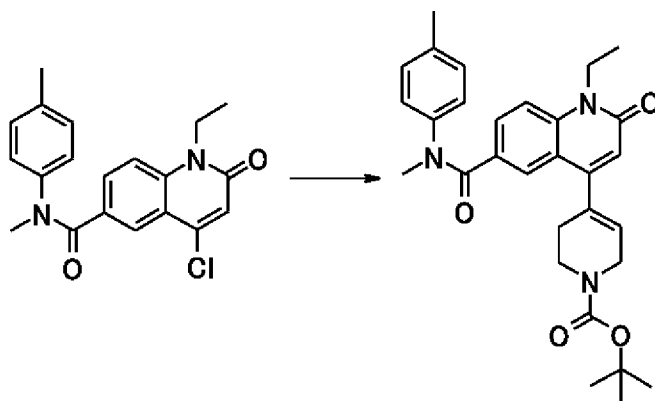


N-（4-クロロフェニル）-1-エチル-N-メチル-2-オキソ-4-（4-オキシシクロヘキシル）-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド51mg、水素化ホウ素ナトリウム8.8mgおよびメタノール1.0mLの混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1mol/L塩酸を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：メタノールの勾配溶離＝100：0-90：10〕で精製し、得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固形物をろ取し、白色固体のN-（4-クロロフェニル）-1-エチル-4-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-N-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.36-1.70 (6H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.60-3.75 (1H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.51-6.55 (1H, m), 7.02 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.35 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$, 2.0Hz).

[0229] 実施例 287

[化85]

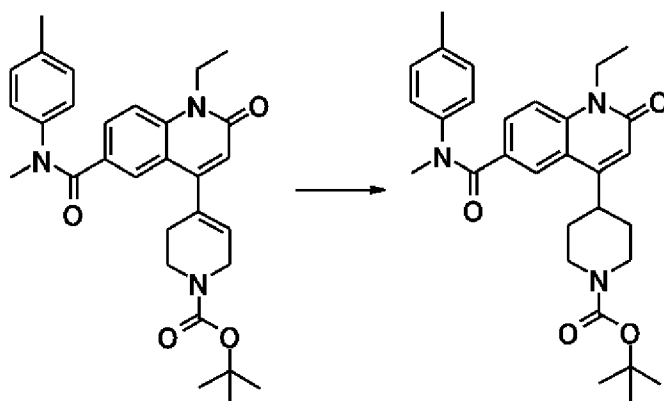


実施例5と同様の方法により、4-クロロ-1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドからtert-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル(4-メチルフェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラートを得た。

MS(ESI, m/z): 502(M+H)

[0230] 実施例 288

[化86]



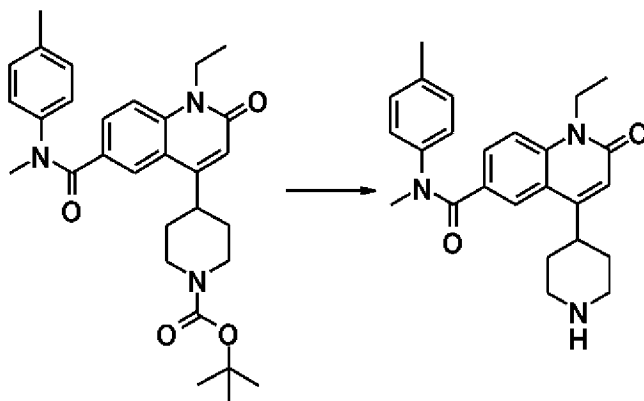
実施例6と同様の方法により、tert-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル(4-メチルフェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラートからtert-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル

(4-メチルフェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

MS(ESI, m/z): 504(M+H)

[0231] 実施例 289

[化87]

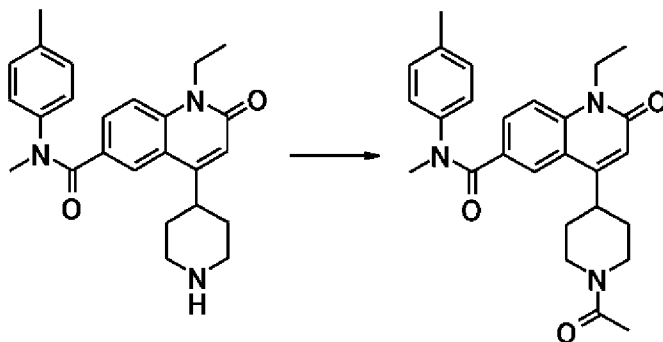


実施例 7 と同様の方法により、tert-ブチル 4-(1-エチル-6-(メチル(4-メチルフェニル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートから 1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミドを得た。

MS(ESI, m/z): 404(M+H)

[0232] 実施例 290

[化88]



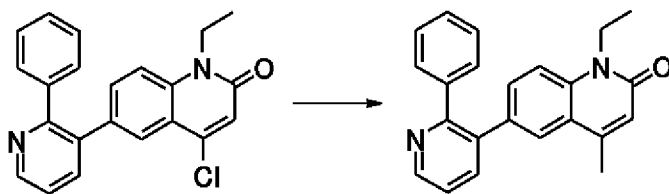
1-エチル-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-4-

ー（ピペリジン－４－イル）－１，２－ジヒドロキノリン－６－カルボキサミド50mg、塩化アセチル20 μ L、トリエチルアミン0.1mLおよびジクロロメタン1mLの混合物を、室温で20分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノールの勾配溶離＝100：0－80：20〕で精製し、得られた残留物にヘキサンおよび酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、黄色固体の４－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１－エチル－Ｎ－メチル－Ｎ－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－６－カルボキサミド13mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.12-1.55 (7H, m), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 2.86-2.99 (1H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.87 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 7.06-7.13 (4H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[0233] 実施例 291

[化89]



４－クロロ－１－エチル－６－（２－フェニルピリジン－３－イル）キノリン－２（１Ｈ）－オン30mg、メチルホウ酸10mg、リン酸三カリウム35mg、ビス（ジ－tert－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）6mg、ジオキサン0.5mLおよび水0.2mLの混合物を、マイクロウェーブ装置を使用して、120℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチルの勾配溶離＝100：0－30：70〕で精製し、得られた残留物にヘキサンを加え、固形物をろ取し、白色固体の１－エチル－４－メチル－６－（２－フェニルピリジン－３－イル）キノリン－２（１Ｈ）－オン5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.21 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$)

z), 6.55(1H, d, J=0.96Hz), 7.23-7.32(4H, m), 7.34-7.42(4H, m), 7.48(1H, d, J=1.9Hz), 7.81(1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 8.73(1H, dd, J=4.9, 1.7Hz).

MS(ESI, m/z): 341 (M+H)

[0234] 実施例 292～294

本明細書において記述されている手順に準拠して、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、表 29 に記載される化合物を製造した。

[0235] [表29]

実施例 番号	構造式	化合物名	MS
292		1-エチル-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	436(M+H)
293		N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	452(M+H)
294		N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-エチル-N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボキサミド	432(M+H)

[0236] 試験例 1

(CXCL10 産生抑制試験)

ヒト臍帯静脈由来内皮細胞 0.5×10^4 個または 1×10^4 個をEGM-2 BulletKit培地（ただし、GAは無添加）またはMedium-200にEGM-2 SingleQuots kitを加えた培地（ただし、GAは無添加） $100 \mu\text{L}$ に懸濁し、96ウェルプレートに播種し一晩培養した。播種に用いたものと同じ培地にて希釈した試験化合物溶液 $100 \mu\text{L}$ を培養細胞に加えた（試験化合物の終濃度 $0.1 \mu\text{mol/L}$ ）。その1時間後に

TNF α を終濃度10 ng/mLになるように添加した。刺激72時間後に上清を回収し、ELISAキット (Peprotech, 900-K39) を用いて培養上清中のCXCL10産生量を求めた。

以下の式から抑制率を算出した。

[0237] 抑制率 (%) = $100 - (\text{試験化合物存在下のCXCL10産生量} / \text{試験化合物不存在下のCXCL10産生量}) \times 100$

実施例2、実施例3、実施例8、実施例11、実施例14、実施例16、実施例17、実施例245～248、実施例250、実施例252～276、実施例278～281、実施例282a、実施例282b、実施例283、実施例284、実施例286、実施例290～294の化合物は、 $0.1 \mu\text{mol/L}$ において、CXCL10産生を50%以上抑制した。

本発明化合物は、優れたCXCL10産生抑制効果を示した。

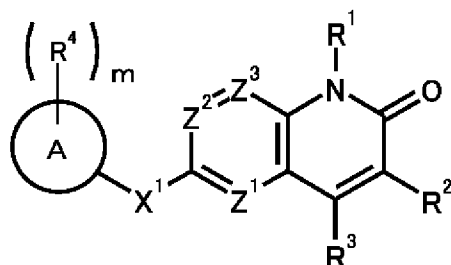
産業上の利用可能性

[0238] 一般式[1]で表される化合物またはその塩は、優れたCXCL10阻害活性を有し、CXCL10の過剰産生が関与する疾患の予防および／または治療などの処置剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 [1]

[化1]



[1]

「式中、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^3 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基または置換されていてもよい複素環式基を示し；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、同一または異なって、窒素原子または一般式 CR^5 「式中、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基を示し；

X^1 は、

(1) 一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^6 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基、

(2) 一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6}

$_6$ アルキル基を示し；または、 R^7 は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒に、置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一般式 $O-Y^1$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^1 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示す。」で表される基、一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、硫黄原子は環Aに結合し、 Y^2 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 n は、0～2の整数を示す。」で表される基もしくは一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 Y^3 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」で表される基を示す。」で表される基、

(3) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または

(4) 隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基を示し；

環Aは、環式炭化水素基または複素環式基を示し；

m 個の R^4 は、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{4-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されてい

てもよいアリールスルホニル基、置換されていてもよい複素環式基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、隣接する2つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-5} アルキレン基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $O-Y^1$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^1 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示す。」で表される基、一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、硫黄原子は環Aに結合し、 Y^2 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 n は、0～2の整数を示す。」で表される基、または一つの R^4 が R^7 と一緒になって形成する一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 Y^3 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」で表される基を示し；
 m は、0～5の整数を示す。」で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R^2 が、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、CHである請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^1 が、 C_{1-3} アルキル基であり、
 R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環式基である請求項1または2に記載の

化合物またはその塩。

[請求項4] 環Aが、環式炭化水素基である請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^6)$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^6 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。」で表される基である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^{6a})$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^{6a} は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基を示す。」で表される基であり；
 m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基または保護されていてもよいアミノ基であり；
 m が、0～2の整数である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；
 X^1 が、一般式 $C(=O)N(R^{6b})$ 「式中、炭素原子は環Aに結合し、 R^{6b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基を示す。」で表される基であり；
 m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基であり；
 m が、0～2の整数である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；
 m が、0～2の整数である請求項7に記載の化合物またはその塩。

[請求項9] X^1 が、一般式 $N(R^7)C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合

し、 R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；または、 R^7 は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基、一般式 $O-Y^1$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^1 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示す。」で表される基、一般式 $S(O)_n-Y^2$ 「式中、硫黄原子は環Aに結合し、 Y^2 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 n は、0～2の整数を示す。」で表される基もしくは一般式 $N(R^8)-Y^3$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 Y^3 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を示し、 R^8 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す。」で表される基を示す。」で表される基である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項10]

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7a})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環Aに結合し、 R^{7a} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7a} は、環Aの一つの置換基 R^4 と一緒にあって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基もしくは一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、酸素原子は環Aに結合し、 Y^{1a} はエチレン基を示す。」で表される基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基、

隣接する2つの R^4 が一緒にあって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、

一つの R^4 が R^{7a} と一緒にあって形成する置換されていてもよい C_{2-}

$_3$ アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7a} と一緒になって形成する一般式 $O-Y^{1a}$ 「式中、酸素原子は環 A に結合し、 Y^{1a} はエチレン基を示す。」で表される基であり；

m が、0～2 の整数である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項11]

R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環 A に結合し、 R^{7b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7b} は、環 A の一つの置換基 R^4 と一緒になって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、

隣接する 2 つの R^4 が一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基；

m が、0～2 の整数である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項12]

X^1 が、一般式 $N(R^{7b})C(=O)$ 「式中、窒素原子は環 A に結合し、 R^{7b} は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または、 R^{7b} は、環 A の一つの置換基 R^4 と一緒になって、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基を示す。」で表される基であり；

m 個の R^4 が、同一または異なって、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、または

一つの R^4 が R^{7b} と一緒になって形成する置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン基であり；

m が、0～2 の整数である請求項 11 に記載の化合物またはその塩。

- [請求項13] X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項14] R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい複素環式基であり；
 X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の環式炭化水素基または隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基であり；
 m 個の R^4 が、同一または異なって、ハロゲン原子であり；
 m が、0～2の整数である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項15] R^3 が、置換されていてもよい複素環式基であり；
 X^1 が、隣接する2つの原子からそれぞれ一つの水素原子を除いた置換されていてもよい2価の複素環式基である請求項14に記載の化合物またはその塩。
- [請求項16] 請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。
- [請求項17] 請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有する免疫疾患の処置剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/071047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D215/38, A61K31/444, A61K31/4704, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/5377, A61P1/04, A61P17/06, A61P19/02, A61P29/00, A61P37/00, A61P37/02, A61P43/00, C07D215/42, C07D215/48, C07D401/04, C07D401/06,

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

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

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	JP 7-252228 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 1995 (03.10.1995), claims; example 12 & GB 9402275 A claims; example 12	1, 2, 4-6, 9, 16-17/3, 7, 8, 10-15
A	JP 6-73011 A (Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 March 1994 (15.03.1994), claims; compound III-21 & US 5457099 A claims; compound III-21 & EP 577325 A1	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 August 2016 (15.08.16)

Date of mailing of the international search report
30 August 2016 (30.08.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/071047

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KELLAND, E. E. et al, In vitro assesment of the direct effect of laquinimod on basic functions of human neural stem cells and oligodendrocyte progenitor cells, Journal of the Neurological Sciences, 2014, Vol.346, No.1-2, pp.66-74	1-17
A	WO 2003/053926 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 03 July 2003 (03.07.2003), claims & US 2004/0235848 A1 claims & US 2008/0280909 A1 & EP 1454898 A1 & JP 4452899 B	1-17
A	JP 6-502845 A (Schering Corp.), 31 March 1994 (31.03.1994), claims & US 5378694 A claims & US 5412104 A & US 5942522 A & EP 549729 A & EP 550464 A & WO 1992/004328 A1 & WO 1992/004327 A1 & JP 5-507093 A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/071047

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D215/38(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4704(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D215/42(2006.01)i,
C07D215/48(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D215/38, A61K31/444, A61K31/4704, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/5377, A61P1/04, A61P17/06, A61P19/02, A61P29/00, A61P37/00, A61P37/02, A61P43/00, C07D215/42, C07D215/48, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X / A A	JP 7-252228 A（藤沢薬品工業株式会社）1995. 10. 03 特許請求の範囲，実施例 12 & GB 9402275 A；特許請求の範囲，実施例 12 JP 6-73011 A（沢井製薬株式会社）1994. 03. 15 特許請求の範囲，化合物 III-21 & US 5457099 A；特許請求の範囲，化合物 III-21 & EP 577325 A1	1, 2, 4-6, 9, 16-17/ 3, 7, 8, 10-15 1-17

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 08. 2016

国際調査報告の発送日

30. 08. 2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	KELLAND, E. E. et al, In vitro assesment of the direct effect of laquinimod on basic functions of human neural stem cells and oligodendrocyte progenitor cells, Journal of the Neurological Sciences, 2014, Vol.346, No.1-2, pp.66-74	1-17
A	WO 2003/053926 A1 (味の素株式会社) 2003.07.03 特許請求の範囲 & US 2004/0235848 A1; 特許請求の範囲 & US 2008/0280909 A1 & EP 1454898 A1 & JP 4452899 B	1-17
A	JP 6-502845 A (シェリング・コーポレーション) 1994.03.31 特許請求の範囲 & US 5378694 A; 特許請求の範囲 & US 5412104 A & US 5942522 A & EP 549729 A & EP 550464 A & WO 1992/004328 A1 & WO 1992/004327 A1 & JP 5-507093 A	1-17

発明の属する分野の分類

C07D215/38(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4704(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D215/42(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i