

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 2 月 19 日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/014861 A1

(51) 国際特許分類: **C07D 215/48**,
401/12, A61K 31/47, 31/4709, 31/5377, 31/496, A61P
1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00, 25/14,
25/16, 25/28, 29/00, 31/04, 43/00

(ANRAKU, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒329-0115 栃木県 下都
賀郡 野木町野渡 6 4-7-1 0 5 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009790

(74) 代理人: 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東
京都 千代田区 九段北 3 丁目 2 番 2 号 九段ビル 7 階
Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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2002-232295 2002 年 8 月 9 日 (09.08.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都 千代田区 神田駿河
台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

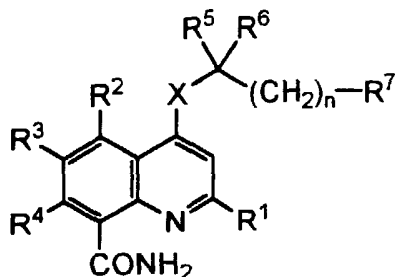
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 志賀 太
(SHIGA, Futoshi) [JP/JP]; 〒329-0100 栃木県 下都
賀郡 野木町御手洗 2 3 9 9-1 Tochigi (JP). 高
野 安雄 (TAKANO, Yasuo) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉
県 加須市 久下 6-4-1 4 Saitama (JP). 石山 順一
(ISHIYAMA, Junichi) [JP/JP]; 〒336-0001 埼玉県 さ
いたま市 常盤 2-1-8-7 0 5 Saitama (JP). 安楽 剛

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-SUBSTITUTED-QUINOLINE-8-CARBOXYLIC AMIDE DERIVATIVES AND PHARMACOLOGICALLY AC-
CEPTABLE ADDITION SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩



(1)

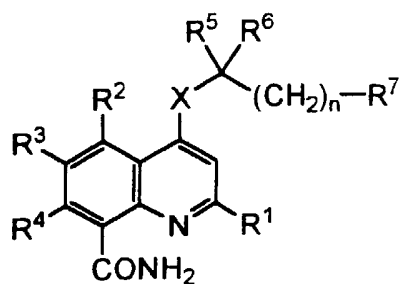
(57) Abstract: Provided are poly(ADP-ribose)
synthase inhibitors containing as the active ingredient
4-substituted-quinoline-8-carboxylic amide derivatives
or pharmacologically acceptable addition salts
thereof. 4-Substituted-quinoline-8-carboxylic amide
derivatives represented by the general formula (1) and
pharmacologically acceptable salts thereof.



(57) 要約:

4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩を有効成分とするポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害作用を有する化合物を提供する。

一般式(1)



(1)

で表される 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

明 細 書

4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩

技術分野

本発明は、4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩およびこれらを有効成分として含有するポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害剤に関する。

背景技術

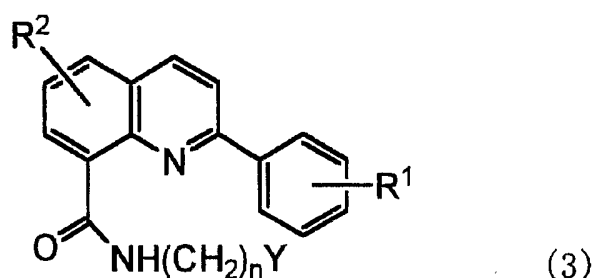
ポリ(ADP-リボース)合成酵素 (poly(ADP-ribose)polymerase ; 以下、「PARP」と略す。別名 : poly(ADP-ribose)synthetase) は、核内 DNA 機能調節タンパク質であり、DNA の損傷を認識することで活性化を受け、細胞内必須構成要素である NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) を酵素基質として、ポリ(ADP-リボース)を DNA-ポリメラーゼ等のアクセプタータンパク質に逐次転移させる酵素である。従って、PARP の過剰な活性化は、電子伝達系に必要な NAD の枯渇に基づく細胞内エネルギー生産能の低下を惹起し、細胞死を招くと考えられている(C. Szabo, Free Radic. Biol. Med., 21, 855(1996))。また、PARP がインターロイキン-1 β 変換酵素様プロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼ-3の基質となって限定分解されることから、アポトーシス関連酵素としても注目を集めている。

更に、PARP-ノックアウトマウスを用いた実験で、このノックアウトマウスの脳より採取した培養神経細胞が、一酸化窒素および NMDA (N-methyl-D-aspartate) 等の興奮性アミノ酸による障害に対して抵抗性を示すこと、またこのノックアウトマウスは脳虚血による梗

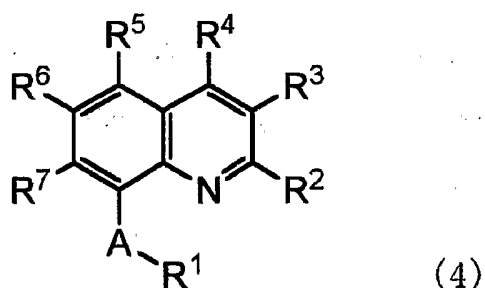
塞巢を約 80%以上抑制することが報告されている(M. J. L. Eliasson et al., *Nature Med.*, 3, 1089(1997))。これらのことから PARP 阻害剤は、脳梗塞や神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)に有効であると考えられている。これ以外にも、糖尿病、心筋梗塞や急性腎不全等の虚血あるいは虚血-再灌流による疾患、敗血症性ショック等の循環器系疾患、慢性関節リュウマチや多発性硬化症といった炎症性疾患にも有効であるとの報告がある(C. Szabo et al., *Trend Pharmacol Sci.*, 19, 287(1998))。また PARP 阻害剤は、HIV を含む抗レトロウイルス剤 (G. A. Cole et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180, 504(1991)) や抗癌療法増感剤 (C. Arundel-Suto, et al., *Radiat. Res.*, 126, 367(1991); S. Boulton et al., *Br. J. Cancer*, 72, 849(1995)) としても有用であることが報告されている。

以上のことから、PARP 阻害活性を有する化合物は、PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患(脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等)、神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体の類似構造化合物としては、特開昭 62-48669 号には抗腫瘍活性を有する化合物として一般式(3)



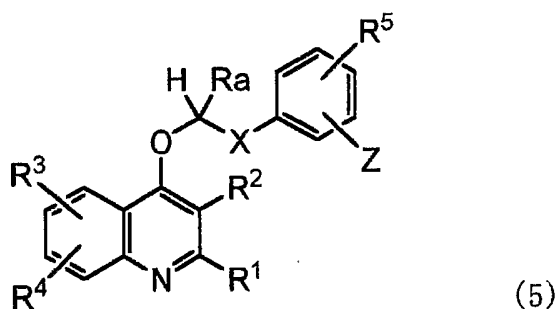
(式中、 R^1 と R^2 は別個に水素原子または低級アルキル基、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 SO_2CH_3 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 OR^3 、 NHR^3 (R^3 は水酸基、アミノ基などを表す)などを表し、 Y は $C(NH)NH_2$ 、 $NHC(NH)NH_2$ または NR^4R^5 (R^4 と R^5 は水素原子または水酸基、アミノ基などを表し、 n は2~6を表す)を表す)で表される化合物(置換基の説明は一部を抜粋した)が、特開平10-291988号には異常骨代謝による骨疾患の治療に有用な化合物として一般式(4)



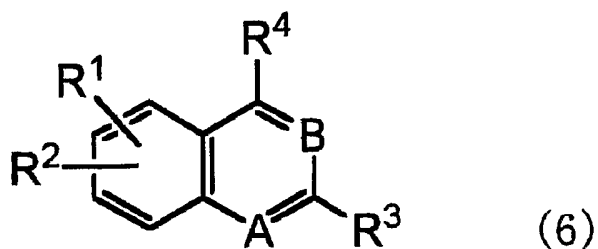
(式中、 R^1 は置換されていてもよい複素環基またはアリール基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子などを表し、 R^4 は置換されたアミノ基、置換されたヒドラジノ基、置換または非置換の複素環基などを表し、 R^5 、 R^6 および R^7 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表し、 A は $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ などを表す)で表される化合物(置換基の説明は一部を抜粋した)が知られている。しかしながらこれら化合物は、いずれもキノリン8位が2級カルボン酸アミドであり、1級カルボン酸アミドを特徴とする本発明化合物とは構造が異なり、PARP阻害活性につい

ても何ら記載がない。

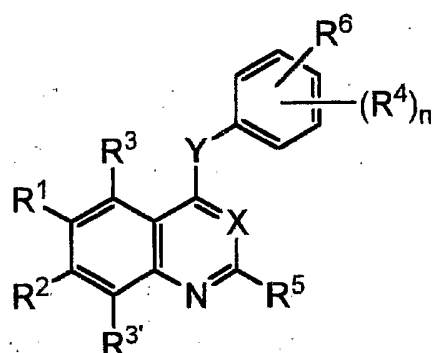
また、特開平 4-225959 号にはアンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物として一般式(5)



(式中、 R^1 は水素原子、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、フェニル基などを表し、 R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、フェニル基、カルボキシ基などを表し、 R^3 、 R^4 は独立して水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、最大 7 個までの炭素原子を有する N-アルキルカルバモイル基およびジ-(N-アルキル)カルバモイル基などを表し、 R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、ハロゲン原子などを表し、 X は、所望ならば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基などを表し、 Ra は、所望ならば、一個以上のフッ素原子を有してもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表し、 Z は 1H-テトラゾール-5-イル基などを表す) で表される化合物 (置換基の説明は一部を抜粋した) が、特開平 8-3144 号にはカリウムチャンネルオープナーとして強い血管拡張作用を有する化合物として一般式(6)

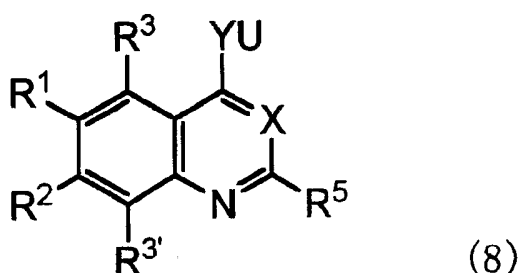


(式中、A および B は同一または異なって N または CH を表し、 R^1 および R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、カルボキシ基、アミド基などを表し、 R^3 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基を表し、 R^4 は飽和または不飽和の複素環基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基などを表す) で表される化合物 (置換基の説明は一部を抜粋した) が、W096/09294 号には一般式 (7)



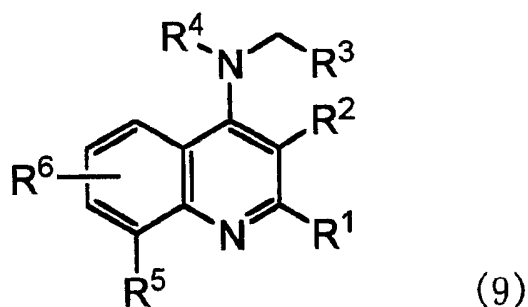
(7)

(式中、X は N または CH を表し、Y は基 $W(CH_2)$ 、 $(CH_2)W$ 、W (W は O、S(O)m を表し、m は 0~2 を表す)、または NR^a (R^a は水素または $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表す) を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および $R^{3'}$ は同一であるか、または異なってもよく、各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、N- $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイル、N,N-ジ[$C_1 \sim C_4$ アルキル]カルバモイル基などを表し、各 R^4 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基などを表し、 R^5 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を表し、 R^6 は基 ZR^7 を表す) で表される化合物 (置換基の説明は一部を抜粋した) が、W097/03069 号には一般式 (8)



(式中、XはNまたはCHを表し、Yは基W(CH₂)、(CH₂)WまたはW(WはO、S(O)_mを表し、mは0~2を表す)、またはNR^a(R^aは水素またはC₁~C₈アルキル基を表す)を表し、Uは5~10員の一または二環系を表し、R¹、R²、R³およびR^{3'}は同一または異なるものであり、それぞれアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、N-C₁~C₄アルキルカルバモイル、N,N-ジ[C₁~C₄アルキル]カルバモイル基などを表し、R⁵は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基を表す)で表される化合物(置換基の説明は一部を抜粋した)が知られているが、これらの明細書中にも本発明化合物の特徴であるキノリン8位に一級カルボン酸アミド(カルバモイル基)を有する化合物は開示されておらず、PARP阻害活性を有することも記されていない。

またEP399267号にはK⁺/H⁺-ATPアーゼおよび胃酸分泌を抑制する化合物として一般式(9)

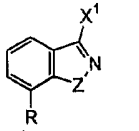
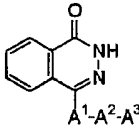
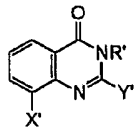
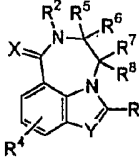
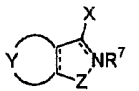
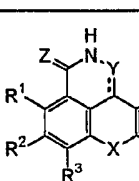
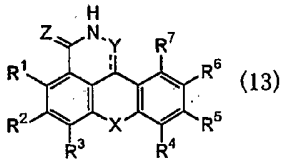
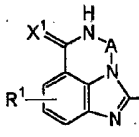
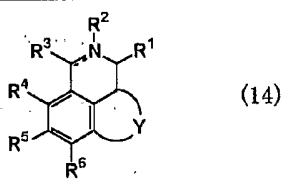
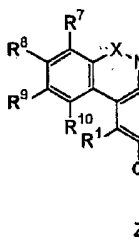
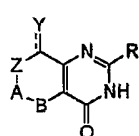
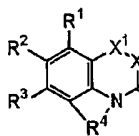
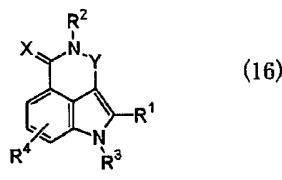
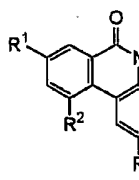
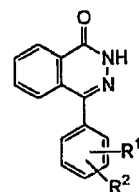
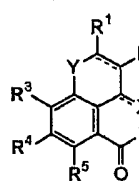


(式中、R¹は水素原子、ヒドロキシ基もしくはC₁~C₄アルコキシ基によって置換されていてもよいC₁~C₄アルキル基を表し、R²は水素

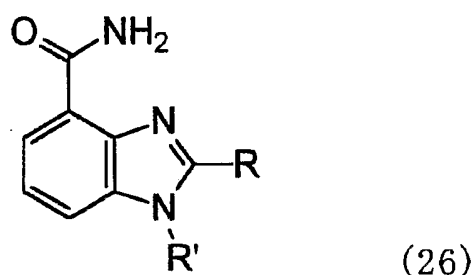
原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、 R^3 は 1 ～ 3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基および／または 1 ～ 2 個のハロゲン原子によって置換されていてもよいチエニル基などを表し、 R^4 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基などを表し、 R^5 はヒドロキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノカルボニル基などを表し、 R^6 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基などを表す)で表される化合物(置換基の説明は一部を抜粋した)が知られているが、本発明化合物の特徴であるキノリン 8 位に一級カルボン酸アミド(カルバモイル基)を有する化合物としては、2-メチル-4-((3-メチル-2-チエニル)メチルアミノ)キノリン-8-カルボン酸アミド($R^1=CH_3$, $R^2=R^4=R^6=H$, $R^3=3\text{-methyl-2-thienyl}$, $R^5=CONH_2$)が唯一開示されているものの PARP 阻害活性を有することは記されていない。

一方、現在知られている PARP 阻害活性を有する化合物としては、表 1 記載の一般式(10)～(25)で表される化合物(置換基の説明は省略した)が挙げられるが、これらはいずれも環状アミド構造を有する化合物であり、1 級カルボン酸アミドを特徴とする本発明化合物とは構造を異にするものである。また開示された化合物の PARP 阻害活性も十分であるとはいえない。

[表 1]

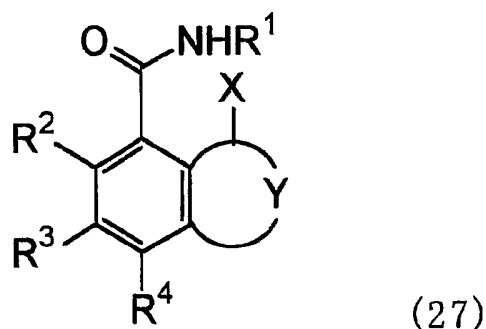
特許番号	一般式	特許番号	一般式
特開平2-124874	 (10)	W000/67734	 (18)
W098/33802	 (11)	W001/16136	 (19)
W099/11624	 (12)	W001/16137	 (20)
W099/11645	 (13)	W001/23386	 (21)
W099/59975	 (14)	W001/42219	 (22)
W000/42025	 (15)	W001/79206	 (23)
W000/42040	 (16)	W001/90077	 (24)
W000/44726	 (17)	特開2001-302669	 (25)

次に 1 級カルボン酸アミドを有した PARP 阻害活性を有する化合物としては、W097/4771 号には一般式(26)



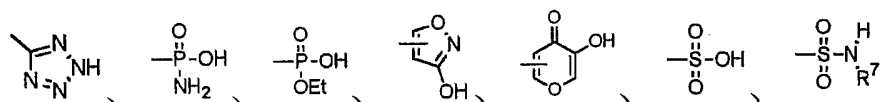
(式中、R は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基(例えば、ヒドロキシエチル基)、アシル基(例えば、アセチル基、ベンゾイル基)、置環基を有してもよいアリール基(例えば、フェニル基)あるいはアラルキル(例えば、ベンジル基、カルボキシベンジル基)を表し、R' は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基(例えば、ヒドロキシエチル基)、アシル基(例えば、アセチル基、ベンゾイル基)、置環基を有してもよいアリール基(例えば、フェニル基)あるいはアラルキル(例えば、ベンジル基、カルボキシベンジル基)を表す)で表される化合物が知られているが、キノリン-8-カルボン酸アミドを特徴とする本発明化合物とは構造を異にするものである。また開示された化合物の PARP 阻害活性も十分であるとは言えない。

更に W099/59973 号には一般式(27)



(式中、Y は縮合した 5 員若しくは 6 員の、芳香あるいは非芳香の

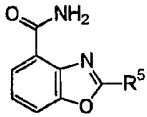
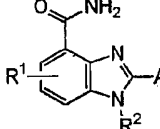
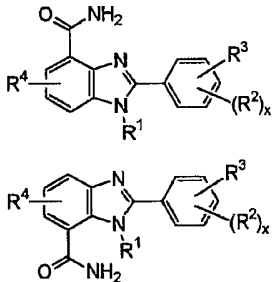
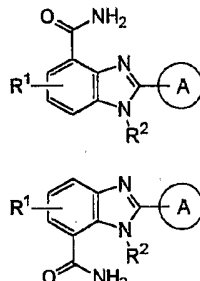
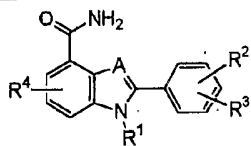
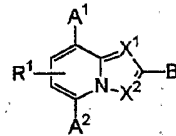
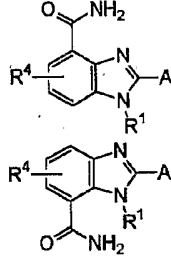
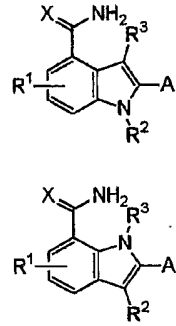
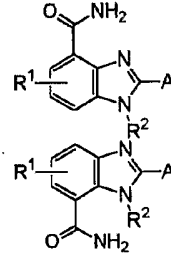
炭化水素環であるか、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含むヘテロ環を構成する原子であり、Y と他のヘテロ原子は無置換あるいはアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基、カルボキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよく、X は環 Y の 1 位であり、 CO_2R^5 あるいは、



から選択され、 R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基などを表し、 R^1 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基などを表し、 R^3 、 R^4 および R^5 は独立して、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アミノ基、水酸基などを表す) で表される化合物が知られているが、本発明化合物の特徴であるキノリン-8-カルボン酸アミドを包含するものではなく、本発明化合物とは構造を異にするものである。また開示された化合物の PARP 阻害活性も十分であるとは言えない。

1 級カルボン酸アミドを有した PARP 阻害活性を有する類似化合物としては、更に表 2 記載の一般式 (28) ~ (36) で表される化合物(置換基の説明は省略した)が知られているが、いずれもキノリン-8-カルボン酸アミドを特徴とする本発明化合物とは構造を異にするものである。また開示された化合物の PARP 阻害活性も十分であるとはいえない。

[表 2]

特許番号	一般式	特許番号	一般式
US5756510	 (28)	W000/68206	 (33)
W000/26192	 (29)	W001/21615	 (34)
W000/29384	 (30)	W001/57038	 (35)
W000/32579	 (31)	W001/85687	 (36)
W000/64878	 (32)		

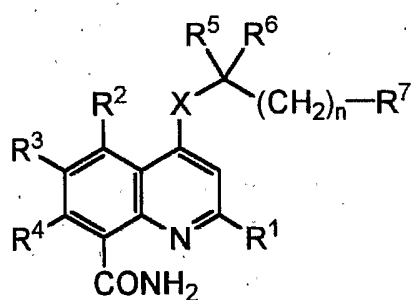
本発明は PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン

ン病等)、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および／または治療剤として開発が期待される PARP 阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

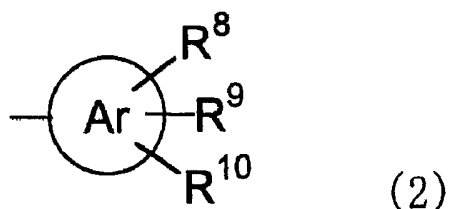
発明の開示

本発明者らは、新規な PARP 阻害活性を有する化合物を求めて、鋭意研究を重ねた結果、本発明の 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れた PARP 阻害活性を見出した。

すなわち、本発明によって、一般式(1)



[式中、R¹ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、または一般式(2)



(式中、環 Ar は、フェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

R⁸、R⁹、R¹⁰ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸

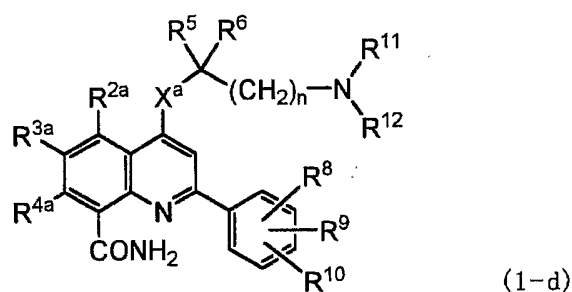
基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基を表し、

X は酸素原子、硫黄原子、 NR^{13} (ここで、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す)を表し、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^7 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換さ

れてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環（これらは複素環、縮合環上に置換基を有してもよい）を表し、
 n は 0~3 を表す] で表される 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩、一般式(1-d)



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

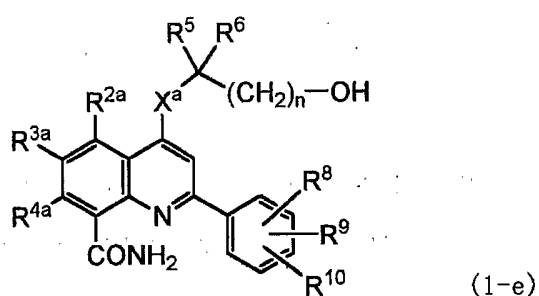
R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子を表し、

X^a は酸素原子、NH を表し、

R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環（これらは複素環、縮合環上に置換基を有してもよい）を表し、

n は 0～3 を表す] で表される 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩、および一般式 (1-e)



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 R^{11} R^{12} N 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 R^{11} R^{12} N 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を

表し、

R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子を表し、

X^a は酸素原子、NH を表し、

R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して5員若しくは6員の複素環及びその縮合環（これらは複素環、縮合環上に置換基を有してもよい）を表し、

nは0～3を表す]で表される4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れたPARP阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

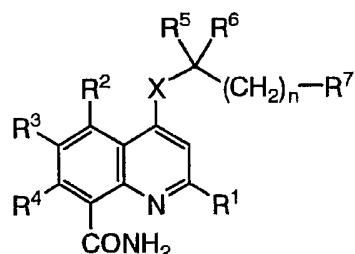
本発明化合物の一般式(1)において、好ましくは、 R^1 が一般式(2)である化合物が挙げられる。

更に好ましくは、 R^1 が一般式(2)で示される化合物の内、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子であり、 R^7 が水酸基、 $NR^{11}R^{12}$ である化合物が挙げられる。

特に好ましくは、 R^1 が一般式(2)で示される化合物の内、環Arがフェニル基であり、 R^2 、 R^4 が水素原子であり、 R^3 が水素原子またはハロゲン原子であり、Xが酸素原子、 NR^{13} であり、 R^{13} が水素原子である化合物が挙げられる。

これら好ましい化合物としては、例えば、以下の表3～5記載の化合物を挙げることができるが、本発明はこれら化合物またはその薬理上許容される付加塩に限定されるものではない。

[表 3]

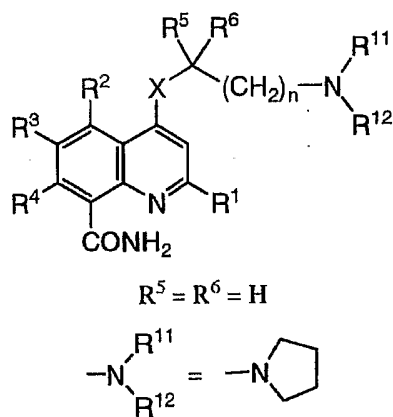


例示番号	X	C(R ⁵)(R ⁶)-(CH ₂) _n -R ⁷	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	O	Me	Ph	H	H	H
2	O	Et	Ph	H	H	H
3	O	n-Pr	Ph	H	H	H
4	O	iso-Pr	Ph	H	H	H
5	O	CH ₂ Ph-4-OMe	Ph	H	H	H
6	O	CH ₂ CO ₂ Me	Ph	H	H	H
7	O	CH ₂ CO ₂ H	Ph	H	H	H
8	O	CH ₂ CO-(pyrrolidin-1-yl)	Ph	H	H	H
9	O	(CH ₂) ₂ Cl	Ph	H	H	H
10	O	(CH ₂) ₂ OMe	Ph	H	H	H
11	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	H	H
12	O	(CH ₂) ₂ -((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)	Ph	H	H	H
13	O	(CH ₂) ₂ -(imidazol-1-yl)	Ph	H	H	H
14	O	(CH ₂) ₃ Cl	Ph	H	H	H
15	O	(CH ₂) ₃ NEt ₂	Ph	H	H	H
16	O	(CH ₂) ₃ -(pyrrolidin-1-yl)	Ph	H	H	H
17	O	(CH ₂) ₄ Cl	Ph	H	H	H
18	O	(CH ₂) ₄ NEt ₂	Ph	H	H	H
19	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Me	H	H	H
20	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NH ₂	H	H	H
21	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-NH ₂	H	H	H
22	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OMe	H	H	H
23	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-OMe	H	H	H
24	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OH	H	H	H
25	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-OH	H	H	H
26	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-F	H	H	H
27	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Cl	H	H	H
28	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Br	H	H	H
29	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NO ₂	H	H	H
30	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-NO ₂	H	H	H

31	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3,4-F ₂	H	H	H
32	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3,4-(OH) ₂	H	H	H
33	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	2-naphthyl	H	H	H
34	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	3-pyridyl	H	H	H
35	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	2-thienyl	H	H	H
36	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	F	H
37	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	Cl	H
38	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	Br	H
39	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	Me	H
40	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	OMe	H
41	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	OH	H
42	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Me	H	F	H
43	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NH ₂	H	F	H
44	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OMe	H	F	H
45	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OH	H	F	H
46	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-F	H	F	H
47	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NO ₂	H	F	H
48	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	H	H
49	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Me	H	H	H
50	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OMe	H	H	H
51	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OH	H	H	H
52	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-F	H	H	H
53	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Cl	H	H	H
54	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Br	H	H	H
55	S	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NO ₂	H	H	H
56	NH	(CH ₂) ₂ -(piperidin-1-yl)	Ph	H	H	H
57	NH	(CH ₂) ₂ -(morpholin-1-yl)	Ph	H	H	H
58	NH	(CH ₂) ₂ NMe ₂	Ph	H	H	H
59	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph	H	H	H
60	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Me	H	H	H
61	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-NH ₂	H	H	H
62	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-NH ₂	H	H	H
63	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OMe	H	H	H
64	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-OMe	H	H	H
65	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-OH	H	H	H
66	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-3-OH	H	H	H
67	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-F	H	H	H
68	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Cl	H	H	H
69	NH	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Ph-4-Br	H	H	H

70	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-NO ₂	H	H	H
71	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3-NO ₂	H	H	H
72	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3,4-F ₂	H	H	H
73	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	F	H
74	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	Cl	H
75	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	Br	H
76	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	Me	H
77	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	OMe	H
78	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	OH	H
79	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-Me	H	F	H
80	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-NH ₂	H	F	H
81	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3-NH ₂	H	F	H
82	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-OMe	H	F	H
83	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3-OMe	H	F	H
84	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-OH	H	F	H
85	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3-OH	H	F	H
86	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-F	H	F	H
87	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-Cl	H	F	H
88	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-Br	H	F	H
89	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-4-NO ₂	H	F	H
90	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3-NO ₂	H	F	H
91	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3,4-F ₂	H	F	H
92	NH	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph-3,4-(OH) ₂	H	F	H
93	NEt	$(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	Ph	H	H	H

[表 4]

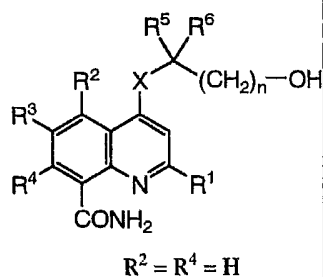


例示番号	X	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
94	O	1	Ph	H	H	H
95	O	2	Ph	H	H	H
96	O	3	Ph	H	H	H
97	O	1	Ph-4-Me	H	H	H
98	O	1	Ph-4-NH ₂	H	H	H
99	O	1	Ph-3-NH ₂	H	H	H
100	O	1	Ph-4-OMe	H	H	H
101	O	1	Ph-3-OMe	H	H	H
102	O	1	Ph-4-OH	H	H	H
103	O	1	Ph-3-OH	H	H	H
104	O	1	Ph-4-F	H	H	H
105	O	1	Ph-4-Cl	H	H	H
106	O	1	Ph-4-Br	H	H	H
107	O	1	Ph-4-NO ₂	H	H	H
108	O	1	Ph-3-NO ₂	H	H	H
109	O	1	Ph-3,4-F ₂	H	H	H
110	O	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	H	H
111	O	1	2-naphthyl	H	H	H
112	O	1	3-pyridyl	H	H	H
113	O	1	2-thienyl	H	H	H
114	O	1	Ph	H	F	H
115	O	1	Ph	H	Cl	H
116	O	1	Ph	H	Br	H
117	O	1	Ph	H	Me	H
118	O	1	Ph	H	OMe	H
119	O	1	Ph	H	OH	H
120	O	1	Ph-4-Me	H	F	H
121	O	1	Ph-4-NH ₂	H	F	H
122	O	1	Ph-3-NH ₂	H	F	H
123	O	1	Ph-4-OMe	H	F	H
124	O	1	Ph-3-OMe	H	F	H
125	O	1	Ph-4-OH	H	F	H
126	O	1	Ph-3-OH	H	F	H
127	O	1	Ph-4-F	H	F	H
128	O	1	Ph-4-Cl	H	F	H

129	O	1	Ph-4-Br	H	F	H
130	O	1	Ph-4-NO ₂	H	F	H
131	O	1	Ph-3-NO ₂	H	F	H
132	O	1	Ph-3,4-F ₂	H	F	H
133	O	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	F	H
134	O	1	2-naphthyl	H	F	H
135	O	1	3-pyridyl	H	F	H
136	O	1	2-thienyl	H	F	H
137	S	1	Ph	H	H	H
138	S	1	Ph-4-Me	H	H	H
139	S	1	Ph-4-OMe	H	H	H
140	S	1	Ph-4-OH	H	H	H
141	S	1	Ph-4-F	H	H	H
142	S	1	Ph-4-Cl	H	H	H
143	S	1	Ph-4-Br	H	H	H
144	S	1	Ph-4-NO ₂	H	H	H
145	S	1	Ph-4-Me	H	F	H
146	S	1	Ph-4-OMe	H	F	H
147	S	1	Ph-4-OH	H	F	H
148	S	1	Ph-4-F	H	F	H
149	S	1	Ph-4-Cl	H	F	H
150	S	1	Ph-4-Br	H	F	H
151	S	1	Ph-4-NO ₂	H	F	H
152	NH	1	Ph	H	H	H
153	NH	2	Ph	H	H	H
154	NH	1	Ph-4-Me	H	H	H
155	NH	1	Ph-4-NH ₂	H	H	H
156	NH	1	Ph-3-NH ₂	H	H	H
157	NH	1	Ph-4-OMe	H	H	H
158	NH	1	Ph-3-OMe	H	H	H
159	NH	1	Ph-4-OH	H	H	H
160	NH	1	Ph-3-OH	H	H	H
161	NH	1	Ph-4-F	H	H	H
162	NH	1	Ph-4-Cl	H	H	H
163	NH	1	Ph-4-Br	H	H	H
164	NH	1	Ph-4-NO ₂	H	H	H
165	NH	1	Ph-3-NO ₂	H	H	H
166	NH	1	Ph-3,4-F ₂	H	H	H
167	NH	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	H	H
168	NH	1	2-naphthyl	H	H	H

169	NH	1	3-pyridyl	H	H	H
170	NH	1	2-thienyl	H	H	H
171	NH	1	Ph	H	F	H
172	NH	1	Ph	H	Cl	H
173	NH	1	Ph	H	Br	H
174	NH	1	Ph	H	Me	H
175	NH	1	Ph	H	OMe	H
176	NH	1	Ph	H	OH	H
177	NH	1	Ph-4-Me	H	F	H
178	NH	1	Ph-4-NH ₂	H	F	H
179	NH	1	Ph-3-NH ₂	H	F	H
180	NH	1	Ph-4-OMe	H	F	H
181	NH	1	Ph-3-OMe	H	F	H
182	NH	1	Ph-4-OH	H	F	H
183	NH	1	Ph-3-OH	H	F	H
184	NH	1	Ph-4-F	H	F	H
185	NH	1	Ph-4-Cl	H	F	H
186	NH	1	Ph-4-Br	H	F	H
187	NH	1	Ph-4-NO ₂	H	F	H
188	NH	1	Ph-3-NO ₂	H	F	H
189	NH	1	Ph-3,4-F ₂	H	F	H
190	NH	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	F	H
191	NH	1	2-naphthyl	H	F	H
192	NH	1	3-pyridyl	H	F	H
193	NH	1	2-thienyl	H	F	H

[表 5]



例示番号	X	n	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶
194	O	1	Ph	H	H	H
195	O	2	Ph	H	H	H
196	O	3	Ph	H	H	H
197	O	1	Ph	H	Me	H
198	O	1	Ph	H	CH ₂ OH	H
199	O	1	Ph	H	CH ₂ OH	Me
200	O	1	Ph	H	CH ₂ OH	CH ₂ OH
201	O	1	Ph-4-Me	H	CH ₂ OH	H
202	O	1	Ph-4-NH ₂	H	CH ₂ OH	H
203	O	1	Ph-3-NH ₂	H	CH ₂ OH	H
204	O	1	Ph-4-OMe	H	CH ₂ OH	H
205	O	1	Ph-3-OMe	H	CH ₂ OH	H
206	O	1	Ph-4-OH	H	CH ₂ OH	H
207	O	1	Ph-3-OH	H	CH ₂ OH	H
208	O	1	Ph-4-F	H	CH ₂ OH	H
209	O	1	Ph-4-Cl	H	CH ₂ OH	H
210	O	1	Ph-4-Br	H	CH ₂ OH	H
211	O	1	Ph-4-NO ₂	H	CH ₂ OH	H
212	O	1	Ph-3-NO ₂	H	CH ₂ OH	H
213	O	1	Ph-3,4-F ₂	H	CH ₂ OH	H
214	O	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	CH ₂ OH	H
215	O	1	Ph	OH	CH ₂ OH	H
216	O	1	Ph	OMe	CH ₂ OH	H
217	O	1	Ph	Me	CH ₂ OH	H
218	O	1	Ph	Cl	CH ₂ OH	H
219	O	1	Ph	F	CH ₂ OH	H
220	O	1	Ph-4-Me	F	CH ₂ OH	H
221	O	1	Ph-4-NH ₂	F	CH ₂ OH	H
222	O	1	Ph-3-NH ₂	F	CH ₂ OH	H
223	O	1	Ph-4-OMe	F	CH ₂ OH	H
224	O	1	Ph-3-OMe	F	CH ₂ OH	H
225	O	1	Ph-4-OH	F	CH ₂ OH	H
226	O	1	Ph-3-OH	F	CH ₂ OH	H
227	O	1	Ph-4-F	F	CH ₂ OH	H

228	O	1	Ph-4-Cl	F	CH ₂ OH	H
229	O	1	Ph-4-Br	F	CH ₂ OH	H
230	O	1	Ph-4-NO ₂	F	CH ₂ OH	H
231	O	1	Ph-3-NO ₂	F	CH ₂ OH	H
232	O	1	Ph-3,4-F ₂	F	CH ₂ OH	H
233	O	1	Ph-3,4-(OH) ₂	F	CH ₂ OH	H
234	S	1	Ph	H	CH ₂ OH	H
235	S	1	Ph-4-Me	H	CH ₂ OH	H
236	S	1	Ph-4-NH ₂	H	CH ₂ OH	H
237	S	1	Ph-4-OMe	H	CH ₂ OH	H
238	S	1	Ph-4-OH	H	CH ₂ OH	H
239	S	1	Ph-4-F	H	CH ₂ OH	H
240	S	1	Ph-4-Cl	H	CH ₂ OH	H
241	S	1	Ph-4-Br	H	CH ₂ OH	H
242	S	1	Ph-4-NO ₂	H	CH ₂ OH	H
243	S	1	Ph-4-Me	F	CH ₂ OH	H
244	S	1	Ph-4-NH ₂	F	CH ₂ OH	H
245	S	1	Ph-4-OMe	F	CH ₂ OH	H
246	S	1	Ph-4-OH	F	CH ₂ OH	H
247	S	1	Ph-4-F	F	CH ₂ OH	H
248	S	1	Ph-4-Cl	F	CH ₂ OH	H
249	S	1	Ph-4-Br	F	CH ₂ OH	H
250	S	1	Ph-4-NO ₂	F	CH ₂ OH	H
251	NH	1	Ph	H	H	H
252	NH	2	Ph	H	H	H
253	NH	3	Ph	H	H	H
254	NH	1	Ph	H	Me	H
255	NH	1	Ph	H	CH ₂ OH	H
256	NH	1	Ph	H	CH ₂ OH	Me
257	NH	1	Ph	H	CH ₂ OH	CH ₂ OH
258	NH	1	Ph-4-Me	H	CH ₂ OH	H
259	NH	1	Ph-4-NH ₂	H	CH ₂ OH	H
260	NH	1	Ph-3-NH ₂	H	CH ₂ OH	H
261	NH	1	Ph-4-OMe	H	CH ₂ OH	H
262	NH	1	Ph-3-OMe	H	CH ₂ OH	H
263	NH	1	Ph-4-OH	H	CH ₂ OH	H
264	NH	1	Ph-3-OH	H	CH ₂ OH	H
265	NH	1	Ph-4-F	H	CH ₂ OH	H
266	NH	1	Ph-4-Cl	H	CH ₂ OH	H

267	NH	1	Ph-4-Br	H	CH ₂ OH	H
268	NH	1	Ph-4-NO ₂	H	CH ₂ OH	H
269	NH	1	Ph-3-NO ₂	H	CH ₂ OH	H
270	NH	1	Ph-3,4-F ₂	H	CH ₂ OH	H
271	NH	1	Ph-3,4-(OH) ₂	H	CH ₂ OH	H
272	NH	1	2-naphthyl	H	CH ₂ OH	H
273	NH	1	3-pyridyl	H	CH ₂ OH	H
274	NH	1	2-thienyl	H	CH ₂ OH	H
275	NH	1	Ph	OH	CH ₂ OH	H
276	NH	1	Ph	OMe	CH ₂ OH	H
277	NH	1	Ph	Me	CH ₂ OH	H
278	NH	1	Ph	Cl	CH ₂ OH	H
279	NH	1	Ph	F	CH ₂ OH	H
280	NH	1	Ph-4-Me	F	CH ₂ OH	H
281	NH	1	Ph-4-NH ₂	F	CH ₂ OH	H
282	NH	1	Ph-3-NH ₂	F	CH ₂ OH	H
283	NH	1	Ph-4-OMe	F	CH ₂ OH	H
284	NH	1	Ph-3-OMe	F	CH ₂ OH	H
285	NH	1	Ph-4-OH	F	CH ₂ OH	H
286	NH	1	Ph-3-OH	F	CH ₂ OH	H
287	NH	1	Ph-4-F	F	CH ₂ OH	H
288	NH	1	Ph-4-Cl	F	CH ₂ OH	H
289	NH	1	Ph-4-Br	F	CH ₂ OH	H
290	NH	1	Ph-4-NO ₂	F	CH ₂ OH	H
291	NH	1	Ph-3-NO ₂	F	CH ₂ OH	H
292	NH	1	Ph-3,4-F ₂	F	CH ₂ OH	H
293	NH	1	Ph-3,4-(OH) ₂	F	CH ₂ OH	H
294	NH	1	2-naphthyl	F	CH ₂ OH	H
295	NH	1	3-pyridyl	F	CH ₂ OH	H
296	NH	1	2-thienyl	F	CH ₂ OH	H

上記表 3 ~ 5 において、更に好ましい化合物としては、例示番号 11~13、15、16、18~38、42~75、79~116、120~173、177~214、218~274、278~296 の化合物を挙げることができる。

特に好ましい化合物としては、例示番号 11～13、15、16、18～32、36～38、42～47、56～75、79～110、114～116、120～133、152～167、171～173、177～190、194～233、251～271、278～293 の化合物を挙げることができる。

本発明の一般式(1)の文中において『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基』および『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基』における『ハロゲン原子』とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、『低級アルキル基』とは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピルなどの直鎖若しくは分岐した炭素数 1～6 のものが挙げられ、『低級アルコキシ基』とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの直鎖若しくは分岐した炭素数 1～4 のものが挙げられる。また文中において、『置換基を有してもよい環状アルキル基』、『置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基』、『置換基を有してもよいフェニル基』、『置換基を有してもよいナフチル基』および『置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環』における『置換基』とは、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アルデヒド基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、カルボキシ基で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の環状アミノ基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有し

てもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基で置換された低級アルコキシ基などが挙げられ、『低級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などの直鎖若しくは分岐した炭素数1~6のものが挙げられ、『置換基を有してもよいアミノ基』とは、アシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、例えばアセチル、メタンスルホニル、フェニルスルホニルなどによって置換されてもよく、またハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいアラルキル基によって置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、『置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基』における『5員若しくは6員の環状アミノ基』とは、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホリル、チオモルホリルなどが挙げられる。ここで言う置換基とは上記で説明した『置換基』を指す。

また『環状アルキル基』とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~7のものが挙げられ、『5員若しくは6員の複素環及びその縮合環』における『複素環』とは、置換基を1個以上有してもよい飽和若しくは不飽和の単環式又は多環式の窒素、酸素、硫黄原子を1個以上含有し得る複素環式基であり、例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホリル、チオモルホリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラチルなどが挙げられ、『その縮合環』とは、上記『複素環』のベンゼン縮合環（例えば、インドリル、テトラヒドロキノリル、ベンズオキサゾリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾ

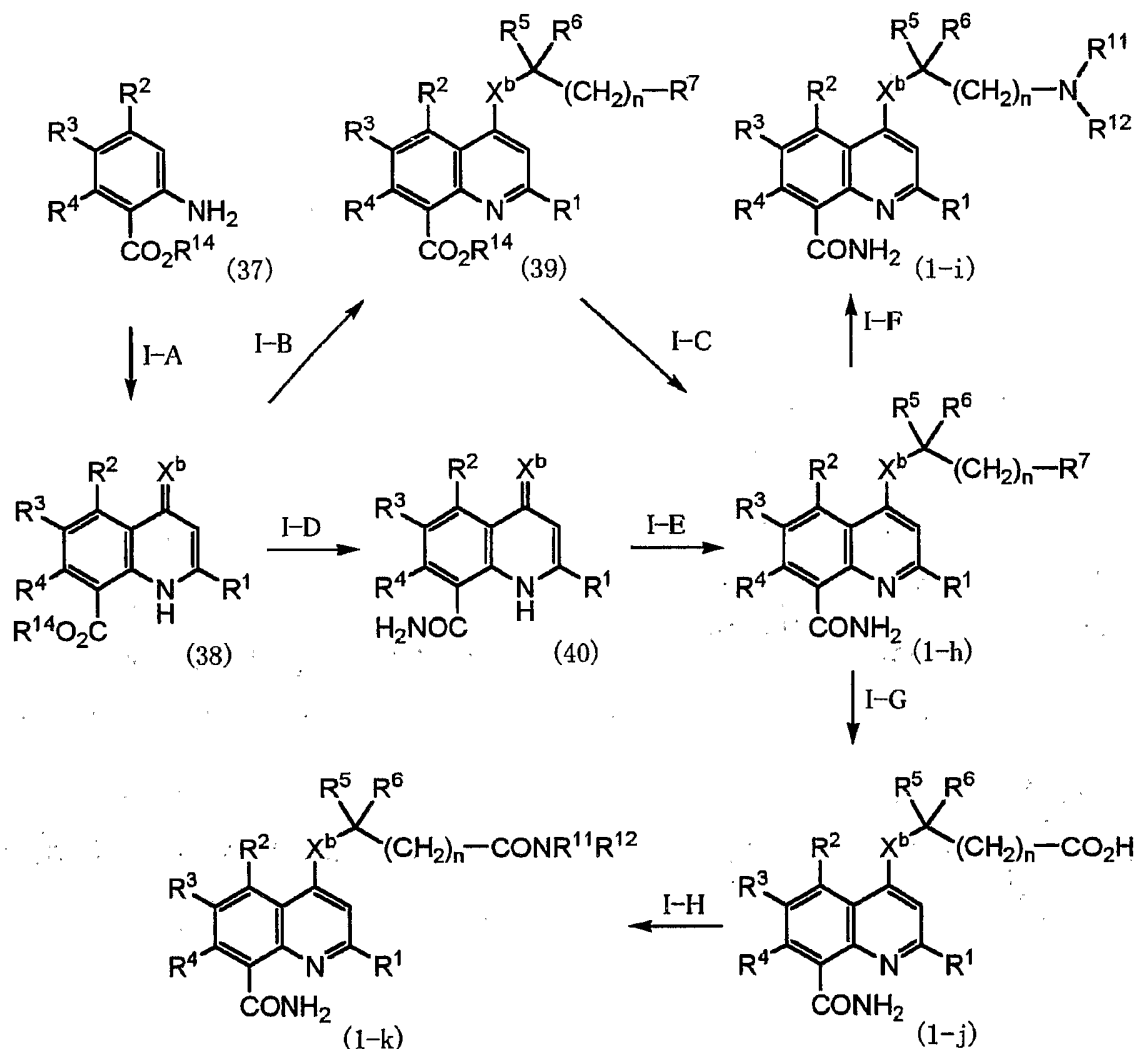
チエニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリルなどが挙げられる)あるいは上記『複素環』より任意に選ばれた2つの環より成る縮合環(例えば、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、イミダゾピリミジンなどが挙げられる)を指す。

本発明の一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて薬理上許容される塩とすることができる。薬理上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、フマル酸、シュウ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トシル酸等の有機酸塩、およびナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等の塩基塩が挙げられる。

また本発明の一般式(1)で表される化合物とその薬理上許容される塩は、その分子内塩、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明の PARP 阻害活性を有する、一般式(1)で表される化合物は、公知化合物から公知の方法の組合せにより合成することができる。例えば、一般式(1)で表される化合物の内、X が酸素原子、硫黄原子である一般式(1-h)で表される化合物は、以下に示す方法(製造法 I)により容易に合成することができる。

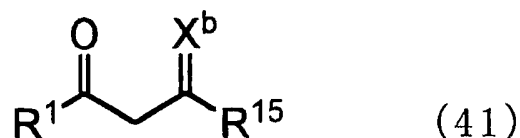
<製造法 I>



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 n は前述したものと同意義を表し、 X^b は酸素原子、硫黄原子を表し、 R^{14} はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を1個以上有してもよいアラルキル基を表す。

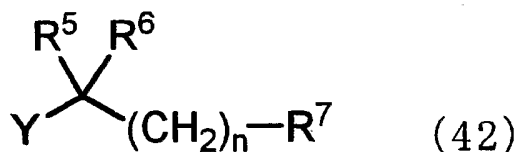
一般式(37)で表される化合物から一般式(38)で表される化合物への変換(工程I-A)は、Conrad-Limpachの合成法と呼ばれ、4(1H)-キノロンを構築する反応の一つであり、適当な溶媒、例えば、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、適当な酸、例えば、酢酸、メタンスルホン酸、トリル酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテ

ル錯体等の存在下、一般式 (41)



(式中、 R^1 、 X^b は前述したものと同意義を表し、 R^{15} はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基または4-(低級アルコキシ)アニリノ基を表す)で表される化合物を用い、5～72時間加熱環流することにより、脱水縮合させた後、例えば、ジフェニルエーテル、ニトロベンゼン等の高沸点溶媒中、あるいは硫酸、ポリリン酸などの強酸中、100～250℃にて0.5～3時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (38) で表される化合物から一般式 (39) で表される化合物への変換 (工程 I-B) は、適当な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、適当な塩基、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの存在下、一般式 (42)



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n は前述したものと同意義を表し、 Y はハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を用い、20～80℃にて1～24時間反応させることにより行うことができる。

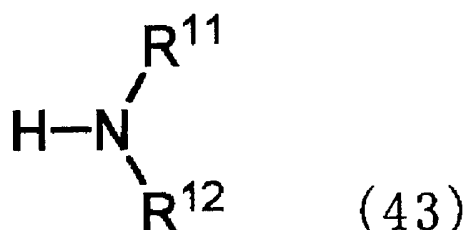
一般式 (39) で表される化合物から一般式 (1-h) で表される化合物への変換 (工程 I-C) は、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、適当なアルカリ、例えば、水酸化カリウム、

水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等を用いて 20~100℃で 0.5~10 時間反応させてカルボン酸とし、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどの溶媒中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リンなどを用いて 0~130℃で 1~10 時間反応させて酸ハロゲン化物に変換後、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アンモニアを用いて、0~60℃で 0.1~3 時間反応させることにより行うことができる。また、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、アンモニアを用いて、100~150℃で 5~48 時間反応させても行うことができる。

一般式 (38) で表される化合物から一般式 (40) で表される化合物への変換 (工程 I-D) は、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、アンモニアを用いて、100~150℃で 5~48 時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (40) で表される化合物から一般式 (1-h) で表される化合物への変換 (工程 I-E) は、工程 I-B に準じて行うことができる。

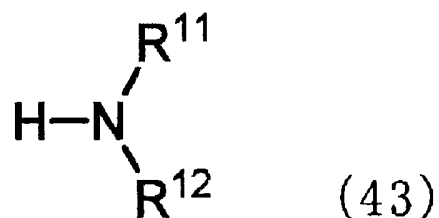
一般式 (1-h) で表される化合物の内、 R^7 がハロゲン原子である化合物は、工程 I-F により、一般式 (1-h) で表される化合物の内、 R^7 が $NR^{11}R^{12}$ である一般式 (1-i) で表される化合物に変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中 (必要に応じて適当なヨウ化塩、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを添加してもよい)、一般式 (43)



(式中、 R^{11} 、 R^{12} は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、 $60\sim 180^{\circ}\text{C}$ にて $1\sim 24$ 時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (1-h) で表される化合物の内、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基である化合物は、工程 I-G により、一般式 (1-h) で表される化合物の内、 R^7 がカルボキシ基である一般式 (1-j) で表される化合物に変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、適当なアルカリ、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等を用いて $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で $0.5\sim 10$ 時間反応させることにより行うことができる。

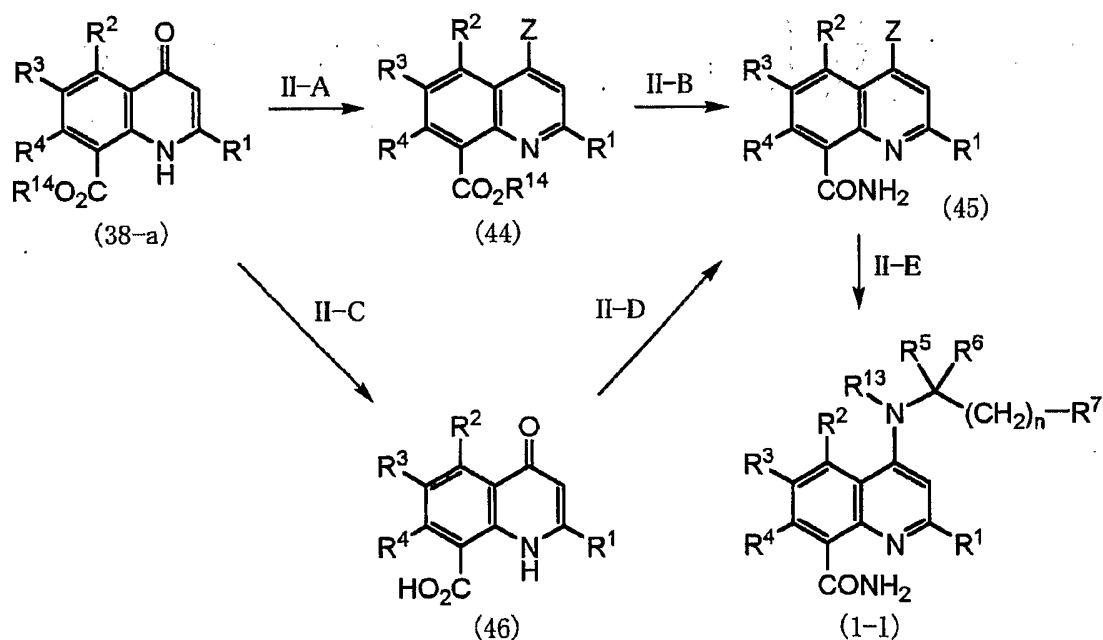
一般式 (1-h) で表される化合物の内、 R^7 が $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ である一般式 (1-k) で表される化合物は、一般式 (1-j) で表される化合物から、工程 I-H より変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、適当な縮合剤、例えば 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの存在下 (必要に応じて適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい)、一般式 (43)



(式中、 R^{11} 、 R^{12} は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で $1\sim 36$ 時間反応させることにより行うことができる。

また本発明の PARP 阻害活性を有する、一般式 (1) で表される化合物の内、 X が NR^{13} である一般式 (1-1) で表される化合物は、例えば、下記の方法 (製造法 II) により容易に合成することができる。

< 製造法 II >



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13} 、 R^{14} 、 n は前述したものと同意義を表し、 Z はハロゲン原子を表す。

一般式 (44) で表される化合物は、一般式 (38) で表される化合物

の内、 X^b が酸素原子である一般式(38-a)で表される化合物から、工程 II-A により変換することができる。すなわち、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中、適当なハロゲン化剤、例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどを用い、60~130℃にて 0.5~6 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(44)で表される化合物から一般式(45)で表される化合物への変換(工程 II-B)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、アンモニアを用いて、100~150℃で 5~48 時間反応させることにより行うことができる。

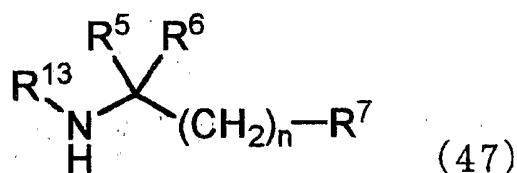
また、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、三塩化ホウ素あるいは三臭化ホウ素を用いて、0~60℃で 1~24 時間反応させてカルボン酸とし、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどの溶媒中、適当なクロル化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リンなどを用いて 20~130℃で 1~10 時間反応させて酸塩化物に変換後、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アンモニアを用いて、0~60℃で 0.1~3 時間反応させても行うことができる。

一般式(38-a)で表される化合物から一般式(46)で表される化合物への変換(工程 II-C)は、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、適当なアルカリ、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等を用いて 20~100℃で 0.5~10 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(46)で表される化合物から一般式(45)で表される化合物への変換(工程 II-D)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中、適当

なハロゲン化剤、例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどを用い、60～130℃にて0.5～6時間反応させて酸ハロゲン化物とした後、適当な溶媒、例えば、水、メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アンモニアを用いて、0～60℃で0.1～3時間反応させることにより行うことができる。

一般式(45)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物の内、Xが NR^{13} である一般式(1-1)で表される化合物への変換(工程II-E)は、適当な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどの溶媒中(必要に応じて適当なヨウ化塩、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを添加してもよい)、一般式(47)



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13} 、nは前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、80～180℃にて1～24時間反応させることにより行うことができる。

一般式(1)で表される化合物、または製造法IおよびIIにおける合成中間体である一般式(38)～(40)、(44)～(46)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)である化合物において、 R^8 、 R^9 および R^{10} を必要に応じて他の置換基に変換することも公知の方法により行うことができる。例えば、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基である化合物は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸あるいはこれらの混液等中、適当な

酸、例えば塩酸、臭化水素酸等を用い、60～110℃で1～24時間反応させた後、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどの溶媒中、適当なクロル化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リンなどを用いて20～130℃で1～10時間反応させ、更に適当な溶媒、例えば、水、メタノール、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等の溶媒中、アンモニアを用いて、0～60℃で0.1～3時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上が水酸基である化合物に変換することができ、更に適当な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等中、適当なアルキル化剤、例えば、ヨードエタン、ブromo酢酸エチルなどを用い、適当な塩基、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの存在下（必要に応じて適当なヨウ化塩、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを添加してもよい）、0～80℃にて1～24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基である化合物に変換することができる。

また、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上がニトロ基である化合物は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素などを用い、常圧または必要に応じて加圧下、20～80℃にて1～72時間水素添加反応に付すことにより、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上がアミノ基である化合物に変換

することができ、更に適当な溶媒、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なアシル化剤、例えば、無水酢酸、塩化アセチルなどを用い、無塩基あるいは適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンなどの存在下、0～80℃にて1～24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)であり、 R^8 、 R^9 または R^{10} のいずれか一つ以上が置換基を有してもよいアミノ基である化合物に変換することができる。

一般式(1)で表される化合物、または製造法 I および II における合成中間体である一般式(38)～(40)、(44)～(46)で表される化合物の内、 R^1 が一般式(2)である化合物において、 R^8 、 R^9 および R^{10} を必要に応じて他の置換基に変換する方法は、これらに限定されるものではない。

本発明の一般式(1)で表される4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体及びその付加塩は優れたPARP阻害活性を示す。本願発明化合物を治療又は予防剤として使用する場合には、単独あるいは適時薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等により経口的に、あるいは注射剤もしくは経皮吸収剤、座薬等により非経口的に投与することができる。

また、本発明化合物は他の薬物と組み合わせて用いることができる。この場合併用投与であっても、配合剤として用いても良い。組み合わせに用いられる薬物としては、血栓溶解剤、抗血小板薬、脳保護薬、抗浮腫薬、抗凝固薬、解熱薬、脳循環代謝改善薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗炎症薬、ACE阻害薬、消炎鎮痛薬又は血糖調節薬等が挙げられる。

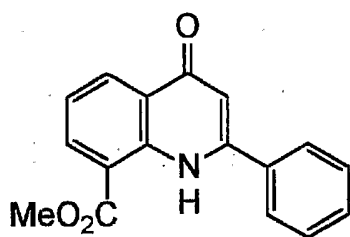
また、本発明化合物は外科的療法、低体温療法や高圧酸素療法等

の際にも併用して用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例、実施例および試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

<参考例1> 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチル

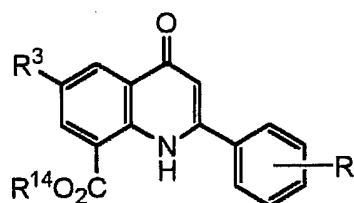


アントラニル酸メチル(37.8g, 250mmol)およびベンゾイル酢酸エチル(48.1g, 250mmol)のベンゼン(200mL)溶液に、メタンスルホン酸(250 μ L)を加え、48時間加熱還流した。反応液を半量まで濃縮後、石油エーテルを加え、結晶を濾取し、石油エーテルーベンゼン(1:1)にて洗浄後、乾燥することにより、淡黄色粉末を16.1g得た。これを260℃加温下、ジフェニルエーテル(100mL)に加え、同温にて30分間攪拌した。冷後、析出晶を濾取し、石油エーテルーベンゼン(1:1)にて洗浄後、乾燥することにより、黄褐色粉末の表題化合物を11.6g得た。収率17%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.99(3H, s), 6.62(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.48(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64–7.68(3H, m), 7.87–7.90(2H, m), 8.38–8.43(2H, m), 11.98(1H, s).

<参考例 2～12> 参考例 1 と同様の方法により、下記表 6 記載の化合物を得た。

[表 6]



参考例	R	R ³	R ¹⁴	参考例	R	R ³	R ¹⁴
2	4-OMe	H	Me	8	H	Cl	Me
3	3-OMe	H	Me	9	H	F	Me
4	4-NO ₂	H	Me	10	4-OMe	F	Me
5	3-NO ₂	H	Me	11	3-OMe	F	Me
6	H	OMe	Et	12	4-NO ₂	F	Me
7	H	Me	Me				

《参考例 2 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.87(3H, s), 3.99(3H, s), 6.57(1H, s), 7.21(2H, d, J = 8.8Hz), 7.46(1H, t, J = 7.8Hz), 7.84(2H, d, J = 8.8Hz), 8.38(1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz), 8.41(1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz), 11.93(1H, s).

《参考例 3 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.88(3H, s), 3.99(3H, s), 6.64(1H, d, J = 2.0Hz), 7.21(1H, dd, J = 7.8, 2.0Hz), 7.40–7.49(3H, m), 7.57(1H, t, J = 7.8Hz), 8.38–8.43(2H, m), 11.93(1H, s).

《参考例 4 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00(3H, s), 6.72(1H, s), 7.51(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.15(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.41–8.48(4H, m), 12.00(1H, s).

《参考例 5 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00(3H, s), 6.72(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.94(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.40–8.47(3H, m), 8.64(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 11.98(1H, s).

《参考例 6 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.40(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.45(2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.63–7.65(3H, m), 7.86–7.88(3H, m), 7.93(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 11.78(1H, s).

《参考例 7 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.48(3H, s), 3.98(3H, s), 6.58(1H, t, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.63–7.67(3H, m), 7.86–7.89(2H, m), 8.23(2H, s), 11.87(1H, s).

《参考例 8 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00(3H, s), 6.66(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.64–7.68(3H, m), 7.87–7.89(2H, m), 8.31(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.85(1H, s).

《参考例 9 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00(3H, s), 6.62(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.65–7.68(3H, m), 7.87–7.90(2H, m), 8.11(1H, dd, $J = 8.3, 2.9\text{Hz}$), 8.21(1H, dd, $J = 8.8, 3.4\text{Hz}$), 11.86(1H, s).

《参考例 10 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.87(3H, s), 4.00(3H, s), 6.58(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.10(1H, dd, $J = 8.3, 2.9\text{Hz}$), 8.19(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 11.82(1H, s).

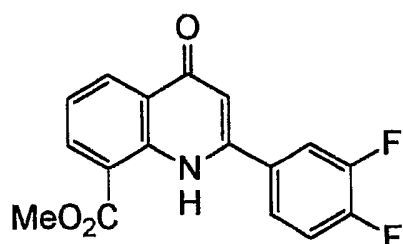
《参考例 11 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.88(3H, s), 4.00(3H, s), 6.65(1H, s), 7.21(1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.42(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 11.82(1H, s).

《参考例 12 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.01(3H, s), 6.73(1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 8.12–8.18(3H, m), 8.24(1H, dd, $J = 8.6, 3.1\text{Hz}$), 8.45–8.48(2H, m), 11.89(1H, s).

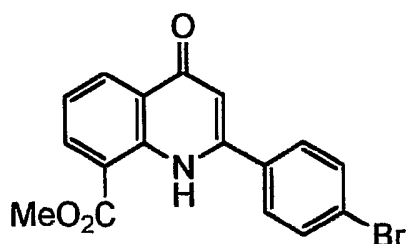
<参考例 13> 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-8-カルボン酸メチル



アントラニル酸メチル(425 μ L, 3.28mmol)および 3,4-ジフルオロ-N-(4-メトキシフェニル)ベンゾイル酢酸アミド(1.00g, 3.28mmol)のベンゼン(30mL)溶液に、メタンスルホン酸(10.0 μ L)を加え、48時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=4:1]に付し、黄色アモルファスを 592mg 得た。これを 250 $^{\circ}$ C加温下、ジフェニルエーテル(6mL)に加え、同温にて 30 分間攪拌した。冷後、ヘキサンを加え、析出晶を濾取し、ヘキサンにて洗浄後、乾燥した。得られた粗結晶をクロマトレックス NH カラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=3:2]に付し、淡黄色粉末の表題化合物を 124mg 得た。収率 12%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.99(3H, s), 6.64(1H, s), 7.49(1H, t, J = 7.8Hz), 7.75(2H, d-like br, J = 3.4Hz), 8.05(1H, dd, J = 11.3, 7.3Hz), 8.39–8.43(2H, m), 11.89(1H, s).

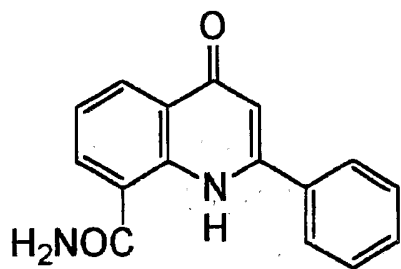
<参考例 14> 2-(4-ブロモフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-8-カルボン酸メチル



4-ブromo-N-(4-メトキシフェニル)ベンゾイル酢酸アミドを用い、参考例 13 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.99(3H, s), 6.63(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.49(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.82–7.88(4H, m), 8.39–8.44(2H, m), 11.94(1H, s).

<参考例 15> 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



参考例 1 の化合物(500mg, 1.79mmol)の飽和アンモニアエタノール(10mL)溶液を封管中、120℃にて 19 時間攪拌した。冷後、反応液を半量まで濃縮し、結晶を濾取し、アセトンにて洗浄後、風乾することにより、黄褐色粉末の表題化合物を 274mg 得た。収率 58%。

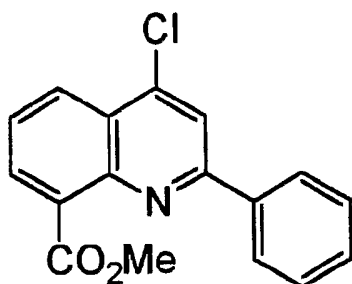
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.58(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.44(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.63–7.64(3H, m), 7.85–7.87(2H, m), 8.33(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.67(1H, s), 13.55(1H, s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 72.22 ; H, 4.62 ; N, 10.53(%).

Found : C, 72.26 ; H, 4.69 ; N, 10.42(%).

HR-MS (m/z) : 264.0909 (+1.0mmu).

<参考例 16> 4-クロロ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチル

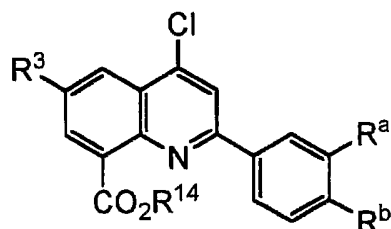


参考例 1 の化合物 (4.00g, 14.3mmol) にオキシ塩化リン (15mL) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィ [酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 1] に付し、淡黄色粉末の表題化合物を 3.40g 得た。収率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00 (3H, s), 7.55–7.61 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 8.32–8.38 (3H, m), 8.53 (1H, s).

<参考例 17~27> 参考例 16 と同様の方法により、下記表 7 記載の化合物を得た。

[表 7]



参考例	R ^a	R ^b	R ³	R ¹⁴	参考例	R ^a	R ^b	R ³	R ¹⁴
17	H	OMe	H	Me	23	H	H	Me	Me
18	OMe	H	H	Me	24	H	H	Cl	Me
19	H	Br	H	Me	25	H	H	F	Me
20	H	NO ₂	H	Me	26	H	OMe	F	Me
21	F	F	H	Me	27	OMe	H	F	Me
22	H	H	OMe	Et					

《参考例 17 の化合物》

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 3.90(3H, s), 4.09(3H, s), 7.04(2H, d, J = 9.3Hz), 7.59(1H, dd, J = 8.3, 7.3Hz), 8.00(1H, s), 8.04(1H, dd, J = 7.3, 1.5Hz), 8.18(2H, d, J = 9.3Hz), 8.33(1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz).

《参考例 18 の化合物》

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 3.94(3H, s), 4.09(3H, s), 7.03–7.06(1H, m), 7.43(1H, t, J = 7.8Hz), 7.64(1H, dd, J = 8.3, 7.3Hz), 7.74–7.76(1H, m), 7.86(1H, t, J = 2.0Hz), 8.05(1H, s), 8.06(1H, dd, J = 6.9, 1.5Hz), 8.37(1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz).

《参考例 19 の化合物》

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.08(3H, s), 7.63–7.67(3H, m), 8.02(1H, s),

8.06–8.11(3H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$).

《参考例 20 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.10(3\text{H}, \text{s}), 7.72(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 7.3\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 8.13(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.3, 1.5\text{Hz}), 8.38–8.43(5\text{H}, \text{m})$.

《参考例 21 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.09(3\text{H}, \text{s}), 7.30(1\text{H}, \text{dt}, J = 9.8, 8.3\text{Hz}), 7.66(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 7.3\text{Hz}), 7.91–7.95(1\text{H}, \text{m}), 7.98(1\text{H}, \text{s}), 8.08–8.14(2\text{H}, \text{m}), 8.37(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 1.5\text{Hz})$.

《参考例 22 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.49(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.01(3\text{H}, \text{s}), 4.56(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 7.45–7.53(3\text{H}, \text{m}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, J = 2.9\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J = 2.9\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{s}), 8.17–8.19(2\text{H}, \text{m})$.

《参考例 23 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.61(3\text{H}, \text{s}), 4.08(3\text{H}, \text{s}), 7.47–7.54(3\text{H}, \text{m}), 7.91(1\text{H}, \text{d}, J = 2.0\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{s}), 8.12(1\text{H}, \text{dd}, J = 2.0, 1.0\text{Hz}), 8.19–8.21(2\text{H}, \text{m})$.

《参考例 24 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.09(3\text{H}, \text{s}), 7.50–7.55(3\text{H}, \text{m}), 8.00(1\text{H}, \text{d}, J = 2.5\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, \text{s}), 8.18–8.20(2\text{H}, \text{m}), 8.33(1\text{H}, \text{d}, J = 2.0\text{Hz})$.

《参考例 25 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.09(3\text{H}, \text{s}), 7.49-7.55(3\text{H}, \text{m}), 7.83(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 2.9\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.9\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{s}), 8.18-8.20(2\text{H}, \text{m}).$

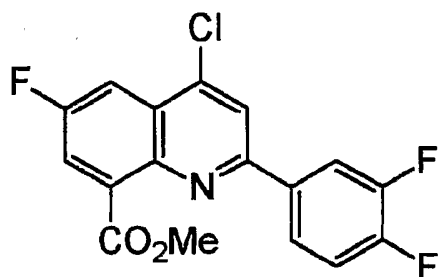
《参考例 26 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.09(3\text{H}, \text{s}), 7.03(2\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 2.9\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.9\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{s}), 8.15(2\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}).$

《参考例 27 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.93(3\text{H}, \text{s}), 4.09(3\text{H}, \text{s}), 7.04(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 2.4\text{Hz}), 7.43(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.81-7.85(2\text{H}, \text{m}), 7.98(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.8, 2.9\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{s}).$

<参考例 28> 4-クロロ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロキノリン-8-カルボン酸メチル



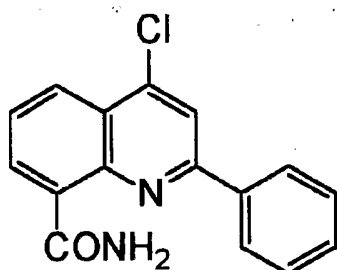
3,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチル(1.14g, 5.00mmol)および5-フルオロアントラニル酸メチル(1.69g, 10.0mmol)のベンゼン(25mL)溶液に、メタンスルホン酸(10.0 μ L)を加え、48時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥する

ことにより、淡褐色粉末を得た。これにジフェニルエーテル(15mL)を加え、250℃にて30分間攪拌した。冷後、ヘキサンを加え、析出晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥することにより、黄褐色粉末を得た。これにオキシ塩化リン(2mL)を加え、1時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去することにより、無色粉末の表題化合物を176mg得た。収率10%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 4.10(3H, s), 7.27–7.34(1H, m), 7.84–7.92(2H, m), 7.97–7.997(1H, m), 8.00(1H, s), 8.05–8.11(1H, m).

【0064】

<参考例29> 4-クロロ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



参考例16の化合物(1.00g, 3.36mmol)の飽和アンモニアエタノール(10mL)溶液を封管中、120℃にて20時間攪拌した。冷後、反応液にジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、風乾することにより、無色粉末の表題化合物を712mg得た。収率75%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 7.57–7.65(3H, m), 7.86(1H, dd, $J = 8.3, 7.3\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 8.22(2H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.42(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.57(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.80(1H, s).

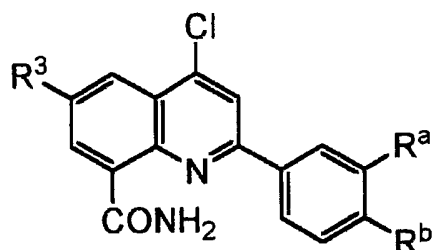
Anal. Calcd. for $C_{16}H_{11}ClN_2O$: C, 67.97 ; H, 3.92 ; N, 9.91(%).

Found : C, 68.12 ; H, 3.92 ; N, 9.98(%).

HR-MS (m/z) : 282.0561 (+0.1mmu).

<参考例 30~39> 参考例 29 と同様の方法により、下記表 8 記載の化合物を得た。

[表 8]



参考例	R ^a	R ^b	R ³	参考例	R ^a	R ^b	R ³
30	H	OMe	H	35	H	H	Me
31	H	Br	H	36	H	H	Cl
32	H	NO ₂	H	37	H	H	F
33	F	F	H	38	H	OMe	F
34	H	H	OMe	39	F	F	F

《参考例 30 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.87(3H, s), 7.16(2H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.82(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.04(1H, s), 8.19(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.39(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.46(1H, s), 8.55(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.86(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

《参考例 31 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.82(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.87(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.18(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.41(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.51(1H, dd, $J = 6.9, 1.5\text{Hz}$), 8.53(1H, s), 9.48(1H, s).

《参考例 32 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.91(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.42–8.50(6H, m), 9.24(1H, s).

《参考例 33 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.70(1H, dt, $J = 10.8, 8.3\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J = 8.3, 7.3\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 8.11–8.14(1H, m), 8.29–8.34(1H, m), 8.41(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.46(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 8.57(1H, s), 9.27(1H, s).

《参考例 34 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.01(3H, s), 7.56–7.62(3H, m), 7.65(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 8.15–8.18(3H, m), 8.46(1H, s), 9.88(1H, s).

《参考例 35 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.62(3H, s), 7.58–7.63(3H, m), 8.03(1H, s), 8.18–8.20(2H, m), 8.43(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.46(1H, s), 9.86(1H, s).

《参考例 36 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.60–7.63(3H, m), 8.18–8.23(3H, m), 8.38–8.40(2H, m), 8.57(1H, s), 9.58(1H, s).

《参考例 37 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.58–7.64(3H, m), 8.13(1H, dd, $J = 8.8, 3.4\text{Hz}$), 8.20–8.22(3H, m), 8.32(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.56(1H, s), 9.68(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$).

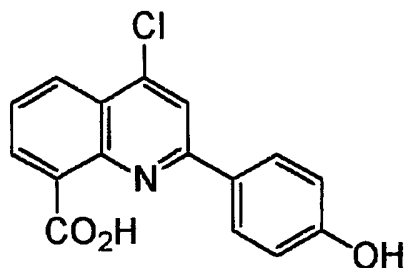
《参考例 38 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.87(3H, s), 7.15(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.10(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 9.76(1H, s).

《参考例 39 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.66–7.73(1H, m), 8.09–8.15(3H, m), 8.22–8.33(2H, m), 8.61(1H, s), 9.18(1H, s).

<参考例 40> 4-クロロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)キノリン-8-カルボン酸



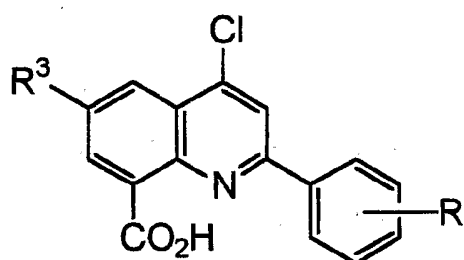
参考例 17 の化合物(125mg, 381 μmol) のジクロロメタン(4mL) 溶液に 1 mol/L 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液(1.91mL, 1.91mmol)

を加え、16 時間加熱還流した。冷後、少量ずつ水を添加した。析出晶を濾取し、水、酢酸エチルにて順次洗浄後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を 108mg 得た。収率 95%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.02(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.89(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.49(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 8.61(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$).

<参考例 41~43> 参考例 40 と同様の方法により、下記表 9 記載の化合物を得た。

[表 9]



参考例	R	R ³
41	3-OH	H
42	3-OH	F
43	4-OH	F

《参考例 41 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.04(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.45(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.64(1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J = 8.3, 7.3\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.56(1H, s), 8.63(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.97(1H, s).

《参考例 42 の化合物》

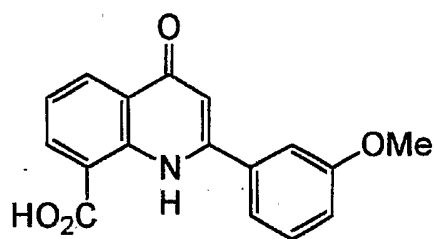
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.02(1H, dd, $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.63(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$),

8.24(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 8.36(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 8.58(1H, s), 9.94(1H, s), 15.50–16.30(1H, br).

《参考例 43 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.00(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.06(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.20(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.34(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 8.57(1H, s), 9.90–10.90(1H, br).

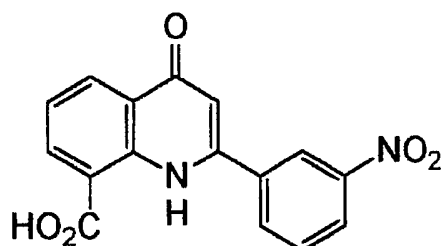
<参考例 44> 1,4-ジヒドロ-2-(3-メトキシフェニル)-4-オキシキノリン-8-カルボン酸



参考例 3 の化合物(825mg, 2.67mmol)のメタノール(25mL)に 1mol/L 水酸化カリウム(5.87mL, 5.87mmol)を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣を水に溶解後、濃塩酸を用いて pH2 とした。析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 754mg 得た。収率 96%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.88(3H, s), 6.75(1H, s), 7.20(1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.51(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.40–8.44(2H, m).

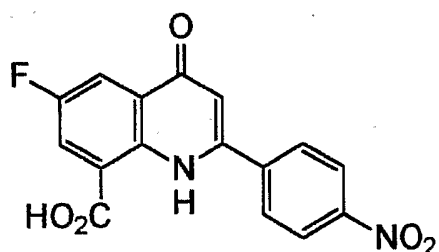
<参考例 45> 1,4-ジヒドロ-2-(3-ニトロフェニル)-4-オキシキノリン-8-カルボン酸



参考例 5 の化合物(3.24g, 10.0mmol)を用い、参考例 44 と同様の方法により、黄白色粉末の表題化合物を 3.07g 得た。収率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.91(1H, brs), 7.55(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.93(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.42–8.47(3H, m), 8.67(1H, s).

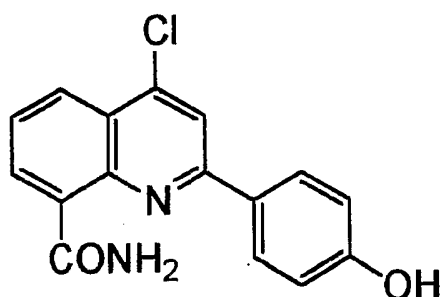
<参考例 46> 1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル)-4-オキソキノリン-8-カルボン酸



参考例 12 の化合物(4.79g, 14.0mmol)を用い、参考例 44 と同様の方法により、黄白色粉末の表題化合物を 4.51g 得た。収率 98%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.94(1Hs), 8.08(1H, dd, $J = 8.6, 3.1\text{Hz}$), 8.15(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 8.23(1H, dd, $J = 8.6, 3.1\text{Hz}$), 8.44(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$).

<参考例 47> 4-クロロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド

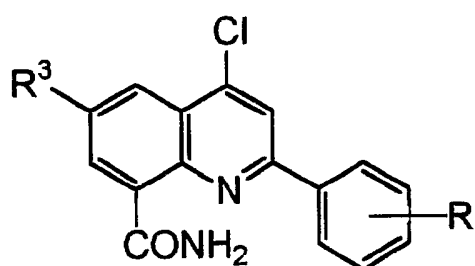


参考例 40 の化合物 (106mg, 354 μ mol) に塩化チオニル (3mL) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフランに懸濁後、氷冷攪拌下、濃アンモニア水 (5mL) に滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。析出晶を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の水を加え、結晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、褐色粉末の表題化合物を 49.6mg 得た。収率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.97 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.56 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.95 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.13 (1H, s).

<参考例 48~50> 参考例 47 と同様の方法により、下記表 10 記載の化合物を得た。

[表 10]



参考例	R	R ³
48	3-OH	H
49	3-OH	F
50	4-OH	F

《参考例 48 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.99(1H, dd, $J = 8.3, 2.5\text{Hz}$), 7.40(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.86(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.40(1H, s), 8.42(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 9.86(1H, s).

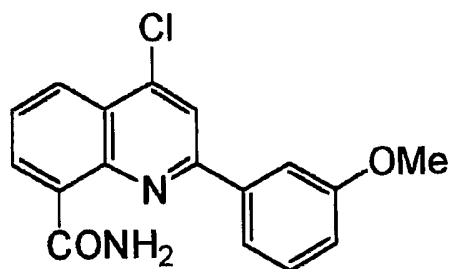
《参考例 49 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.99(1H, dd, $J = 8.3, 2.5\text{Hz}$), 7.40(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.55(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 8.22(1H, s), 8.34(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 9.76(1H, s), 9.86(1H, brs).

《参考例 50 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.95(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.04–8.08(3H, m), 8.29(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 9.85(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$).

<参考例 51> 4-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド

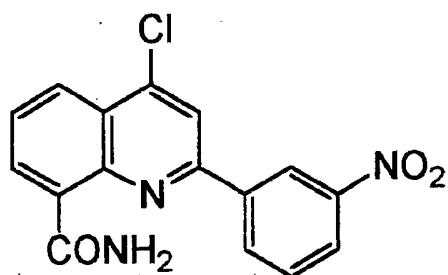


参考例 44 の化合物(752mg, 2.55mmol)に塩化チオニル(5mL)を加え、1 時間加熱還流した。冷後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解後、氷冷攪拌下、濃アンモニア水(10mL)に滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。析出晶を濾取し、水洗後、風乾すること

により、淡褐色粉末の表題化合物を 771mg 得た。収率 97%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.89(3H, s), 7.16(1H, dd, $J = 7.8, 2.5\text{Hz}$), 7.53(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.76(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.87(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 8.57(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.82(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$).

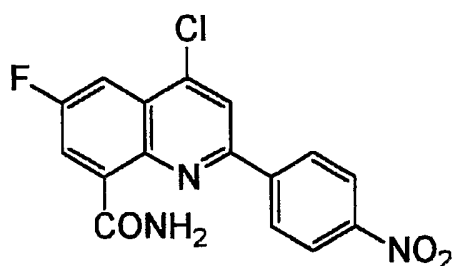
<参考例 52> 4-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド



参考例 45 の化合物(3.07g, 9.89mmol)を用い、参考例 51 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 3.19g 得た。収率 98%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.87–7.93(2H, m), 8.07(1H, s), 8.40–8.47(3H, m), 8.68(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.69(1H, s), 9.03(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.20(1H, s).

<参考例 53> 4-クロロ-6-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド

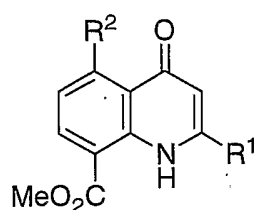


参考例 46 の化合物 (4.50g, 13.7mmol) を用い、参考例 51 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 4.41g 得た。収率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 8.15 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1\text{Hz}$), 8.10–8.20 (1H, br), 8.27 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0\text{Hz}$), 8.43 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

<参考例 54~59> 参考例 1 と同様の方法により、下記表 1 1 記載の化合物を得た。

[表 1 1]



参考例	R^1	R^2
54	Ph-4- CF_3	H
55	Ph-4-Ph	H
56	Ph-3,4,5-(OMe) $_3$	H
57	2-naphthyl	H
58	2-thienyl	H
59	Ph	Cl

《参考例 54 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.99 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.42 (2H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.99 (1H, s).

《参考例 55 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.01 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.43–7.55 (4H, m), 7.80 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.96–8.01 (4H, m), 12.05 (1H, s).

《参考例 56 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.75(3H, s), 3.90(6H, s), 3.97(3H, s), 6.65(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.14(2H, s), 7.46(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.36–8.41(2H, m), 11.80(1H, s).

《参考例 57 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.02(3H, s), 6.76(1H, s), 7.50(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.67(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.06(1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.12(1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.45(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 12.10(1H, s).

《参考例 58 の化合物》

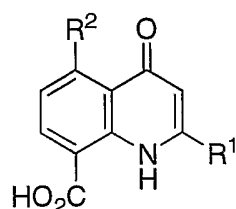
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.00(3H, s), 6.57(1H, s), 7.34(1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.46(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.28(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 11.96(1H, s).

《参考例 59 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.98(3H, s), 6.61(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.64–7.67(3H, m), 7.86–7.88(2H, m), 8.25(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 12.29(1H, s).

<参考例 60～65> 参考例 44 と同様の方法により、下記表 1 2 記載の化合物を得た。

[表 1 2]



参考例	R ¹	R ²
60	Ph-4-CF ₃	H
61	Ph-4-Ph	H
62	Ph-3,4,5-(OMe) ₃	H
63	2-naphthyl	H
64	2-thienyl	H
65	Ph	Cl

《参考例 60 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, ä) : 6.87(1H, s), 7.55(1H, t, J = 7.9Hz), 8.02(2H, d, J = 8.6Hz), 8.12(2H, d, J = 7.9Hz), 8.42–8.47(2H, m), 13.00–14.00(1H, br).

《参考例 61 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, ä) : 6.86(1H, s), 7.44(1H, t, J = 7.3Hz), 7.51–7.56(3H, m), 7.79–7.81(2H, m), 7.95–8.01(4H, m), 8.43–8.47(2H, m).

《参考例 62 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, ä) : 3.78(3H, s), 3.93(6H, s), 6.99(1H, s), 7.23(2H, s), 7.58(1H, t, J = 7.9Hz), 8.47(2H, t, J = 7.9Hz).

《参考例 63 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, ä) : 6.88(1H, brs), 7.53(1H, t, J = 7.9Hz), 7.64–7.69(2H, m), 7.98(1H, d, J = 8.6Hz), 8.06(1H, t, J = 4.9Hz), 8.12(1H, t, J = 5.5Hz), 8.19(1H, d, J = 8.6Hz), 8.43–8.47(2H,

m), 8.51(1H, s).

《参考例 64 の化合物》

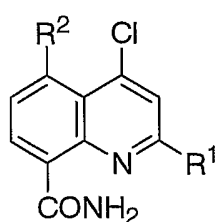
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.11(1H, s), 7.34(1H, dd, $J = 4.9, 3.7\text{Hz}$), 7.59(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.88(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.96(1H, t, $J = 1.2\text{Hz}$), 8.41(1H, dd, $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$), 8.49(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$).

《参考例 65 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.67(1H, brs), 7.44(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.63–7.66(3H, m), 7.87–7.89(2H, m), 8.29(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$).

<参考例 66～71> 参考例 51 と同様の方法により、下記表 1 3 記載の化合物を得た。

[表 1 3]



参考例	R^1	R^2
66	Ph-4- CF_3	H
67	Ph-4-Ph	H
68	Ph-3,4,5-(OMe) $_3$	H
69	2-naphthyl	H
70	2-thienyl	H
71	Ph	Cl

《参考例 66 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.89(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.98(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.42–8.45(3H, m), 8.51(1H, dd, $J = 7.3,$

1.2Hz), 8.59(1H, s), 9.41(1H, s).

《参考例 67 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.45(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.53(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.81(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.86(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.33(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J = 8.6, 1.2\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$), 8.58(1H, s), 9.73(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

《参考例 68 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.77(3H, s), 3.94(6H, s), 7.53(2H, s), 7.85(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.42(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.63(1H, s), 9.96(1H, s).

《参考例 69 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.63–7.67(2H, m), 7.87(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.02–8.15(4H, m), 8.34(1H, dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$), 8.44(1H, dd, $J = 8.6, 1.2\text{Hz}$), 8.57(1H, dd, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$), 8.69(1H, s), 8.86(1H, s), 9.80(1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$).

《参考例 70 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 7.30(1H, dd, $J = 4.9, 3.7\text{Hz}$), 7.81(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.21(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 8.39(1H, dd, $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$), 8.56(1H, s), 8.62(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$), 9.80(1H, s).

《参考例 71 の化合物》

7.60–7.63(3H, m), 7.90(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),
–8.26(3H, m), 8.50(1H, s), 9.11(1H, brs).

ジヒドロ-4-オキソ-2-(4-トリフルオロメチル
-カルボン酸アミド

26mg, 2.67mmol)を用い、参考例 15 と同様の方
法の表題化合物を 703mg 得た。収率 79%。

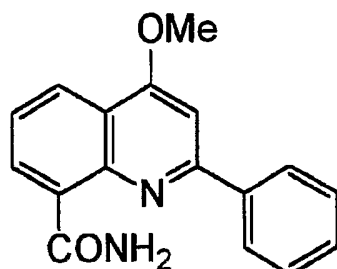
6.64(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45(1H, t, $J =$
 $J = 7.9\text{Hz}$), 8.07(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.33(1H,
(1H, s), 13.67(1H, s).

ビフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン

70mg, 1.60mmol)を用い、参考例 15 と同様の方
法の表題化合物を 496mg 得た。収率 91%。

6.65(1H, s), 7.42–7.47(2H, m), 7.53(1H,
(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.95 (4H, s), 8.05(1H,
m), 8.68(1H, s), 13.62(1H, s).

<実施例 1> 4-メトキシ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



工程 1: 参考例 1 の化合物(600mg, 2.15mmol)および炭酸カリウム(594mg, 4.30mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液に、ヨードメタン(161 μ L, 2.58mmol)を加え、室温にて 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル= 4 : 1]に付し、黄白色粉末の 4-メトキシ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチルを 559mg 得た。収率 89%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.97(3H, s), 4.20(3H, s), 7.52-7.61(4H, m), 7.66(1H, s), 7.93(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 8.27(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.31-8.33(2H, m).

工程 2: 4-メトキシ-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチル(257mg, 876 μ mol)の飽和アンモニア-エタノール(10mL)溶液を封管中、120 $^{\circ}\text{C}$ にて 20 時間撹拌した。冷後、溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル= 1 : 2]に付し、無色粉末の表題化合物を 56.1mg 得た。収率 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.22(3H, s), 7.57-7.70(5H, m), 7.98(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$),

8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.55(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

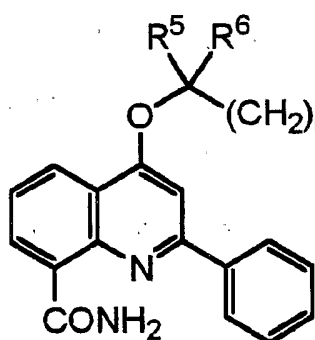
Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.37 ; H, 5.07 ; N, 10.07(%).

Found : C, 73.07 ; H, 5.11 ; N, 10.02(%).

HR-MS (m/z) : 278.1087 (+3.2mmu).

<実施例 2~4> 実施例 1 と同様の方法により、下記表 1 4 記載の化合物を得た。

[表 1 4]



実施例	$\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$
2	Et.
3	iso-Pr
4	$\text{CH}_2\text{Ph-4-OMe}$

《実施例 2 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 1.54(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.52(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.57–7.62(4H, m), 7.67(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.15–8.17(2H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 10.56(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.47 ; H, 5.63 ; N, 9.39(%).

Found : C, 72.25 ; H, 5.48 ; N, 9.49(%).

HR-MS (m/z) : 292.1167 (-4.4mmu).

《実施例 3 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.48(6H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.26–5.32(1H, m), 7.55–7.68(5H, m), 7.95(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.15–8.17(2H, m), 8.36(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.59(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 73.62 ; H, 5.98 ; N, 9.04(%).

Found : C, 73.50 ; H, 5.93 ; N, 8.95(%).

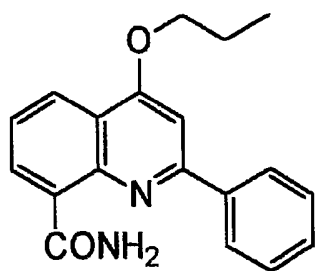
HR-MS (m/z) : 306.1387 (+1.9 mmu).

《実施例 4 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.78(3H, s), 5.52(2H, s), 7.02(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.58–7.68(4H, m), 7.79(1H, s), 7.98(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 8.17–8.19(2H, m), 8.35(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.54(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

HR-MS (m/z) : 384.1461 (-1.3 mmu).

<実施例 5> 2-フェニル-4-プロポキシキノリン-8-カルボン酸アミド



参考例 15 の化合物(100mg, 378 μmol)および炭酸カリウム(104mg, 756 μmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液に、1-ヨード

プロパン(44.3 μ L, 454 μ mol)を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、風乾することにより、黄白色粉末の表題化合物を 76.4mg 得た。収率 66%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.12(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.92–1.99(2H, m), 4.42(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.55–7.61(3H, m), 7.63(1H, s), 7.68(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.15–8.18(2H, m), 8.39(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.57(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

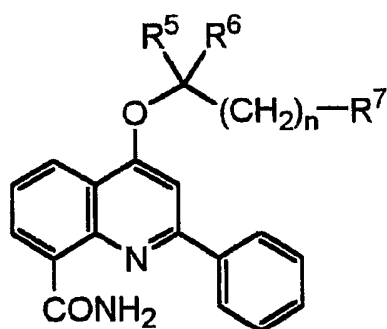
Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.49 ; H, 5.92 ; N, 9.14(%).

Found : C, 74.53 ; H, 5.96 ; N, 9.15(%).

HR-MS (m/z) : 306.1379 (+1.1mmu).

<実施例 6～11> 実施例 5 と同様の方法により、下記表 1 5 記載の化合物を得た。

[表 1 5]



実施例	$\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$
6	$(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$
7	$(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$
8	$(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$
9	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$
10	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
11	$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$

《実施例 6 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.19(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.77(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.57–7.63(3H, m), 7.70–7.73(2H, m), 7.99(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.51(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 66.16 ; H, 4.63 ; N, 8.57(%).

Found : C, 66.05 ; H, 4.54 ; N, 8.63(%).

HR-MS (m/z) : 326.0836 (+1.4 mmu).

《実施例 7 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.36–2.42(2H, m), 3.96(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.58(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.57–7.64(3H, m), 7.66–7.70(2H, m), 7.98(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.18(2H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.55(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 66.61 ; H, 5.06 ; N, 8.18(%).

Found : C, 66.54 ; H, 5.05 ; N, 8.19(%).

HR-MS (m/z) : 340.0980 (+0.1 mmu).

《実施例 8 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.05(4H, brs), 3.81(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.50(2H, brs), 7.57–7.71(5H, m), 7.98(1H, s), 8.17(1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 10.56(1H, s).

HR-MS (m/z) : 354.1149 (+1.4 mmu).

《実施例 9 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.77(3H, s), 5.37(2H, s), 7.57–7.64(3H, m), 7.68(1H, s), 7.72(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.15–8.18(2H, m), 8.41(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.45(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 66.95 ; H, 4.88 ; N, 8.22(%).

Found : C, 66.92 ; H, 4.74 ; N, 8.20(%).

HR-MS (m/z) : 336.1140 (+2.9 mmu).

《実施例 10 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.90–3.94(2H, m), 4.47(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 5.14(1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.55–7.70(5H, m), 7.97(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.17(2H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.48(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 2.0\text{Hz}$), 10.58(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 69.11 ; H, 5.32 ; N, 8.95.

Found : C, 69.11 ; H, 5.18 ; N, 8.92.

HR-MS (m/z) : 308.1183 (+2.2mmu).

《実施例 11 の化合物》

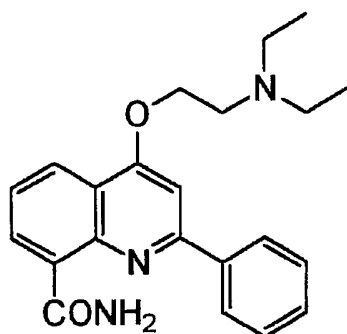
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.40(3H, s), 3.87–3.89(2H, m), 4.60(2H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.55–7.64(3H, m), 7.67–7.71(2H, m), 7.98(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.16–8.18(2H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 2.0\text{Hz}$), 10.55(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.79 ; H, 5.63 ; N, 8.69(%).

Found : C, 70.59 ; H, 5.59 ; N, 8.74(%).

HR-MS (m/z) : 322.1331 (+1.4mmu).

<実施例 12> 4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



工程 1 : 参考例 1 の化合物(300mg, 1.07mmol)および炭酸カリウム(296mg, 2.14mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液に、1-ブromo-2-クロロエタン(267 μ L, 3.21mmol)を加え、室温にて 10 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=4 : 1]に付し、淡黄色粘調性液体の 4-(2-クロロエトキシ)-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチルを 318mg 得た。収率 87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 4.02(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.08(3H, s), 4.56(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.47–7.54(4H, m), 8.03(1H, dd, $J = 6.9, 1.5\text{Hz}$), 8.19–8.21(2H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$).

工程 2 : 4-(2-クロロエトキシ)-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチル(280mg, 819 μ mol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ジエチルアミン(424 μ L, 4.10mmol)次いでヨウ化ナトリウム(12.3mg, 81.9 μ mol)を加え、80 $^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル-トリエチルアミン=5 : 1 : 1]に付し、

黄褐色粘濁性液体の 4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチルを 299mg 得た。収率 96%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.13(6\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 2.72(4\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 3.08(2\text{H}, \text{t}, J = 5.9\text{Hz}), 4.08(3\text{H}, \text{s}), 4.36(2\text{H}, \text{t}, J = 5.9\text{Hz}), 7.29(1\text{H}, \text{s}), 7.46-7.53(4\text{H}, \text{m}), 8.01(1\text{H}, \text{dd}, J = 6.9, 1.5\text{Hz}), 8.20-8.22(2\text{H}, \text{m}), 8.32(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 1.5\text{Hz}).$

工程 3 : 4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチル(299mg, 790 μmol)の飽和アンモニア-エタノール(10mL)溶液を封管中、120℃にて 20 時間攪拌した。冷後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル-ヘキサントリエチルアミン = 4 : 2 : 1]に付し、無色粉末の表題化合物を 32.8mg 得た。収率 11%。

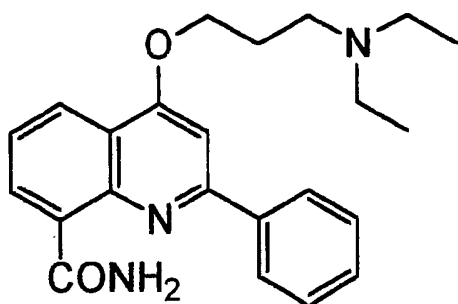
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 1.03(6\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 2.63(4\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 3.00(2\text{H}, \text{t}, J = 5.9\text{Hz}), 4.50(2\text{H}, \text{t}, J = 5.9\text{Hz}), 7.57-7.63(3\text{H}, \text{m}), 7.675(1\text{H}, \text{s}), 7.684(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.97(1\text{H}, \text{d}, J = 3.4\text{Hz}), 8.18(2\text{H}, \text{d}, J = 6.4\text{Hz}), 8.35(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 1.5\text{Hz}), 8.59(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.3, 1.5\text{Hz}), 10.57(1\text{H}, \text{d}, J = 3.9\text{Hz}).$

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 72.70 ; H, 6.93 ; N, 11.56(%).

Found : C, 72.45 ; H, 6.83 ; N, 11.45(%).

HR-MS (m/z) : 363.1947 (+0.1mmu).

<実施例 13> 4-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 7 の化合物(187mg, 549 μ mol)の N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ヨウ化ナトリウム(8.23mg, 54.9 μ mol)次いでジエチルアミン(283 μ L, 2.74mmol)を加え、80℃にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチルーヘキサン(2:1)→酢酸エチルーヘキサンートリエチルアミン(4:2:1)]に付し、無色粉末の表題化合物を 144mg 得た。収率 69%。

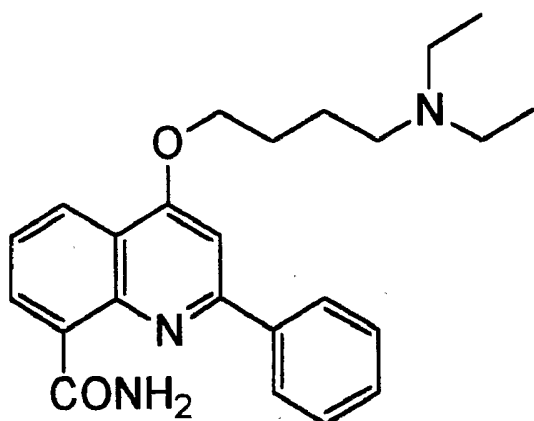
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.96(6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.02(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.49(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.57–7.61(3H, m), 7.63(1H, s), 7.68(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.16(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.57(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 72.49 ; H, 7.25 ; N, 11.03(%).

Found : C, 72.56 ; H, 7.14 ; N, 11.16(%).

HR-MS (m/z) : 377.2130 (+0.1mmu).

<実施例 14> 4-[4-(ジエチルアミノ)ブトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 8 の化合物 (229mg, 645 μ mol) を用い、実施例 13 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 30.8mg 得た。収率 12%。

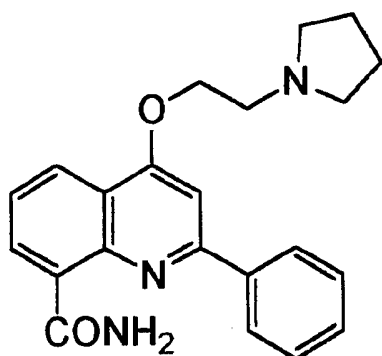
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.95 (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.62–1.69 (2H, m), 1.94 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.47 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.55–7.61 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.58 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.52 ; H, 7.52 ; N, 10.57(%).

Found : C, 72.58 ; H, 7.56 ; N, 10.54(%).

HR-MS (m/z) : 391.2264 (+0.5mmu).

<実施例 15> 2-フェニル-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]キノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 6 の化合物(150mg, 459 μ mol)およびピロリジン(192 μ L, 2.30mmol)を用い、実施例 13 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 36.2mg 得た。収率 22%

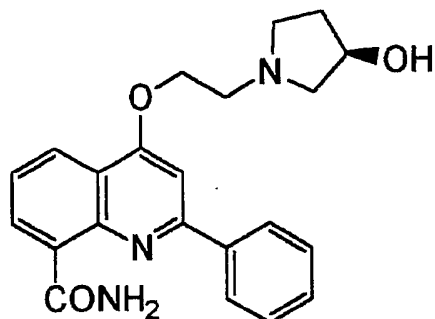
¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.70–1.73(4H, m), 2.63(4H, brs), 3.01(2H, t, J = 5.9Hz), 4.56(2H, t, J = 5.9Hz), 7.57–7.63(3H, m), 7.67–7.71(2H, m), 7.97(1H, d, J = 3.9Hz), 8.18(2H, dd, J = 8.3, 1.5Hz), 8.36(1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz), 8.59(1H, dd, J = 7.3, 1.5Hz), 10.56(1H, d, J = 3.9Hz).

Anal. Calcd. for C₂₂H₂₃N₃O₂ · 1/5H₂O : C, 72.39 ; H, 6.46 ; N, 11.51(%).

Found : C, 72.33 ; H, 6.38 ; N, 11.50(%).

HR-FAB+ (m/z) : 362.1875 (+0.6mmu).

<実施例 16> 4-[2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 6 の化合物 (100mg, 306 μ mol) および (R)-3-ピロリジノール (127 μ L, 1.53mmol) を用い、実施例 13 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 96.9mg 得た。収率 82%。

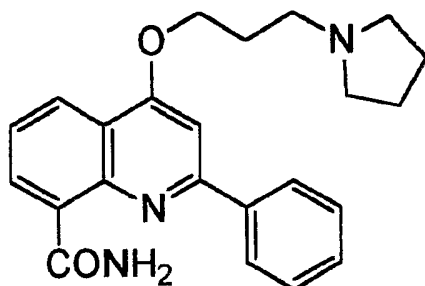
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.52–1.60 (1H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.55–2.64 (1H, m), 2.73–2.79 (1H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 2.96–3.03 (1H, m), 4.19–4.25 (1H, m), 4.54 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.73 (1H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.55–7.63 (3H, m), 7.67–7.71 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.18 (2H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.36 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J = 7.3, 2.0\text{Hz}$), 10.56 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.38 ; H, 6.26 ; N, 10.87(%).

Found : C, 68.37 ; H, 6.26 ; N, 10.87(%).

HR-FAB+ (m/z) : 378.1842 (+2.5mmu).

<実施例 17> 2-フェニル-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]
キノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 7 の化合物(192mg, 563 μ mol)およびピロリジン(235 μ L, 2.82mmol)を用い、実施例 13 と同様の方法により、黄褐色粉末の表題化合物を 84.0mg 得た。収率 38%。

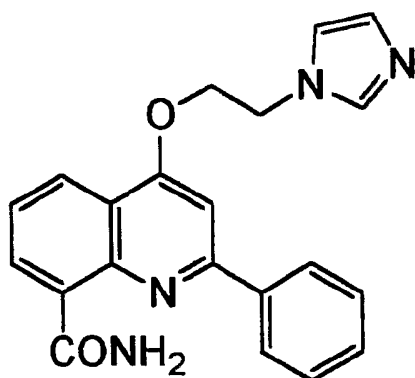
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.69(4H, t, $J = 2.9\text{Hz}$), 2.08–2.11(2H, m), 2.66(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.50(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.57–7.70(5H, m), 7.97(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.57(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 70.21 ; H, 6.92 ; N, 10.68(%).

Found : C, 70.15 ; H, 6.81 ; N, 10.72(%).

HR-FAB+ (m/z) : 376.2046 (+2.1mmu).

<実施例 18> 4-[2-(イミダゾール-1-イル)エトキシ]-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド

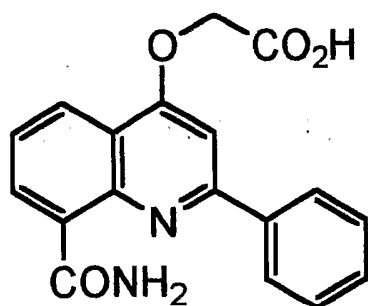


実施例 6 の化合物(164mg, 502 μ mol)およびイミダゾール(103mg, 1.51mmol)を用い、実施例 13 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 83.8mg 得た。収率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.60(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.73(2H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 6.92(1H, s), 7.36(1H, s), 7.57–7.63(4H, m), 7.69(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.97(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.14–8.17(2H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.59(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.49(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

HR-MS (m/z) : 358.1425 (-0.5mmu).

<実施例 19> 4-(カルボキシメトキシ)-2-フェニルキノリン-8-カルボン酸アミド

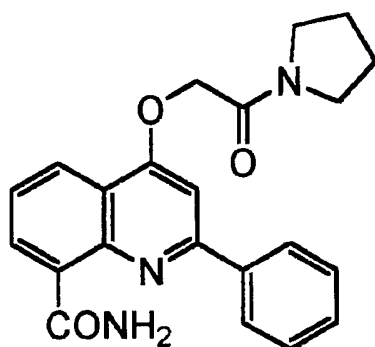


実施例 9 の化合物(133mg, 395 μ mol)のメタノール(4mL)懸濁液に、1mol/L 水酸化カリウム水溶液(869 μ L, 869 μ mol)を加え、1 時間加熱還流した。冷後、溶媒を留去して得られた残渣を水に溶解し、4mol/L 塩酸にて pH3 とした。析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、無色粉末の表題化合物を 116mg 得た。収率 91%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.32(2H, s), 7.65–7.67(3H, m), 7.76–7.80(2H, m), 8.14(1H, brs), 8.17(2H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 10.19(1H, brs).

HR-FAB+ (m/z) : 323.1035 ($+0.3\text{mmu}$).

<実施例 20> 2-フェニル-4-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルメトキシ]キノリン-8-カルボン酸アミド



実施例 19 の化合物 (136mg, 422 μ mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、ピロリジン (35.2 μ L, 422 μ mol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド (97.0mg, 506 μ mol) および 4-ジメチルアミノピリジン (5.16mg, 42.2 μ mol) を順次加え、室温にて 9 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [酢酸エチル] に付し、無色粉末の表題化合物を 32.3mg 得た。収率 20%。

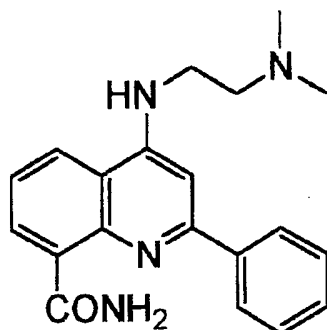
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.79–1.64 (2H, m), 1.91–1.96 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 7.55–7.64 (4H, m), 7.70 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.11–8.13 (2H, m), 8.42 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.60 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.52 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: C, 70.38 ; H, 5.64 ; N, 11.19(%).
Found : C, 70.13 ; H, 5.65 ; N, 11.15(%) .

HR-MS (m/z) : 375.1607 (+2.4mmu).

<実施例 21> 4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ-2-フェニル

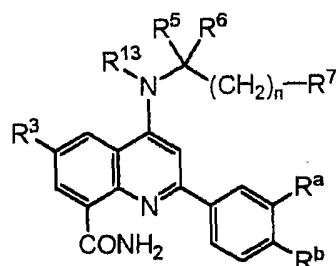
キノリン-8-カルボン酸アミド



参考例 29 の化合物(150mg, 531 μ mol)の N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に、ヨウ化ナトリウム(7.96mg, 53.1 μ mol)次いで N,N-ジメチルエチレンジアミン(291 μ L, 2.65mmol)を加え、24 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチルーヘキサントリエチルアミン(4 : 2 : 1) → 酢酸エチルーメタノールートリエチルアミン(8 : 1 : 1)]に付し、淡褐色粉末の表題化合物を 24.9mg 得た。収率 14%。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.32(6H, s), 2.70(2H, brs), 3.50–3.60(2H, br), 7.05(1H, s), 7.43(1H, brs), 7.43–7.59(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.07(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 11.12 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).
 HR-MS (m/z) : 334.1792 (-0.1mmu).

<実施例 22~58> 実施例 21 と同様の方法により、下記表 1 6 記載の化合物を得た。

[表 1 6]



実施例	R ^a	R ^b	R ³	R ¹³	C(R ⁵)(R ⁶)-(CH ₂) _n -R ⁷	実施例	R ^a	R ^b	R ³	R ¹³	C(R ⁵)(R ⁶)-(CH ₂) _n -R ⁷
22	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ NEt ₂	41	H	OMe	F	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl
23	H	H	H	Et	(CH ₂) ₂ NEt ₂	42	H	OH	F	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl
24	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ NEt ₂	43	OH	H	F	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl
25	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	44	F	F	F	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl
26	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -piperidin-1-yl	45	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ OH
27	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -morpholin-1-yl	46	H	H	H	H	CH(Me)CH ₂ OH
28	H	H	H	H	Bu	47	H	H	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
29	H	OMe	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	48	H	H	H	H	CMe(CH ₂ OH) ₂
30	OMe	H	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	49	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ OH
31	H	OH	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	50	OMe	H	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
32	OH	H	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	51	OH	H	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
33	H	Br	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	52	H	OH	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
34	H	NO ₂	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	53	H	NO ₂	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
35	NO ₂	H	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	54	NO ₂	H	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
36	F	F	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	55	H	OMe	H	H	CH(CH ₂ OH) ₂
37	H	H	OMe	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	56	OH	H	F	H	CH(CH ₂ OH) ₂
38	H	H	Me	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	57	H	OH	F	H	CH(CH ₂ OH) ₂
39	H	H	Cl	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	58	H	NO ₂	F	H	CH(CH ₂ OH) ₂
40	H	H	F	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl						

《実施例 22 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.99(6H, t, J = 7.3Hz), 2.58(4H, q, J = 7.3Hz), 2.75(2H, t, J = 6.9Hz), 3.43–3.54(2H, m), 7.05(1H, s), 7.43(1H, t, J = 4.9Hz), 7.52–7.59(4H, m), 7.84(1H, d, J = 4.4Hz),

8.05(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 11.12(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 71.71 ; H, 7.29 ; N, 15.21(%).

Found : C, 71.57 ; H, 7.18 ; N, 15.30(%).

HR-MS (m/z) : 362.2102 (-0.5mmu).

《実施例 23 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 0.85(6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.19(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.41(4H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.49 – 3.52(4H, m), 7.54 – 7.62(5H, m), 7.90(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.52(1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 11.68(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: C, 73.81 ; H, 7.74 ; N, 14.35(%).

Found : C, 73.74 ; H, 7.86 ; N, 14.41(%).

HR-MS (m/z) : 362.2102 (-0.5mmu).

《実施例 24 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 0.97(6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.81 – 1.88(2H, m), 3.46 – 3.50(2H, m), 7.01(1H, s), 7.50 – 7.59(4H, m), 7.84(1H, s), 8.03 – 8.06(2H, m), 8.37(1H, dd, $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 11.15(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$: C, 72.00 ; H, 7.57 ; N, 14.60(%).

Found : C, 71.88 ; H, 7.62 ; N, 14.86(%).

HR-MS (m/z) : 376.2281 (+1.8mmu).

《実施例 25 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.69–1.72(4H, m), 2.53–2.56(4H, m), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.58(2H, q, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.50–7.59(5H, m), 7.84(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.05–8.07(2H, m), 8.44(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 11.14(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.11 ; H, 6.78 ; N, 15.29(%).

Found : C, 72.22 ; H, 6.68 ; N, 15.12(%).

HR-MS (m/z) : 360.1962 (+1.2mmu).

《実施例 26 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.35–1.45(2H, m), 1.49–1.55(4H, m), 2.64(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.55(2H, q, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.06(1H, s), 7.42(1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.50–7.59(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.06(2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.41(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 11.13(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 72.04 ; H, 7.10 ; N, 14.61(%).

Found : C, 72.12 ; H, 6.94 ; N, 14.65(%).

HR-MS (m/z) : 374.2150 (+4.4mmu).

《実施例 27 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.69(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.56–3.61(6H, m), 7.07(1H, s), 7.43(1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.52–7.59(4H, m), 7.82(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.06–8.08(2H, m), 8.43(1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 11.12(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{24}N_4O_2 \cdot 2/5H_2O$: C, 68.87 ; H, 6.31 ; N, 14.60(%).

Found : C, 68.92 ; H, 6.49 ; N, 14.33(%).

HR-MS (m/z) : 376.1917 (+1.8mmu).

《実施例 28 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 0.97(3H, t, $J = 7.3Hz$), 1.41–1.50(2H, m), 1.68–1.76(2H, m), 3.38–3.47(2H, m), 7.00(1H, s), 7.50–7.59(5H, m), 7.82(1H, d, $J = 4.4Hz$), 8.04–8.06(2H, m), 8.48(1H, dd, $J = 8.3, 1.5Hz$), 8.53(1H, dd, $J = 7.3, 1.0Hz$), 11.15(1H, d, $J = 4.9Hz$).

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O \cdot 1/3H_2O$: C, 73.82 ; H, 6.71 ; N, 12.91(%).

Found : C, 73.86 ; H, 6.58 ; N, 12.88(%).

HR-MS (m/z) : 319.1695 (+1.0mmu).

《実施例 29 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, s), 2.56(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.8Hz$), 3.54–3.57(2H, m), 3.85(3H, s), 7.00(1H, s), 7.11(2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.43(1H, d, $J = 5.4Hz$), 7.50(1H, d, $J = 8.3Hz$), 7.82(1H, d, $J = 4.9Hz$), 8.02(2H, d, $J = 8.3Hz$), 8.40(1H, d, $J = 8.3Hz$), 8.52(1H, d, $J = 7.3Hz$), 11.17(1H, d, $J = 4.9Hz$).

Anal. Calcd. for $C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot 1/5H_2O$: C, 70.10 ; H, 6.75 ; N, 14.22(%).

Found : C, 70.14 ; H, 6.90 ; N, 14.17(%).

HR-FAB+ (m/z) : 391.2122 (-1.2mmu).

《実施例 30 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, t, $J = 2.9\text{Hz}$), 2.56(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.56–3.59(2H, m), 3.86(3H, s), 7.04(1H, s), 7.09(1H, dd, $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.46–7.55(3H, m), 7.58(1H, t, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.42–8.44(1H, m), 8.53(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 11.14(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 69.67 ; H, 6.78 ; N, 14.13(%).

Found : C, 69.61 ; H, 6.83 ; N, 13.92(%).

HR-FAB+ (m/z) : 391.2167 (+3.3mmu).

《実施例 31 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, s), 2.56(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.53–3.56(2H, m), 6.92(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.30–7.40(1H, m), 7.48(1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 9.87(1H, s), 11.24(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 377.1985 (+0.7mmu).

《実施例 32 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, t, $J = 3.4\text{Hz}$), 2.55(4H, s), 2.77(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.91(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 6.95(1H, s), 7.34(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.42–7.54(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.42–8.44(1H, m), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 9.70(1H, s), 11.15(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.55 ; H, 6.54 ; N,

14.54(%).

Found : C, 68.57 ; H, 6.44 ; N, 14.44(%).

HR-MS (m/z) : 376.1911 (+1.2mmu).

《実施例 33 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, t, $J = 3.4\text{Hz}$), 2.51(4H, s), 2.79(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.55–3.60(2H, m), 7.04(1H, s), 7.52–7.56(2H, m), 7.76(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.52(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.89(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 59.33 ; H, 5.31 ; N, 12.58(%).

Found : C, 59.37 ; H, 5.17 ; N, 12.42(%).

HR-MS (m/z) : 438.1055 (-0.1mmu).

《実施例 34 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.70(4H, t, $J = 3.4\text{Hz}$), 2.55(4H, s), 2.79(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.58–3.62(2H, m), 7.15(1H, s), 7.58(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64(1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.32(2H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 8.40(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J = 8.8, 1.5\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 10.68(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 406.1894 (+1.5mmu).

《実施例 35 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, t, $J = 3.4\text{Hz}$), 2.56(4H, s), 2.79(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.61(2H, q, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.17(1H, s), 7.55

—7.63(2H, m), 7.84—7.91(2H, m), 8.36(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.51—8.54(2H, m), 8.83(1H, t, $J = 1.5\text{Hz}$), 10.65(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 64.22 ; H, 5.80 ; N, 17.02(%).

Found : C, 64.46 ; H, 5.90 ; N, 16.73(%).

HR-FAB+ (m/z) : 406.1860 (-1.9mmu).

《実施例 36 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.70(4H, s), 2.55(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.57—3.60(2H, m), 7.07(1H, s), 7.51—7.56(1H, m), 7.60—7.67(1H, m), 7.83(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.93—7.96(1H, m), 8.10—8.16(1H, m), 8.44(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.49—8.51(1H, m), 10.73(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 66.65 ; H, 5.59 ; N, 14.13(%).

Found : C, 66.35 ; H, 5.87 ; N, 14.31(%).

HR-FAB+ (m/z) : 397.1864 ($+2.4\text{mmu}$).

《実施例 37 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.72(4H, s), 2.58(4H, s), 2.80(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.55—3.65(2H, m), 3.94(3H, s), 6.55(1H, s), 7.02(1H, s), 7.38(1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.49—7.57(3H, m), 7.82(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 8.62(1H, s), 11.21(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-MS (m/z) : 390.2053 (-0.3mmu).

《実施例 38 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.68–1.78(4H, m), 2.51(3H, s), 2.53(4H, s), 2.79(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.41–3.59(2H, m), 7.01(1H, s), 7.38(1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.48–7.57(3H, m), 7.80(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.03–8.05(2H, m), 8.25(1H, s), 8.38(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 11.16(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 72.89 ; H, 7.05 ; N, 14.78(%).

Found : C, 72.84 ; H, 7.05 ; N, 14.78(%).

HR-MS (m/z) : 374.2122 (+1.6mmu).

《実施例 39 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, t, $J = 3.4\text{Hz}$), 2.56(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.55–3.60(2H, m), 7.08(1H, s), 7.52–7.63(4H, m), 8.02–8.07(3H, m), 8.41(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.01(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$: C, 66.91 ; H, 5.87 ; N, 14.19(%).

Found : C, 66.71 ; H, 5.87 ; N, 14.04(%).

HR-FAB+ (m/z) : 395.1609 (–2.9mmu).

《実施例 40 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.69–1.71(4H, m), 2.56(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.55–3.60(2H, m), 7.07(1H, s), 7.44(1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.50–7.59(3H, m), 8.04–8.06(2H, m), 8.29(1H, dd, $J = 9.2, 2.9\text{Hz}$), 8.34(1H, dd, $J = 9.8, 2.9\text{Hz}$), 11.09(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.16 ; H, 6.17 ; N,

14.66(%).

Found : C, 69.27 ; H, 6.02 ; N, 14.65(%).

HR- FAB+ (m/z) : 379.1940 (+0.6mmu).

《実施例 41 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, s), 2.57(4H, s), 2.78(2H, t, J = 6.4Hz), 3.57(2H, q, J = 6.4Hz), 3.85(3H, s), 7.02(1H, s), 7.11(2H, d, J = 8.8Hz), 7.37(1H, t, J = 4.9Hz), 8.01(2H, d, J = 8.8Hz), 8.04(1H, d, J = 5.4Hz), 8.25–8.33(2H, m), 11.15(1H, d, J = 4.4Hz).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.46 ; H, 6.26 ; N, 13.48(%).

Found : C, 66.45 ; H, 6.12 ; N, 13.43(%).

HR-FAB+ (m/z) : 409.2039 (-0.1mmu).

《実施例 42 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, m), 2.55(4H, s), 2.77(2H, t, J = 6.9Hz), 3.55(2H, q, J = 6.4Hz), 6.92(2H, d, J = 8.3Hz), 6.98(1H, s), 7.33(1H, t, J = 4.9Hz), 7.91(2H, d, J = 8.8Hz), 8.00(1H, d, J = 4.9Hz), 8.24–8.31(2H, m), 9.90(1H, s), 11.21(1H, d, J = 4.9Hz).

HR-FAB+ (m/z) : 395.1864 (-1.9mmu).

《実施例 43 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.69–1.72(4H, m), 2.55(4H, s), 2.77(2H, t, J = 6.9Hz), 3.55(2H, q, J = 5.9Hz), 6.91(1H, dd, J = 7.3, 1.5Hz), 6.97(1H, s), 7.34(1H, t, J = 7.8Hz), 7.40–7.45(3H, m), 8.05(1H,

d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.27–8.35(2H, m), 9.70(1H, s), 11.11(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 395.1905 (+2.2mmu).

《実施例 44 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.71(4H, s), 2.55(4H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.58(2H, q, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.45(1H, s), 7.63(1H, dd, $J = 8.8, 8.6\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 8.05(1H, s), 8.13(1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.25(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.34(1H, dd, $J = 9.8, 2.9\text{Hz}$), 10.68(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: C, 63.76 ; H, 5.11 ; N, 13.52(%).

Found : C, 63.50 ; H, 5.16 ; N, 13.65(%).

HR-FAB+ (m/z) : 415.1774 (+2.8mmu).

《実施例 45 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.50–3.60(2H, m), 3.65–3.75(2H, m), 4.90(1H, s), 7.07(1H, s), 7.53–7.58(4H, m), 8.05(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.45(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 11.14(1H, s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.34 ; H, 5.74 ; N, 13.28(%).

Found : C, 68.30 ; H, 5.66 ; N, 13.16(%).

HR-MS (m/z) : 307.1335 (+1.4mmu).

《実施例 46 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.30(3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.46–3.52(1H, m), 3.60–3.65(1H, m), 3.99–4.06(1H, m), 4.89(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$),

7.07(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.50–7.59(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.04–8.06(2H, m), 8.54(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 11.16(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 70.61 ; H, 5.99 ; N, 13.00(%).

Found : C, 70.58 ; H, 5.95 ; N, 13.04(%).

HR-MS (m/z) : 321.1479 (+0.1mmu).

《実施例 47 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 3.67(4H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.91–3.95(1H, m), 4.87(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.13(1H, s), 7.50–7.59(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.51(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 11.16(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-MS (m/z) : 337.1443 (+1.6mmu).

《実施例 48 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.43(3H, s), 3.64–3.68(2H, m), 3.72–3.76(1H, m), 5.15(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.34(1H, s), 7.35(1H, s), 7.53–7.60(4H, m), 7.84(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.98–8.00(2H, m), 8.35(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$), 11.07(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65.03 ; H, 6.28 ; N, 11.37(%).

Found : C, 64.75 ; H, 6.09 ; N, 11.23(%).

HR-MS (m/z) : 351.1585 (+0.2mmu).

《実施例 49 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.87–1.92(2H, m), 3.51(2H, q, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.58(2H, q, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.66(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.04(1H, s), 7.50–7.59(5H, m), 7.83(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.04–8.06(2H, m), 8.45(1H, dd, $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 11.15(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-MS (m/z) : 321.1502 (+2.4mmu).

《実施例 50 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.63–3.69(4H, m), 3.87(3H, s), 3.91–3.96(1H, m), 4.85(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.46–7.57(3H, m), 7.62(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.50–8.55(2H, m), 11.16(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 64.59 ; H, 5.83 ; N, 11.30(%).

Found : C, 64.49 ; H, 5.83 ; N, 11.57(%).

HR-FAB+ (m/z) : 368.1625 (+1.5mmu).

《実施例 51 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.64–3.67(4H, m), 3.85–3.95(1H, m), 4.86(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.90–6.95(2H, m), 7.04(1H, s), 7.35(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.41–7.45(2H, m), 7.55(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.49–8.55(2H, m), 9.70(1H, s), 11.16(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 354.1474 (+2.0mmu).

《実施例 52 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.66(4H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.80–3.90(1H, m), 4.83(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.04(1H, s), 7.48(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.45–8.47(1H, m), 8.50–8.52(1H, m), 9.86(1H, s), 11.24(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 354.1421 (–3.3mmu).

《実施例 53 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.60–3.69(4H, m), 3.87–3.92(1H, m), 4.81(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.89(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.26(1H, dd, $J = 9.8, 2.9\text{Hz}$), 8.39(1H, dd, $J = 10.3, 2.9\text{Hz}$), 9.88(1H, s), 11.22(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 383.1369 (+1.3mmu).

《実施例 54 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.62–3.73(4H, m), 4.00–4.05(1H, m), 4.83(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.57(1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.85–7.89(2H, m), 8.35–8.38(1H, m), 8.50–8.56(3H, m), 8.81(1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 10.67(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 59.68 ; H, 4.74 ; N, 14.65(%).

Found : C, 59.44 ; H, 4.77 ; N, 14.54(%).

HR-FAB+ (m/z) : 383.1389 (+3.4mmu).

《実施例 55 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.63–3.67(4H, m), 3.85(3H, s), 3.90–4.00(1H, m), 4.82(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.12(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.27(1H, dd, $J = 9.8, 3.4\text{Hz}$), 8.42(1H, dd, $J = 10.3, 3.4\text{Hz}$), 11.16(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 386.1544 (+2.8mmu).

《実施例 56 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.60–3.70(4H, m), 3.87–3.92(1H, m), 4.84(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.06(1H, s), 7.33–7.44(3H, m), 8.04(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.30(1H, dd, $J = 9.8, 2.9\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J = 10.3, 3.4\text{Hz}$), 9.71(1H, s), 11.13(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 60.71 ; H, 4.96 ; N, 11.18(%).

Found : C, 60.68 ; H, 5.00 ; N, 11.17(%).

HR-FAB+ (m/z) : 372.1371 (+1.2mmu).

《実施例 57 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.60–3.69(4H, m), 3.87–3.92(1H, m), 4.82(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.89(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.26(1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{Hz}$), 8.39(1H, dd, $J = 10.3, 2.9\text{Hz}$), 9.88(1H, s), 11.22(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$: C, 59.53 ; H, 5.08 ; N, 10.96(%).

Found : C, 59.39 ; H, 4.97 ; N, 10.86(%) .

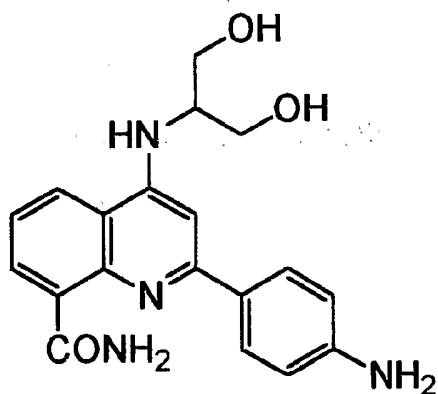
HR-FAB+ (m/z) : 372.1356 (-0.4mmu) .

《実施例 58 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.62 – 3.70(4H, m), 3.90 – 4.10(1H, m), 4.82(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 8.03(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.27 – 8.30(3H, m), 8.40(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J = 10.3, 2.9\text{Hz}$), 10.63(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$) .

HR-FAB+ (m/z) : 401.1261 (+0.0mmu) .

<実施例 59> . 2-(4-アミノフェニル)-4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノキノリン-8-カルボン酸アミド



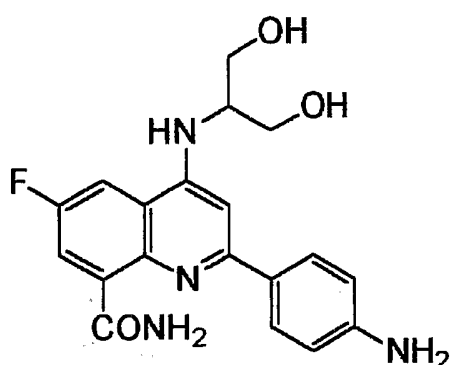
実施例 53 の化合物(1.00g, 2.62mmol)のメタノール-N,N-ジメチルアセトアミド(1:1、30mL)懸濁液に、10%パラジウム-炭素(100mg)を加え、水素気流下(常圧)、室温にて 3 時間攪拌した。セライトを用いて、触媒を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトレックス NH カラムクロマトグラフィ[酢酸エチル-メタノール=10:1]に付し、淡黄色粉末の表題化合物を 212mg 得た。収率 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.65(4H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.60 – 3.90(1H, m), 4.83(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.68 – 6.73(3H, m), 6.99(1H,

s), 7.43(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.76–7.79(3H, m), 8.40–8.42(1H, m), 8.48–8.49(1H, m), 11.39(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 353.1608 (-0.5mmu).

<実施例 60> 2-(4-アミノフェニル)-4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ-6-フルオロキノリン-8-カルボン酸アミド

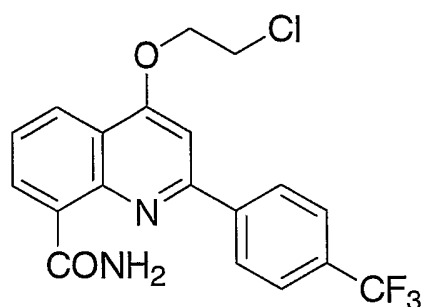


実施例 58 の化合物(2.45g, 6.12mmol)を用い、実施例 56 と同様の方法により、黄褐色粉末の表題化合物を 1.62g 得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.59–3.69(4H, m), 3.85–3.89(1H, m), 4.81(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 6.68–6.73(3H, m), 7.00(1H, s), 7.76(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.24(1H, dd, $J = 9.8, 2.9\text{Hz}$), 8.34(1H, dd, $J = 10.3, 2.9\text{Hz}$), 11.38(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 371.1547 (-0.5mmu).

<実施例 61> 4-(2-クロロエトキシ)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド

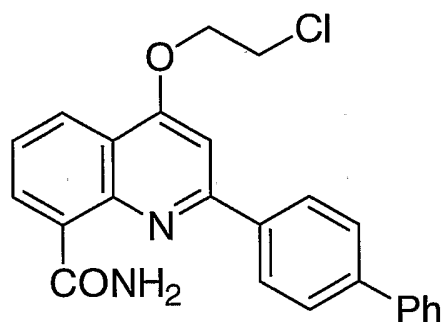


参考例 72 の化合物(400mg, 1.20mmol)および 1-ブロモ-2-クロロエタン(120 μ L, 1.44mmol)を用い、実施例 5 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 136mg 得た。収率 29%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.20(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.78(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.73–7.77(2H, m), 7.97–7.99(3H, m), 8.37–8.42(3H, m), 8.57–8.59(1H, m), 10.15(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 395.0763 (–1.1mmu).

<実施例 62> 2-(4-ピフェニル)-4-(2-クロロエトキシ)キノリン-8-カルボン酸アミド



参考例 73 の化合物(493mg, 1.45mmol)および 1-ブロモ-2-クロロエタン(145 μ L, 1.74mmol)を用い、実施例 5 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 269mg 得た。収率 46%。

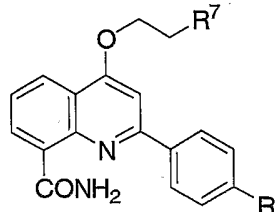
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.18(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.78(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.42(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.52(2H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.70(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.79(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.39(1H, dd,

$J = 7.9, 1.2\text{Hz}$), $8.59(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.3, 1.2\text{Hz})$, $10.48(1\text{H}, \text{d}, J = 4.3\text{Hz})$.

HR-FAB+ (m/z) : $395.0763 (-1.1\text{mmu})$.

<実施例 63~68> 実施例 61 または実施例 62 の化合物を用い、実施例 13 と同様の方法により、下記表 1 7 記載の化合物を得た。

[表 1 7]

	実施例	R	R ⁷	実施例	R	R ⁷
	63	CF ₃	pyrrolidin-1-yl	66	Ph	pyrrolidin-1-yl
	64	CF ₃	NEt ₂	67	Ph	4-phenylpiperazin-1-yl
	65	CF ₃	N(Me)CH ₂ Ph	68	Ph	N(Me)Bu

《実施例 63 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta)$: $1.69 - 1.72(4\text{H}, \text{m})$, $2.60 - 2.63(4\text{H}, \text{m})$, $3.00(2\text{H}, \text{t}, J = 5.5\text{Hz})$, $4.56(2\text{H}, \text{t}, J = 5.5\text{Hz})$, $7.69 - 7.73(2\text{H}, \text{m})$, $7.95 - 7.97(3\text{H}, \text{m})$, $8.35 - 8.38(3\text{H}, \text{m})$, $8.56(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.3, 1.8\text{Hz})$, $10.20(1\text{H}, \text{d}, J = 3.7\text{Hz})$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C, 64.33 ; H, 5.16 ; N, 9.78.

Found : C, 64.19 ; H, 5.12 ; N, 9.93.

HR-FAB+ (m/z) : $430.1758 (+1.6\text{mmu})$.

《実施例 64 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta)$: $1.03(6\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz})$, $2.63(4\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz})$, $3.00(2\text{H}, \text{t}, J = 5.5\text{Hz})$, $4.51(2\text{H}, \text{t}, J = 5.5\text{Hz})$, $7.72(2\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz})$, $7.75(1\text{H}, \text{s})$, $7.96 - 7.98(3\text{H}, \text{m})$, $8.35 - 8.40(3\text{H}, \text{m})$,

8.57(1H, dd, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$), 10.21(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3/10\text{H}_2\text{O}$: C, 63.24 ; H, 5.68 ; N, 9.62.

Found : C, 63.21 ; H, 5.52 ; N, 9.64.

HR-FAB+ (m/z) : 432.1866 (-3.3mmu).

《実施例 65 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 2.35(3H, s), 2.95(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.65(2H, s), 4.59(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.24–7.36(5H, m), 7.71–7.75(2H, m), 7.96–7.98(3H, m), 8.34–8.38(3H, m), 8.58(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$), 10.21(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 67.00 ; H, 5.10 ; N, 8.68.

Found : C, 66.97 ; H, 4.98 ; N, 8.68.

HR-FAB+ (m/z) : 480.19009 ($+1.0\text{mmu}$).

《実施例 66 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.71–1.73(4H, m), 2.62–2.63(4H, m), 3.02(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.58(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.53(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.69(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.80(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 10.54(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 76.86 ; H, 6.22 ; N, 9.60.

Found : C, 76.81 ; H, 6.25 ; N, 9.68.

HR-FAB+ (m/z) : 438.2185 ($+0.4\text{mmu}$).

《実施例 67 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.76(4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.65(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.77(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.18–7.22(2H, m), 7.41–7.45(1H, m), 7.53(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.70(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.77–7.82(3H, m), 7.90–7.92(2H, m), 8.01(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 8.28–8.31(2H, m), 8.39(1H, dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$), 10.55(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 76.59 ; H, 6.14 ; N, 10.51.

Found : C, 76.57 ; H, 6.19 ; N, 10.74.

HR-MS (m/z) : 528.2517 (-0.8mmu).

《実施例 68 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.87(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.28–1.34(2H, m), 1.41–1.47(2H, m), 2.33(3H, s), 2.47(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.93(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.56(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.53(2H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.68(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.80–7.82(1H, m), 7.91(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 8.29(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.36(1H, dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$), 10.55(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$).

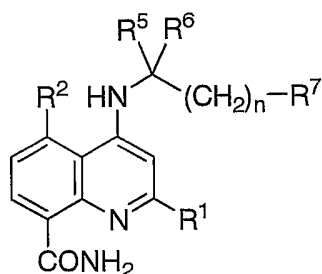
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 76.79 ; H, 6.89 ; N, 9.26.

Found : C, 76.59 ; H, 6.96 ; N, 9.36.

HR-FAB+ (m/z) : 454.2525 ($+3.1\text{mmu}$).

<実施例 69～82> 実施例 21 と同様の方法により、下記表 1 8 記載の化合物を得た。

[表 1 8]



実施例	R ¹	R ²	C(R ⁵)(R ⁶)-(CH ₂) _n -R ⁷
69	Ph-4-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -(pyrrolidin-1-yl)
70	Ph-4-CF ₃	H	CH(CH ₂ OH) ₂
71	Ph-4-Ph	H	(CH ₂) ₂ -(pyrrolidin-1-yl)
72	Ph-4-Ph	H	CH(CH ₂ OH) ₂
73	Ph-4-Ph	H	(CH ₂) ₂ OMe
74	Ph-4-Ph	H	(CH ₂) ₂ Ph
75	Ph-4-Ph	H	CH ₂ -(cyclohexyl)
76	Ph-3,4,5-(OMe) ₃	H	(CH ₂) ₂ -(pyrrolidin-1-yl)
77	Ph-3,4,5-(OMe) ₃	H	CH(CH ₂ OH) ₂
78	2-naphthyl	H	(CH ₂) ₂ -(pyrrolidin-1-yl)
79	2-naphthyl	H	CH(CH ₂ OH) ₂
80	2-thienyl	H	(CH ₂) ₂ -(pyrrolidin-1-yl)
81	2-thienyl	H	CH(CH ₂ OH) ₂
82	Ph	Cl	CH(CH ₂ OH) ₂

《実施例 69 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.73(4H, s), 2.55(4H, s), 2.78(2H, t, J = 6.7Hz), 3.59(2H, q, J = 6.7Hz), 7.11(1H, s), 7.55–7.61(2H, m), 7.83(1H, d, J = 4.4Hz), 7.92(2H, d, J = 7.9Hz), 8.26(2H, d, J = 7.9Hz), 8.46(1H, d, J = 7.9Hz), 8.53(1H, d, J = 7.3Hz), 10.83(1H, d, J = 4.3Hz).

HR-MS (m/z) : 402.1110 (-2.5mmu).

《実施例 70 の化合物》

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.65–3.69(4H, m), 3.90–4.00(1H, m), 4.85(2H, t, J = 5.5Hz), 7.06(1H, d, J = 7.9Hz), 7.19(1H, s),

7.57(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.24(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.54(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 10.85(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 406.1367 (-1.1mmu).

《実施例 71 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.68 – 1.72(4H, m), 2.54 – 2.55(4H, m), 2.78(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.56 – 3.61(2H, m), 7.09(1H, s), 7.40(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.49 – 7.55(4H, m), 7.76 – 7.78(2H, m), 7.84 – 7.86(3H, m), 8.15(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J = 8.6, 1.2\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J = 7.3, 1.8\text{Hz}$), 11.12(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 76.72 ; H, 6.48 ; N, 12.78.

Found : C, 76.60 ; H, 6.56 ; N, 12.66.

HR-FAB+ (m/z) : 437.2327 (-1.4mmu).

《実施例 72 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.67(4H, s), 3.91 – 3.98(1H, m), 4.86(2H, s), 6.96(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.41(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.49 – 7.55(3H, m), 7.76 – 7.78(2H, m), 7.85 – 7.87(3H, m), 8.13(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.50 – 8.55(2H, m), 11.13(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 414.1792 (-2.6mmu).

《実施例 73 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.68(4H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.40 – 7.44(1H, m), 7.50 – 7.56(3H, m), 7.61(1H, s), 7.77 – 7.79(2H, m), 7.85 – 7.88(3H, m), 8.17(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.48(1H, dd, $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$), 11.12(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}N_3O_2 \cdot 3/10H_2O$: C, 74.54 ; H, 5.90 ; N, 10.43.

Found : C, 74.50 ; H, 5.90 ; N, 10.41.

HR-FAB+ (m/z) : 398.1888 (+2.0mmu).

《実施例 74 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 3.07(2H, t, $J = 7.3Hz$), 3.70–3.75(2H, m), 7.10(1H, s), 7.21–7.24(1H, m), 7.31–7.40(4H, m), 7.43(1H, d, $J = 7.3Hz$), 7.50–7.56(3H, m), 7.65(1H, t, $J = 5.5Hz$), 7.78(2H, d, $J = 7.3Hz$), 7.85–7.87(3H, m), 8.15(2H, d, $J = 7.9Hz$), 8.46(1H, dd, $J = 8.6, 1.2Hz$), 8.54(1H, dd, $J = 7.3, 1.2Hz$), 11.12(1H, d, $J = 4.9Hz$).

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}N_3O_2 \cdot 1/3H_2O$: C, 80.15 ; H, 5.75 ; N, 9.35.

Found : C, 80.16 ; H, 5.84 ; N, 9.61.

HR-FAB+ (m/z) : 444.2076 (+0.1mmu).

《実施例 75 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 0.95–1.10(2H, m), 1.15–1.30(3H, m), 1.60–1.75(3H, m), 1.80–1.90(3H, m), 7.04(1H, s), 7.40–7.44(1H, m), 7.50–7.58(4H, m), 7.77–7.79(2H, m), 7.86–7.88(3H, m), 8.14–8.16(2H, m), 8.50–8.55(2H, m), 11.15(1H, d, $J = 4.9Hz$).

Anal. Calcd for $C_{29}H_{29}N_3O \cdot 1/6H_2O$: C, 79.42 ; H, 6.74 ; N, 9.58.

Found : C, 79.44 ; H, 6.80 ; N, 9.54.

HR-FAB+ (m/z) : 436.2409 (+2.0mmu).

《実施例 76 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.70(4H, s), 2.57(4H, s), 2.78(2H, t, $J =$

6.9Hz), 3.58–3.62(2H, m), 3.75(3H, s), 3.91(6H, s), 7.03(1H, s), 7.33(2H, s), 7.47–7.54(2H, m), 7.92(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.41–8.43(1H, m), 8.52(1H, dd, $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$), 11.24(1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).
HR-FAB+ (m/z) : 451.2336 (-0.9mmu).

《実施例 77 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.65–3.69(4H, m), 3.75(3H, s), 3.91(6H, s), 3.95–4.05(1H, m), 4.84(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.29(2H, s), 7.52(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.49–8.53(2H, m), 11.25(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).
HR-FAB+ (m/z) : 428.1790 (-0.9mmu).

《実施例 78 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.70–1.73(4H, m), 2.56–2.59(4H, m), 2.82(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.63(2H, q, $J = 6.1\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.51–7.57(2H, m), 7.60–7.62(2H, m), 7.87(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.01(1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.08–8.11(2H, m), 8.20(1H, dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J = 8.6, 1.2\text{Hz}$), 8.55(1H, dd, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$), 8.65(1H, s), 11.17(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).
HR-FAB+ (m/z) : 411.2214 ($+2.9\text{mmu}$).

《実施例 79 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.67–3.73(4H, m), 4.00–4.06(1H, m), 4.87(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.55(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.59–7.64(2H, m), 7.86(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 8.00–8.03(1H, m), 8.08–8.11(2H, m), 8.19(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.53–8.56(1H, m), 8.62(1H, s), 11.19(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$).

HR-FAB+ (m/z) : 388.1646 (-1.5mmu).

《実施例 80 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.69 – 1.72(4H, m), 2.54 – 2.57(4H, m), 2.78(2H, t, J = 6.7Hz), 3.56(2H, q, J = 6.7Hz), 7.11(1H, s), 7.24(1H, dd, J = 4.9, 3.7Hz), 7.45 – 7.51(2H, m), 7.73 – 7.74(1H, m), 7.92(1H, d, J = 4.3Hz), 8.00(1H, d, J = 3.7Hz), 8.39(1H, dd, J = 8.6, 1.2Hz), 8.51(1H, dd, J = 7.3, 1.2Hz), 10.78(1H, d, J = 4.3Hz).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$: C, 65.55 ; H, 6.05 ; N, 15.29.

Found : C, 65.40 ; H, 6.11 ; N, 15.18.

HR-FAB+ (m/z) : 367.1585 (-0.7mmu).

《実施例 81 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 3.61 – 3.69(4H, m), 3.91 – 3.95(1H, m), 4.84(2H, t, J = 5.5Hz), 6.94(1H, d, J = 7.9Hz), 7.17(1H, s), 7.24(1H, d, J = 4.9Hz), 7.49(1H, t, J = 7.3Hz), 7.74(1H, d, J = 4.9Hz), 7.92(1H, d, J = 4.3Hz), 7.99(1H, d, J = 3.7Hz), 8.47(1H, d, J = 8.6Hz), 8.52(1H, d, J = 7.3Hz), 10.79(1H, d, J = 4.9Hz).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.84 ; H, 5.05 ; N, 12.11.

Found : C, 58.81 ; H, 5.07 ; N, 12.19.

HR-FAB+ (m/z) : 344.1079 (+1.0mmu).

《実施例 82 の化合物》

^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ) : 3.60 – 3.66(2H, m), 3.72 – 3.76(2H, m), 3.92(1H, brs), 5.10(2H, t, J = 4.9Hz), 7.22(1H, s), 7.54 – 7.60(4H, m), 7.91(1H, d, J = 4.3Hz), 7.95(1H, d, J = 7.9Hz), 8.04(2H, d, J =

6.7Hz), 8.38(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 10.71(1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 61.08 ; H, 4.91 ; N, 11.25.

Found : C, 61.01 ; H, 5.13 ; N, 11.50.

HR-MS (m/z) : 371.1044 (+0.8mmu).

<試験例>

(PARP 活性に対する阻害実験)

PARP(Trevigen 4667-050-01)50mmol/L トリス-HCl(pH7.8)、100mmol/L KCl および 1mmol/L ジチオスレイトールより成る緩衝液にて 35 倍希釈して実験に用いた。

117.6mmol/L トリス-HCl(pH8.0)、11.8mmol/L MgCl_2 、5.9mmol/L ジチオスレイトールおよび 0.4mmol/L NAD より成る緩衝液 76.5 μL 、 ^{14}C]NAD(NEN-Life Science Products, Inc. NEC743、370kBq/ml)2.5 μL 、活性化 DNA(Trevigen 4667-50-06)1 μL 、被験化合物または被験化合物溶剤 10 μL および 35 倍希釈した PARP 溶液 10 μL をプラスチック試験管に入れ、よく混合した後、水浴中にて 25 $^{\circ}\text{C}$ に加温した。10 分後、氷冷 20%トリクロロ酢酸 1mL の添加により反応を中止し、試験管を氷上に一夜静置した。吸引濾過により、沈殿をガラス繊維フィルター上に集め、5%トリクロロ酢酸で 5 回洗浄した。フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。被験化合物非存在下における酵素活性を 100%とし、これを 50%に低下させる被験化合物の濃度(IC_{50} 値)を算出した。

[表 19]

The chemical structure shows a quinoline core. At position 8, there is a primary amide group (-CONH₂). At position 6, there is a substituent R³. At position 4, there is a phenyl ring with a substituent R at the para position. The nitrogen at position 1 is substituted with a group -N-C(R⁵)(R⁶)-(CH₂)_n-R⁷.

実施例	R	R ³	C(R ⁵)(R ⁶)-(CH ₂) _n -R ⁷	IC ₅₀ (nmol/L)
25	H	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	119
31	4-OH	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	83
32	3-OH	H	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	89
42	4-OH	F	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	51
43	3-OH	F	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	32
54	3-OH	F	CH(CH ₂ OH) ₂	48
55	4-OH	F	CH(CH ₂ OH) ₂	56

上記結果、表 19 に示すように本発明の新規な 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体は、優れた PARP 阻害活性を有することが確認された。

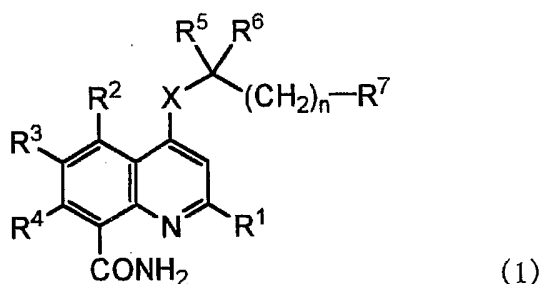
産業上利用可能性

以上のことから、本願発明化合物は新規な 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体およびその塩から構成され、優れた PARP 阻害活性を持つことが明らかとなった。

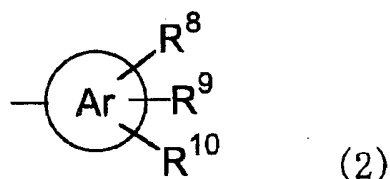
PARP 阻害活性を有する化合物は、PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および／または治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、または一般式(2)



(式中、環 Ar は、フェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を

有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、

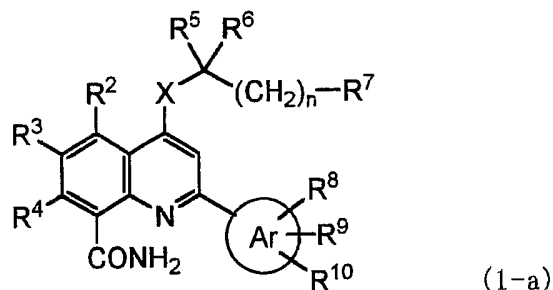
R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基を表し、

Xは酸素原子、硫黄原子、 NR^{13} (ここで、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す)を表し、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^7 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

nは0~3を表す]で表される4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

2. 一般式(1-a)



[式中、環 Ar は、フェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基を表し、

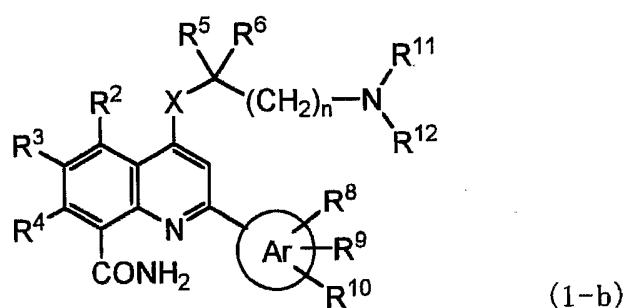
X は酸素原子、硫黄原子、 NR^{13} (ここで、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す) を表し、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン

原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^7 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、 R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

n は 0~3 を表す] で表される請求項 1 記載の 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

3. 一般式(1-b)



[式中、環 Ar は、フェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキ

ル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

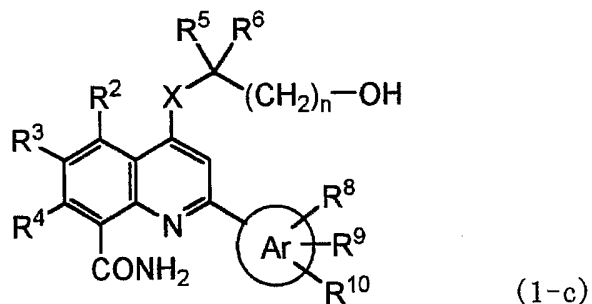
R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基を表し、

Xは酸素原子、硫黄原子、 NR^{13} （ここで、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す）を表し、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

nは0~3を表す]で表される請求項1記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

4. 一般式(1-c)



[式中、環 Ar は、フェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基を表し、

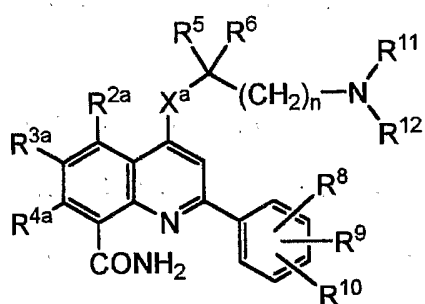
X は酸素原子、硫黄原子、 NR^{13} (ここで、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す) を表し、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン

原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

n は 0~3 を表す] で表される請求項 1 記載の 4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

5. 一般式(1-d)



(1-d)

[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、

置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子を表し、

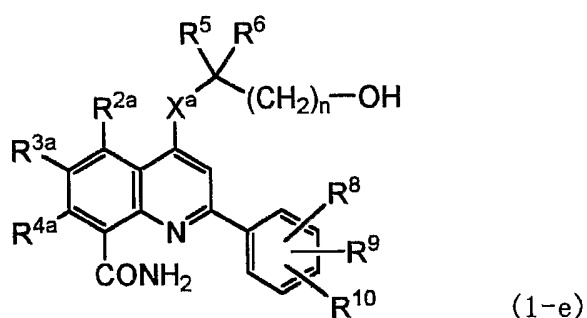
X^a は酸素原子、NHを表し、

R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

nは0～3を表す]で表される請求項1記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

6. 一般式(1-e)



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原

子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子を表し、

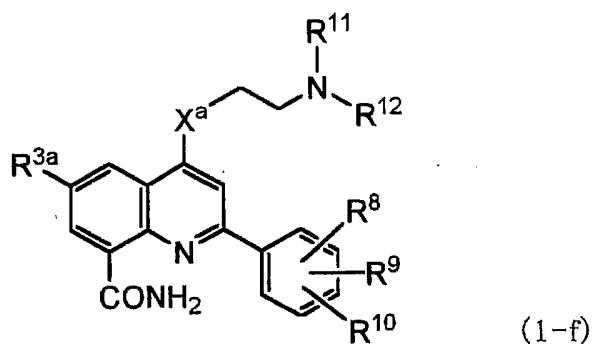
X^a は酸素原子、NHを表し、

R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

nは0~3を表す]で表される請求項1記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

7. 一般式(1-f)



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラールキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

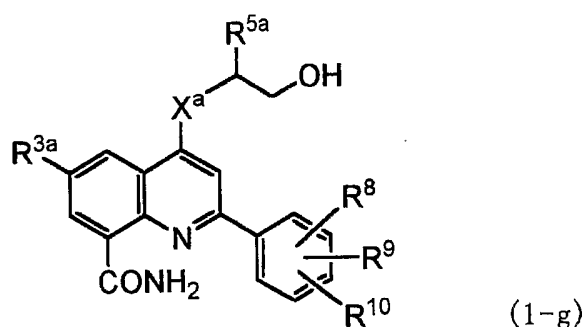
R^{3a} は水素原子、ハロゲン原子を表し、

X^a は酸素原子、NHを表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} とで共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換キノリン-

8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

8. 一般式(1-g)



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、 $R^{11}R^{12}N$ 基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラールキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、

R^{3a} は水素原子、ハロゲン原子を表し、

X^a は酸素原子、NHを表し、

R^{5a} は水素原子、ヒドロキシメチル基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基を表すか、あるいは R^{11} と R^{12} と

で共に結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩。

9. 一般式(1)で表される化合物が2-フェニル-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノキノリン-8-カルボン酸アミド、2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノキノリン-8-カルボン酸アミド、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノキノリン-8-カルボン酸アミド、6-フルオロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノキノリン-8-カルボン酸アミド、6-フルオロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノキノリン-8-カルボン酸アミド、4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ-6-フルオロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミド、4-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ-6-フルオロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)キノリン-8-カルボン酸アミドである請求項1記載の化合物。

10. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とするポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害剤。

11. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

12. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）の予防および／または治療剤。

13. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）の予防および／または治療剤。

14. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）の予防および／または治療剤。

15. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、糖尿病およびその合併症の予防および／または治療剤。

16. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換キノリン-8-カルボン酸アミド誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、頭部外傷の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/48, 401/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377, 31/496,
A61P1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00,
25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 31/04, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/48, 401/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377, 31/496

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

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (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	EP 399267 A2 (BASF AG.), 28 November, 1990 (28.11.90), Full text; particularly, example 13h & JP 03-017078 A & DE 3917233 A & CA 2016141 A	1, 10, 11, 13 2-9, 12, 14-16
A	WO 99/59973 A1 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.), 25 November, 1999 (25.11.99), Full text & JP 2002-515488 A & EP 1077944 A1 & US 2002/156050 A1	1-16
A	WO 99/11649 A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.), 11 March, 1999 (11.03.99), Full text & EP 1012153 A1 & US 6346536 B1	1-16

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 04 November, 2003 (04.11.03)	Date of mailing of the international search report 02 December, 2003 (02.12.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/48, 401/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377,
31/496, A61P1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02,
25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 31/04, 43/00

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. Cl⁷ C07D215/48, 401/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377,
31/496

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

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)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (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 請求の範囲の番号
X	EP 399267 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1990.11.28 全文、特に実施例 13 h 参照	1, 10, 11, 13
A	&JP 03-017078 A &DE 3917233 A &CA 2016141 A	2-9, 12, 14-16
A	WO 99/59973 A1 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 1999.11.25 全文参照 &JP 2002-515488 A &EP 1077944 A1 &US 2002/156050 A1	1-16

☒ 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

04.11.03

国際調査報告の発送日

02.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

榎本 佳子子

4P

9638

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 請求の範囲の番号
A	WO 99/11649 A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 1999.03.11 全文参照 &EP 1012153 A1 &US 6346536 B1	1-16