(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-530579
(P2007-530579A)
(43)公表日　平成19年11月1日(2007.11.1)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	105C	4C065
C07D 471/14	(2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C086
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/14	102	
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	107E	
A61K 31/4375	(2006.01)	A61K 31/5377		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 196 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-505186 (P2007-505186)
(86)(22)出願日　平成17年3月24日 (2005.3.24)
(85)翻訳文提出日　平成18年11月21日 (2006.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/009880
(87)国際公開番号　WO2005/094531
(87)国際公開日　平成17年10月13日 (2005.10.13)
(31)優先権主張番号　60/578,769
(32)優先日　平成16年6月10日 (2004.6.10)
(33)優先権主張国　米国(US)

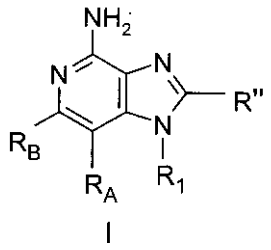
(71)出願人　599056437
スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１４４－１０００，セント　ポール，スリーエム　センター
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アミド置換イミダゾピリジン、イミダゾキノリン、およびイミダゾナフチリジン

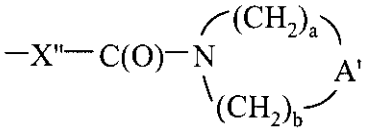
(57)【要約】
１位にアミド置換基を有するイミダゾピリジン、イミダゾキノリン、およびイミダゾナフチリジン化合物、前記化合物を含有する医薬組成物、中間体、および製造方法、および動物においてサイトカイン生合成を調製するための、およびウィルス性および腫瘍性疾患をはじめとする疾患の治療における免疫調節物質としてのこれらの化合物の使用方法が開示される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



Ｉ

{式中、
R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化２】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、

アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して非置換のまたは１個以上のＲ$_a$基によって置換された縮合アリール環、または非置換のまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換された縮合飽和５～７員環のいずれかを形成し、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_b$基によって置換され、前記飽和５～７員環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換され、
Ｒ$_a$は
ハロゲン、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_b$は
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_c$は
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
アルケニル、
ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、および－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－よりなる群から選択され、

Wは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

Ｒ”は水素または非妨害置換基であるが、

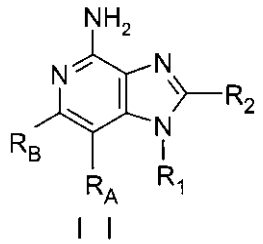
ただしR_AおよびR_Bが縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環が非置換であるかまたは１個以上のR_b基によって置換され、前記飽和５～７員環が非置換であるかまたは１個以上のR_c基によって置換される場合、R_1は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）であることもできる｝

の化合物またはその医薬として許容される塩。

【請求項２】

式（ＩＩ）

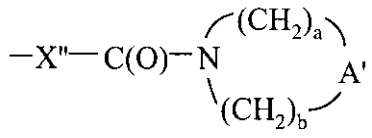
【化３】



｛式中、

R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および

【化４】

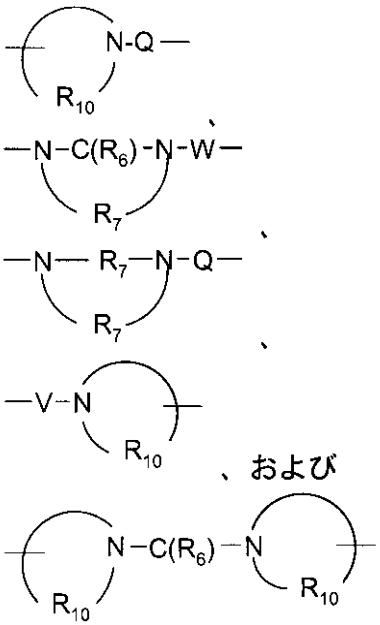


よりなる群から選択され、

Ｘ’は－ＣＨ（Ｒ$_9$）－、－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルキレン－、および－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（Ｒ$_9$）－、－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルキレン－、および－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｒ$_1$’およびＲ$_1$”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して非置換のまたは１個以上のＲ$_a$基によって置換された縮合アリール環、または非置換のまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換された縮合飽和５～７員環のいずれかを形成し、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_b$基によって置換され、前記飽和５～７員環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換され、

R_aは
ハロゲン、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
$-N(R_9)_2$よりなる群から選択され、
R_bは
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
$-N(R_9)_2$よりなる群から選択され、
R_cは
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
アルケニル、
ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
$-N(R_9)_2$よりなる群から選択され、
R_2は
$-R_4$、
$-X-R_4$、
$-X-Y-R_4$、および
$-X-R_5$よりなる群から選択され、
Xはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Yは
$-S(O)_{0-2}-$、
$-S(O)_2-N(R_8)-$、
$-C(R_6)-$、
$-C(R_6)-O-$、
$-O-C(R_6)-$、
$-O-C(O)-O-$、
$-N(R_8)-Q-$、
$-C(R_6)-N(R_8)-$、
$-O-C(R_6)-N(R_8)-$、
$-C(R_6)-N(OR_9)-$、

【化５】

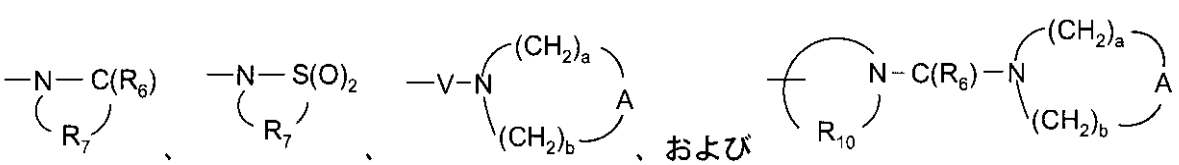


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化６】



よりなる群から選択され、

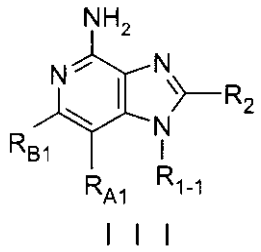
R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

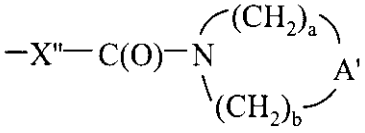
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択されるが、ただしR_AおよびR_Bが縮合ヘテロアリール環またはNおよびSよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環が非置換であるかまたは１個以上のR_b基によって置換され、前記飽和５～７員環が非置換であるかまたは１個以上のR_c基によって置換される場合、R_1は－X”－C（O）－N（R_1’）（R_1”）であることもできる}
の化合物またはその医薬として許容される塩。

【請求項３】
式（ＩＩＩ）
【化７】



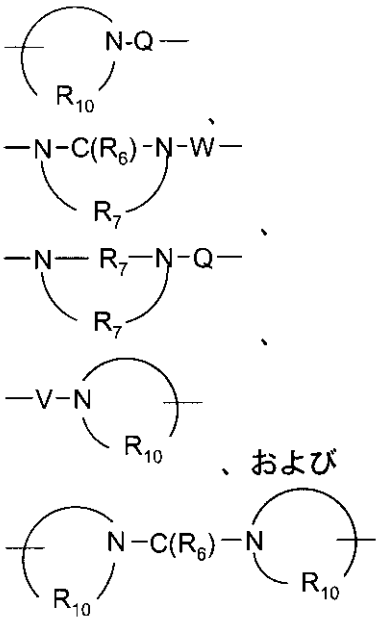
{式中、
R_{1-1}は－X’－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および
【化８】



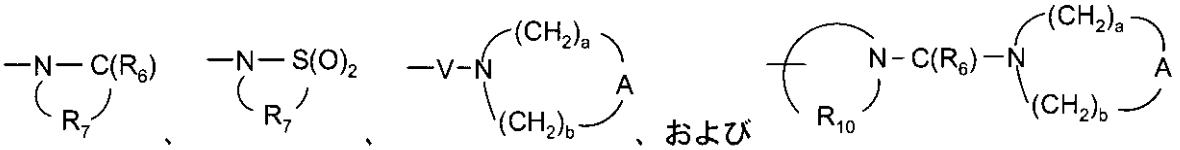
よりなる群から選択され、
X’は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、

アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_{A1}$およびＲ$_{B1}$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、

－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、
【化９】

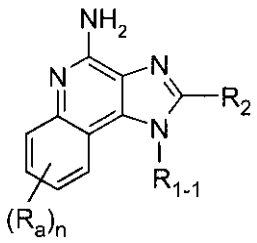


よりなる群から選択され、
Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
Ｒ$_5$は
【化１０】



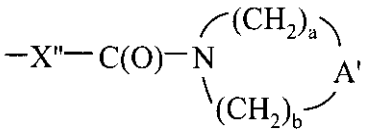
よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Ａは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される}
の化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項４】
式（ＩＶ）
【化１１】



ＩＶ

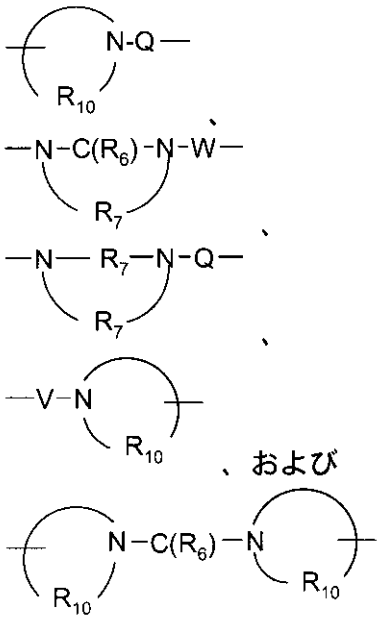
{式中、
R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化１２】



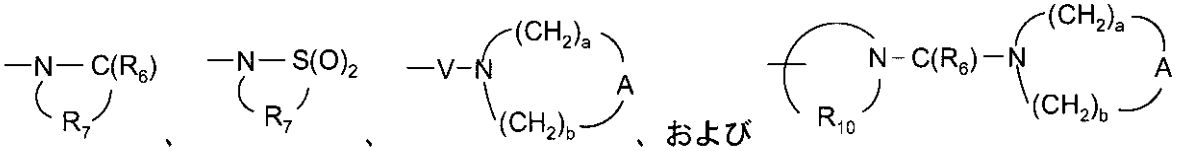
よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、

ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_a$は
ハロゲン、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、

－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、
【化１３】

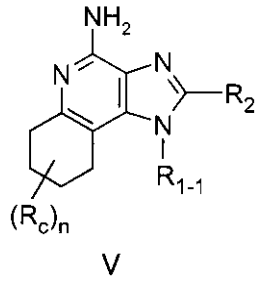


よりなる群から選択され、
Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
Ｒ$_5$は
【化１４】



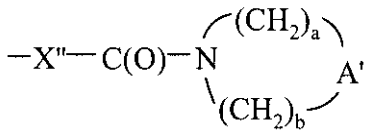
よりなる群から選択され、
Ｒ$_6$は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、
Ｒ$_7$はＣ$_{2-7}$アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される}
の化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項５】
式（V）
【化１５】



V

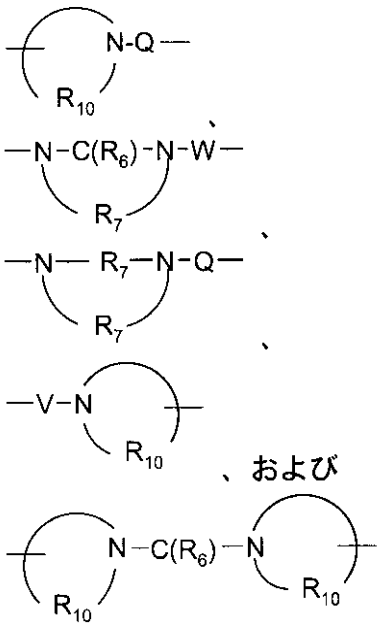
{式中、
R_{1-1}は－X’－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および
【化１６】



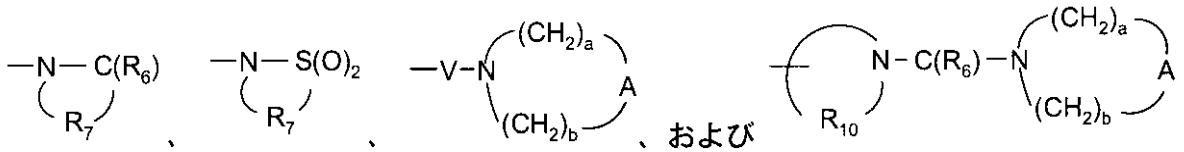
よりなる群から選択され、
X’は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、

ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_c$は
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
アルケニル、
ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、

－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、
【化１７】

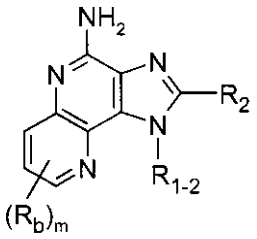


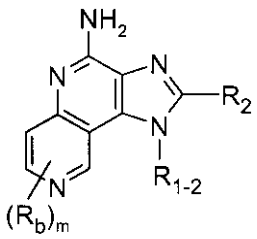
よりなる群から選択され、
Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
Ｒ$_5$は
【化１８】

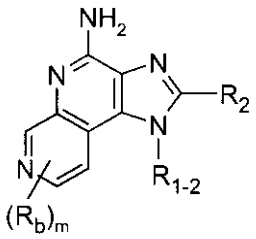


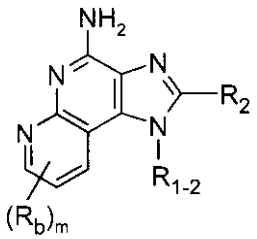
よりなる群から選択され、
Ｒ$_6$は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される}
の化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項６】
式（ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、およびＩＸ）
【化１９】

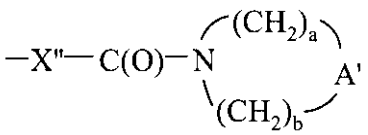

ＶＩ、


ＶＩＩ、


ＶＩＩＩ、および


ＩＸ

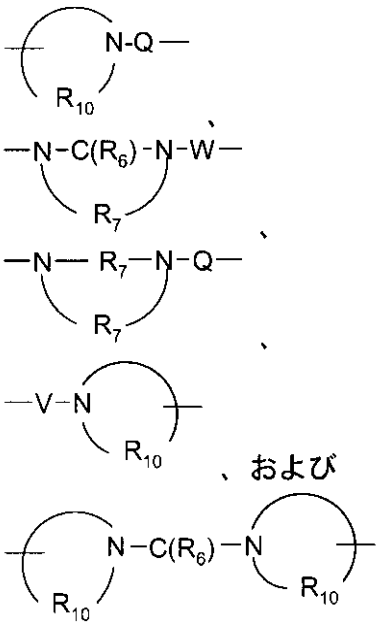
{式中、
R_{1-2}は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化２０】



よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して

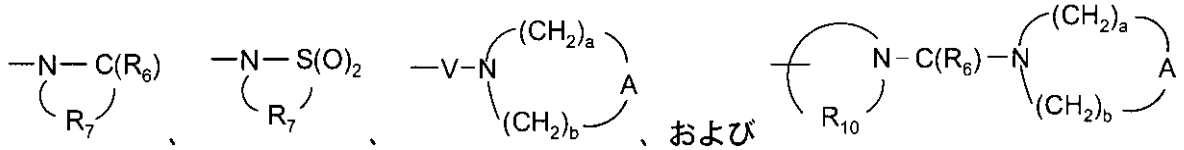
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_b$は
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、

－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、
【化２１】



よりなる群から選択され、
Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
Ｒ$_5$は、

【化２２】



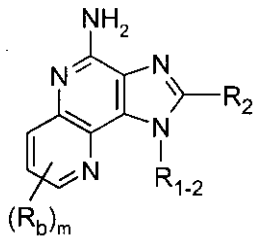
よりなる群から選択され、
R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Ａは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される｝
よりなる群から選択される化合物、またはその医薬として許容される塩。

【請求項７】
縮合アリール環、縮合ヘテロアリール環、縮合飽和５～７員環、または１個のＮまたはＳ原子を含有する縮合飽和５～７員環が非置換である、請求項１または２に記載の化合物または塩。

【請求項８】
R_{A1}およびR_{B1}がメチルである、請求項３に記載の化合物または塩。

【請求項９】
前記化合物が、式（ＶＩ）

【化２３】



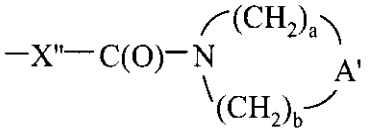
ＶＩ

の化合物、またはその医薬として許容される塩である、請求項６に記載の化合物または塩。

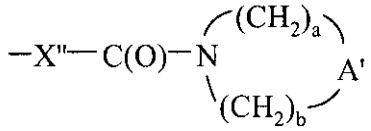
【請求項１０】
ｍが０である、請求項６または９に記載の化合物または塩。

【請求項１１】
R_{1-2}が

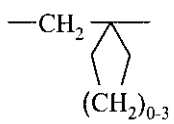
【化２４】



{式中、Ａ’は－Ｏ－であり、ａおよびｂはそれぞれ２である}
である、請求項６、９、または１０に記載の化合物または塩。
【請求項１２】
ｎが０である、請求項４または５に記載の化合物または塩。
【請求項１３】
R_{1-1}が
【化２５】

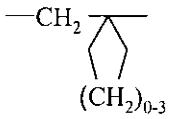


{式中、Ａ’は－Ｏ－であり、ａおよびｂはそれぞれ２である}
である、請求項３、４、５、８、および１２のいずれか一項に記載の化合物または塩。
【請求項１４】
Ｘ’が－CH_2－C_{0-10}アルキレン－であり、またはＸ”が－CH_2－C_{0-10}アルキレン－または－CH_2－C_{1-4}アルキレン－Ｏ－C_{1-4}アルキレン－である、請求項１～５、７、８、および１２のいずれか一項に記載の化合物または塩。
【請求項１５】
Ｘ’が－CH_2－C_{0-4}アルキレン－であり、またはＸ”が－CH_2－C_{0-4}アルキレン－または－CH_2－C_{1-4}アルキレン－Ｏ－C_{1-4}アルキレン－である、請求項１４に記載の化合物または塩。
【請求項１６】
Ｘ’が－$(CH_2)_{1-5}$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、または－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－であり、またはＸ”が－$(CH_2)_{1-5}$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または－$(CH_2)_3$－Ｏ－CH_2－である、請求項１５に記載の化合物または塩。
【請求項１７】
Ｘ’またはＸ”が－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または
【化２６】

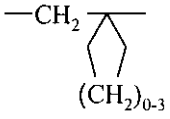


である、請求項１～５、７、８、１２、および１４のいずれか一項に記載の化合物または塩。

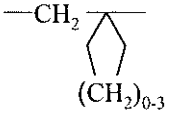
【請求項１８】
Ｘ’またはＸ”が－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、または
【化２７】



である、請求項１７に記載の化合物または塩。
【請求項１９】
Ｘ’またはＸ”が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である、請求項１６または１８に記載の化合物または塩。
【請求項２０】
Ｘ”が－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-10}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物または塩。
【請求項２１】
Ｘ”が－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-4}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である、請求項２０に記載の化合物または塩。
【請求項２２】
Ｘ”が－（ＣＨ$_2$）$_{1-5}$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｏ－ＣＨ$_2$－である、請求項２１に記載の化合物または塩。
【請求項２３】
Ｘ”が－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または
【化２８】



である、請求項１～１４、１７、および２０のいずれか一項に記載の化合物または塩。
【請求項２４】
Ｘ”が－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、または
【化２９】



である、請求項２３に記載の化合物または塩。
【請求項２５】
Ｘ”が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である、請求項２２または２４に記載の化合物または塩。
【請求項２６】

R_1”が水素である、請求項１～１０、１２、１４～１９と、請求項１～１０、１２、および１４のいずれか一項に従属する請求項２０～２２と、請求項１～１０、１２、１４、および１７のいずれか一項に従属する請求項２３～２５とのうちのいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項２７】

R_1’が水素またはC_{1-3}アルキルである、請求項２６に記載の化合物または塩。

【請求項２８】

R_1’およびR_1”が水素である、請求項２７に記載の化合物または塩。

【請求項２９】

A’が－SO_2－、－O－、または－N（Q－R_4）－で、且つａおよびｂが独立して２～３の整数であり、またはA’が－CH_2－で、且つａおよびｂが独立して１～３の整数である、請求項１～１０、１２、１４～１９と、請求項１～１０、１２、および１４のいずれか一項に従属する請求項２０～２２と、請求項１～１０、１２、１４、および１７のいずれか一項に従属する請求項２３～２５とのうちのいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項３０】

R_2が水素、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、－R_4、－X－R_4、または－X－Y－R_4であり、XがC_{1-2}アルキレンであり、Yが－S（O）$_{0-2}$－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－、－C（R_6）－O－、－O－C（R_6）－、－O－C（O）－O－、－N（R_8）－Q－、－C（R_6）－N（R_8）－、－O－C（R_6）－N（R_8）－、または－C（R_6）－N（OR_9）－であり、R_4がアルキルである、請求項２～６、８～１３、および請求項１に従属する場合を除く請求項７および１４～２９のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項３１】

R_2が水素、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキレニル、またはC_{1-4}アルキル－O－C_{1-4}アルキレニルである、請求項３０に記載の化合物または塩。

【請求項３２】

R_2が水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、エトキシメチル、ヒドロキシメチル、または２－ヒドロキシエチルである、請求項３１に記載の化合物または塩。

【請求項３３】

請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物または塩の治療有効量、および医薬として許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項３４】

請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物または塩の有効量、または請求項３３に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む、動物においてサイトカイン生合成を誘導する方法。

【請求項３５】

請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物または塩の治療有効量、または請求項３３に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む、ウィルス性疾患の治療を必要とする動物におけるウィルス性疾患の治療方法。

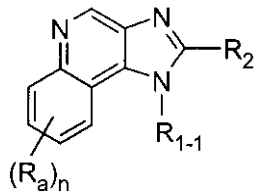
【請求項３６】

請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物または塩の治療有効量、または請求項３３に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む、腫瘍性疾患の治療を必要とする動物における腫瘍性疾患の治療方法。

【請求項３７】

式（ＸＩＶ）

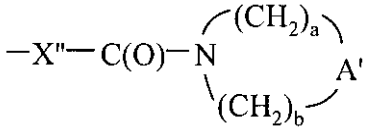
【化３０】



ＸＩＶ

{式中、
R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および

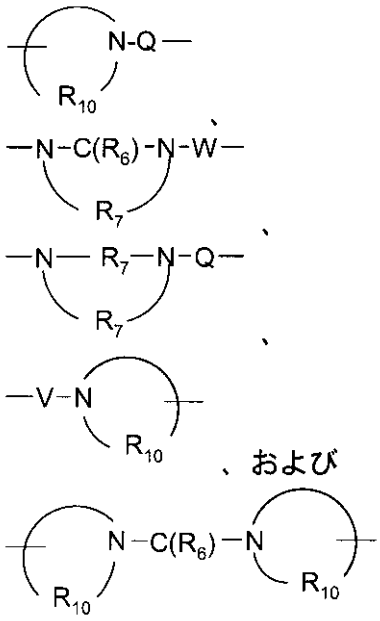
【化３１】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および

アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_a$は
ハロゲン、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化３２】

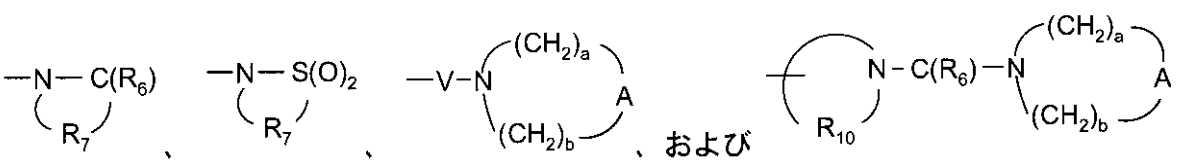


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化３３】



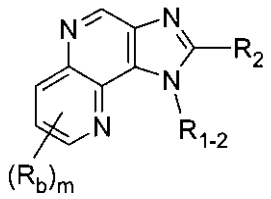
よりなる群から選択され

R_6は＝Oおよび＝Sよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

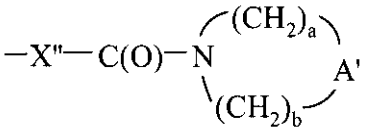
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりな

る群から選択され、
　R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
　R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
　Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
　Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯR_9）－よりなる群から選択され、
　Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
　Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される}
の化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項３８】
　式（ＸＶ）
【化３４】



ＸＶ

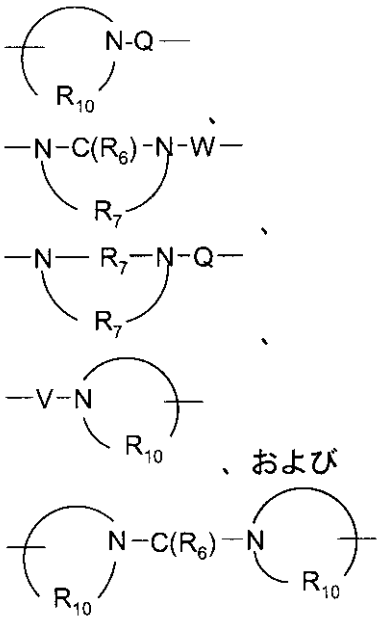
{式中、
　R_{1-2}は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化３５】



よりなる群から選択され、
　Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
　R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
　ヒドロキシ、

アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_b$は
ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
アルコキシ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化３６】

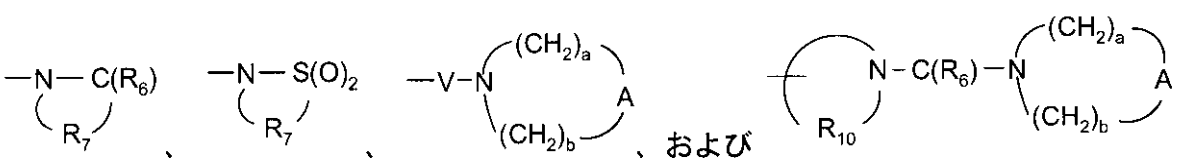


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化３７】



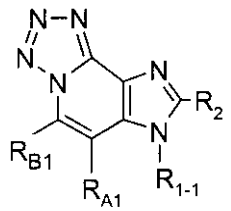
よりなる群から選択され

R_6は＝Oおよび＝Sよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

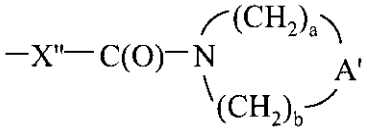
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりな

る群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯR_9）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される}
の化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項３９】
式（ＸＶＩ）
【化３８】



ＸＶＩ

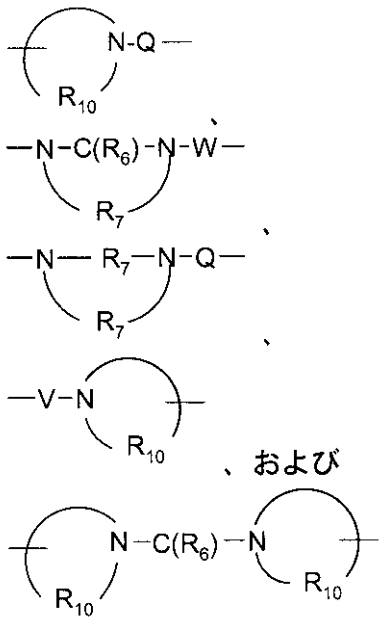
{式中、
R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化３９】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、

ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_{A1}$およびＲ$_{B1}$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化４０】

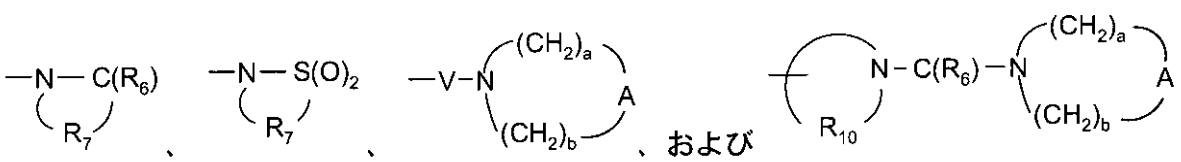


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化４１】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

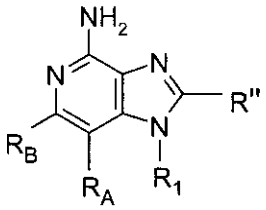
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯR_9）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される｝
の化合物またはその医薬として許容される塩。

【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願明細書は、どちらも参照としてここに引用した２００４年３月２４日に出願された米国仮出願第６０／５５５７５３号、および２００４年６月１０日に出願された米国仮出願第６０／５７８７６９号の優先権の利益を主張する。
【０００２】
１９５０年代に、抗マラリア薬としての使用可能性のために、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン環系が開発され、１－（６－メトキシ－８－キノリニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが合成された。引き続いて、様々な置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンの合成が報告された。例えば可能な抗痙攣および心臓血管薬として１－［２－（４－ピペリジル）エチル］－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが合成された。いくつかの２－オキソイミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが報告されている。
【０００３】
特定の１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンおよびそれらの１－および２－置換誘導体は、後に抗ウィルス剤、気管支拡張剤、および免疫調節物質として有用であることが判明した。引き続いて、特定の置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン、キノリン－４－アミン、テトラヒドロキノリン－４－アミン、ナフチリジン－４－アミン、およびテトラヒドロナフチリジン－４－アミン化合物ならびに特定の類似チアゾロおよびオキサゾロ化合物が合成され、免疫応答調節物質として有用であることが分かり、それらは多様な疾患の処置において有用になった。
【０００４】
サイトカイン生合成またはその他の機序の誘導によって免疫応答を調節する能力を有する化合物に対する継続的な関心、および必要性がある。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
特定のアミド置換イミダゾピリジン、イミダゾキニリン、およびイミダゾナフチリジン化合物が、サイトカイン生合成を調節するすることが今や分かった。一態様では、本発明は、式Ｉ、

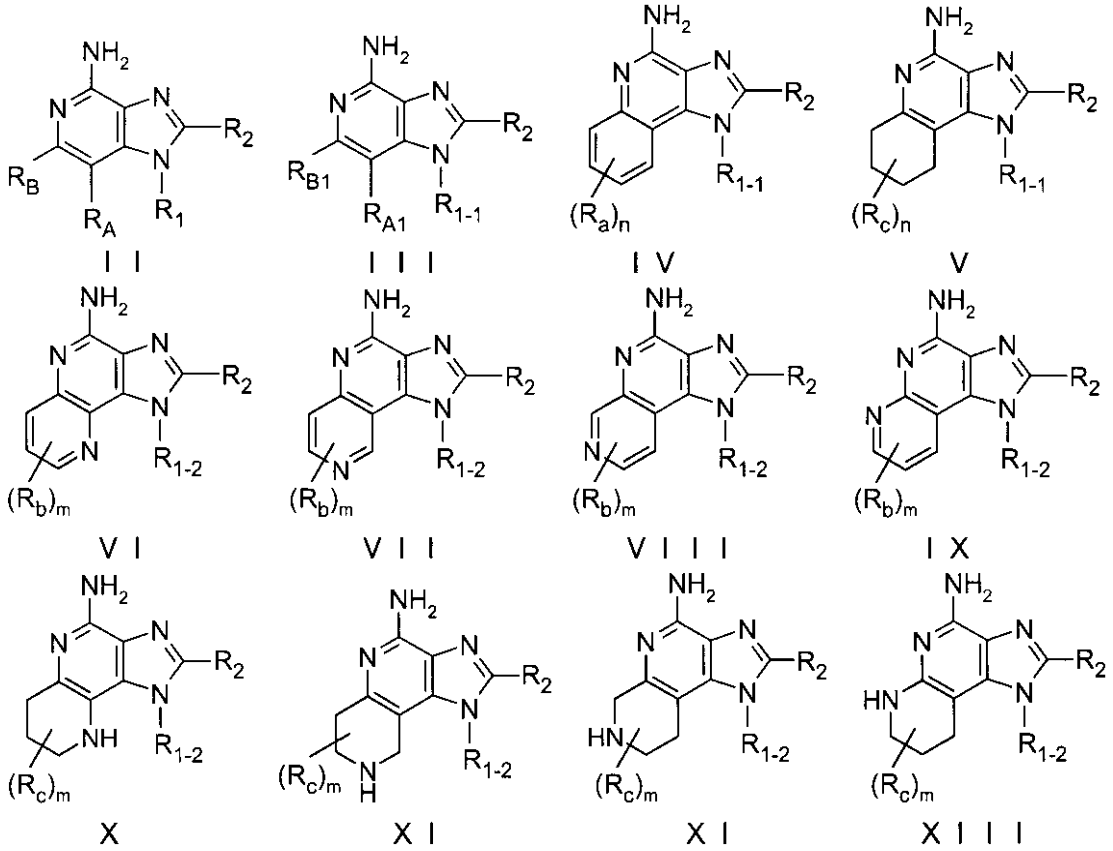
【化１】



Ｉ

の化合物、より具体的には、式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩ、

【化２】



{式中、R_1、R_{1-1}、R_{1-2}、R”、R_2、R_A、R_B、R_{A1}、R_{B1}、R_a、R_b、R_c、n、およびm端で定義されるとおりである}の化合物およびその医薬として許容される塩を提供する。

【０００６】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ，およびＸＩＩＩの化合物は、例えば動物に投与されるとサイトカイン生合成を調節する（例えば１つ以上のサイトカインの生合成または生成を誘導する）および別のやり方で免疫応答を調節する能力のために、免疫応答調節剤（ＩＲＭ）として有用である。例えば化合物は、実施例セクションで述べる試験手順を使用して試験できる。化合物は、ヒトＰＢＭＣを３０～０．０１４μＭの濃度範囲の化合物（群）と共に培養中でインキュベートして、培養上清中のインターフェロン（α）または腫瘍壊死因子（α）について分析すること

で、サイトカイン生合成の誘導について試験できる。例えば１つ以上のサイトカインの生合成を誘導するなどのサイトカイン生合成を調節する能力が、このような免疫応答の変化に応答性のウィルス性疾患および腫瘍性疾患などの多様な病状の治療において、化合物を有用にする。

【０００７】

別の態様では、本発明は、免疫応答調節化合物を含有する医薬組成物を提供し、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩの１つ以上の化合物および／またはそれらの薬剤的に許容される塩を動物に投与して、動物細胞においてサイトカイン生合成を誘導する、動物においてウィルス性疾患を治療する、および／または動物において腫瘍性疾患を治療する方法を提供する。

【０００８】

別の態様では、発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩの化合物、およびこれらの化合物の合成に有用な中間体を合成する方法を提供する。

【０００９】

ここでの用法では、「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、「少なくとも１つ（個）」および「１つ（個）以上」は、区別なく使用される。

【００１０】

「含む」と言う用語およびそのバリエーションが説明および請求項に現れる場合、これらの用語は、限定的意味を有さない。

【００１１】

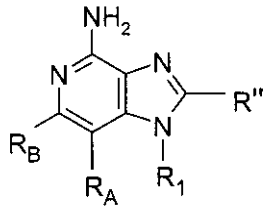
上の本発明の要約は、開示される各実施態様または本発明のあらゆる実行について述べることを意図しない。続く説明は、例証的な実施態様をより詳しく例証する。様々な組み合わせで使用できる実施例のリストを通じて、ガイダンスもまたここで提供される。各例で列挙されるリストは、代表グループとしてのみの役目を果たし、排他的または網羅的リストではないものとする。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１２】

一態様では、本発明は、式Ｉ、

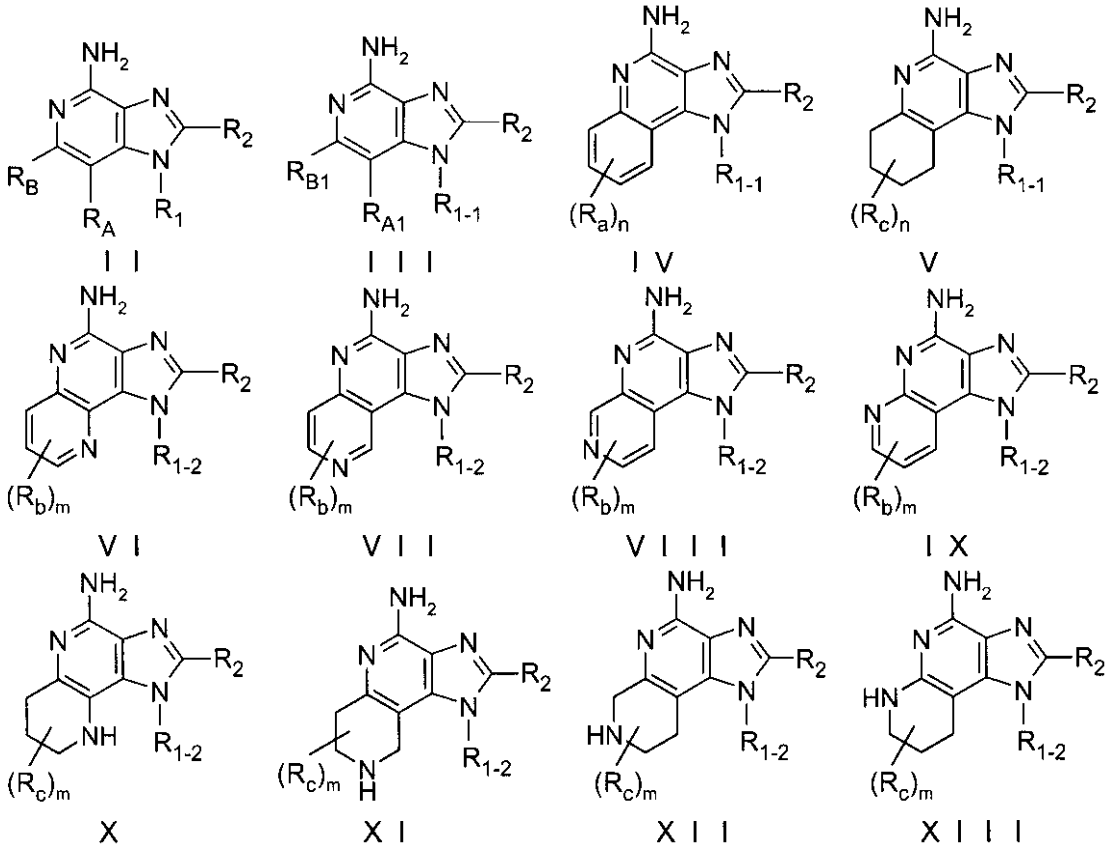
【化３】



Ｉ

の化合物、より具体的には、式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩ、

【化４】

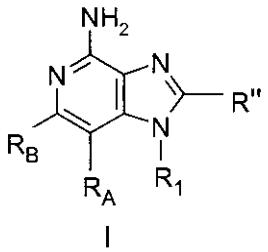


{式中、R_1、R_{1-1}、R_{1-2}、R”、R_2、R_A、R_B、R_{A1}、R_{B1}、R_a、R_b、R_c、n、およびmは下で定義されるとおりである}の化合物およびその医薬として許容される塩を提供する。

【００１３】

一態様では、本発明は、式Ｉ、

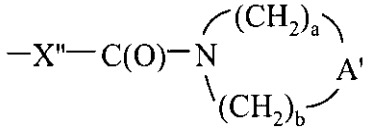
【化５】



{式中、

R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および

【化６】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（Ｒ$_9$）－、－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルキレン－、および－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（Ｒ$_9$）－、－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルキレン－、および－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｒ$_1$’およびＲ$_1$”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、

アルキルチオ、および
－Ｎ（$Ｒ_{9}$）$_{2}$よりなる群から選択され、
または$Ｒ_{A}$および$Ｒ_{B}$は合体して非置換のまたは１個以上の$Ｒ_{a}$基によって置換された縮合アリール環、または非置換のまたは１個以上の$Ｒ_{c}$基によって置換された縮合飽和５～７員環のいずれかを形成し、
または$Ｒ_{A}$および$Ｒ_{B}$は合体して縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環は非置換であるかまたは１個以上の$Ｒ_{b}$基によって置換され、前記飽和５～７員環は非置換であるかまたは１個以上の$Ｒ_{c}$基によって置換され、
$Ｒ_{a}$はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（$Ｒ_{9}$）$_{2}$よりなる群から選択され、
$Ｒ_{b}$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（$Ｒ_{9}$）$_{2}$よりなる群から選択され、
$Ｒ_{c}$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（$Ｒ_{9}$）$_{2}$よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－、－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－Ｎ（$Ｒ_{8}$）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（$Ｒ_{8}$）－、－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－Ｏ－、および－Ｃ（$Ｒ_{6}$）－Ｎ（Ｏ$Ｒ_{9}$）－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－よりなる群から選択され、
$Ｒ_{4}$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
$Ｒ_{6}$は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、
$Ｒ_{8}$は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
$Ｒ_{9}$は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
Ｒ”は水素または非妨害置換基であるが、ただし$Ｒ_{A}$および$Ｒ_{B}$が縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環が非置換であるかまたは１個以上の$Ｒ_{b}$基によって置換され、前記飽和５～７員環が非置換であるかまたは１個以上の$Ｒ_{c}$基によって置換される場合、$Ｒ_{1}$は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$Ｒ_{1}$’）（$Ｒ_{1}$”）であることもできる｝のイミダゾピリジン、イミダゾキノリン、およびイミダゾナフチリジン化合物、またはその医薬として許容される塩を提供する。

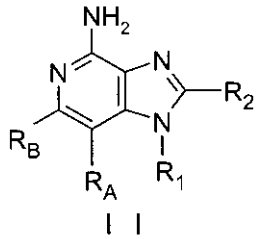
【００１４】

いくつかの実施態様では、式Ｉの化合物または塩が１つ以上のサイトカインの生合成を誘導する。

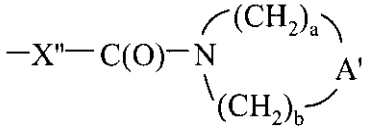
【００１５】

本発明はまた、式ＩＩ、

【化７】



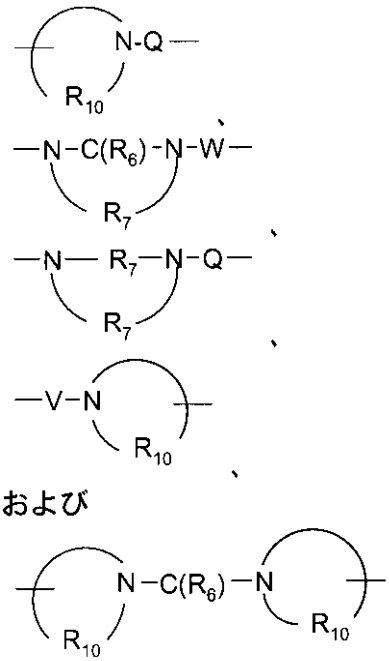
{式中、
R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化８】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および

アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して非置換のまたは１個以上のＲ$_a$基によって置換された縮合アリール環、または非置換のまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換された縮合飽和５～７員環のいずれかを形成し、
またはＲ$_A$およびＲ$_B$は合体して縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_b$基によって置換され、前記飽和５～７員環は非置換であるかまたは１個以上のＲ$_c$基によって置換され、
Ｒ$_a$はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_b$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_c$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基はアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって場合によっては中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化９】



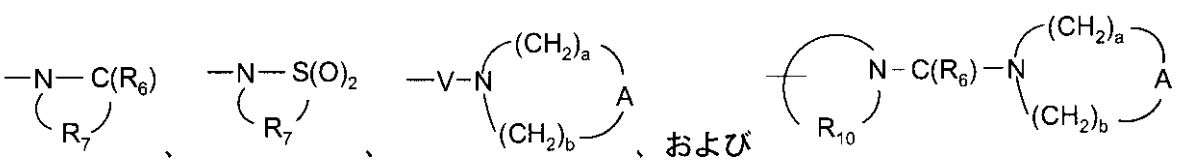
および

よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化１０】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Oおよび＝Sよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

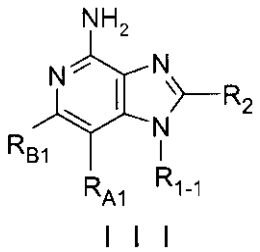
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択されるが、ただしR_AおよびR_Bが縮合ヘテロアリール環またはNおよびSよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここで前記ヘテロアリール環が非置換であるかまたは１個以上のR_b基によって置換され、前記飽和５～７員環が非置換であるかまたは１個以上のR_c基によって置換される場合、R_1は－X”－C（O）－N（R_1’）（R_1”）であることもできる｝のイミダゾピリジン、イミダゾキノリン、およびイミダゾナフチリジン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

【００１６】

本発明はまた、式ＩＩＩ、

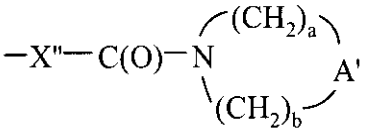
【化１１】



ＩＩＩ

｛式中、
R_{1-1}は－X’－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および

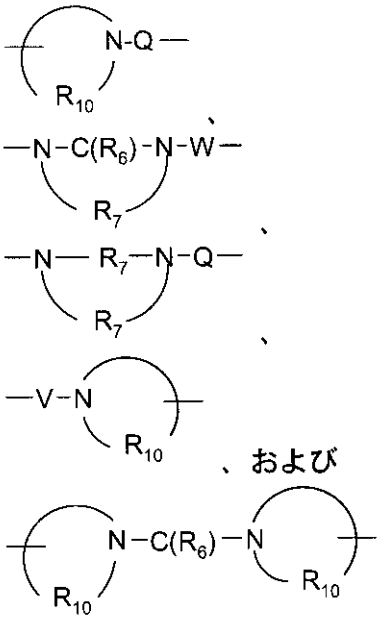
【化１２】



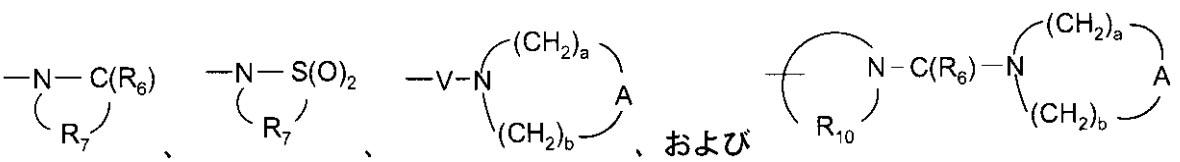
よりなる群から選択され、
X’は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、

アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_{A1}$およびＲ$_{B1}$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基はアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって場合によっては中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、

－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、
【化１３】



よりなる群から選択され、
Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、
Ｒ$_5$は
【化１４】



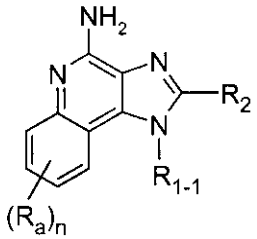
よりなる群から選択され、
Ｒ$_6$は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される｝のイミダゾピリジン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

【００１７】

本発明はまた、式ＩＶ、

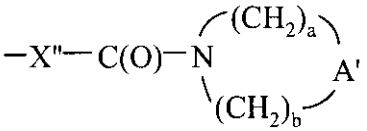
【化１５】



ＩＶ

{式中、
R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および

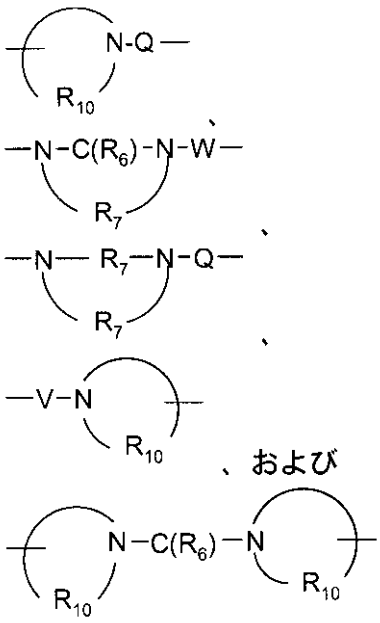
【化１６】



よりなる群から選択され。
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、

ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_a$はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基はアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって場合によっては中断または終結されていてもよく、および場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化１７】

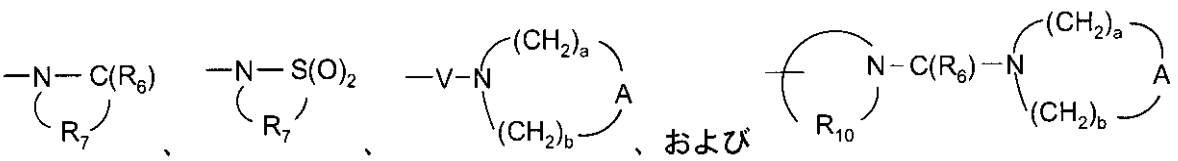


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化１８】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

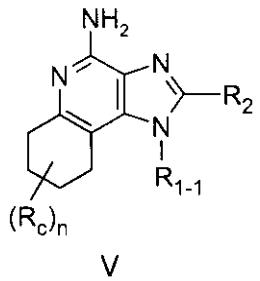
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

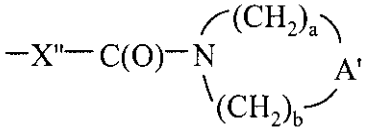
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される｝のイミダゾキノリン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

【００１８】
本発明はまた、式Ｖ、
【化１９】



V

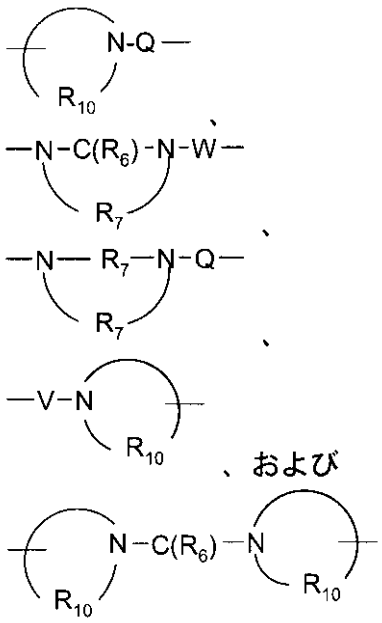
{式中、
R_{1-1}は－X’－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および
【化２０】



よりなる群から選択され、
X’は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、

アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_c$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化２１】

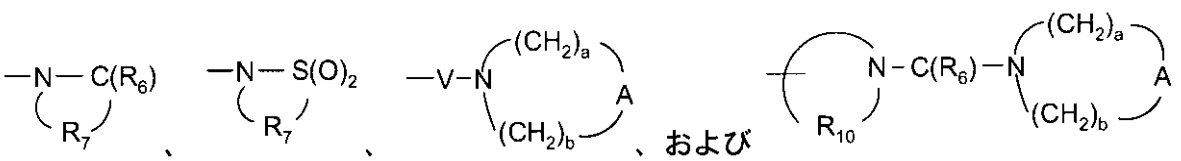


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化２２】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

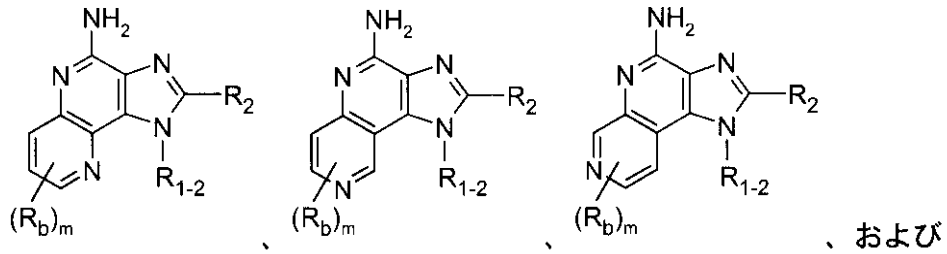
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

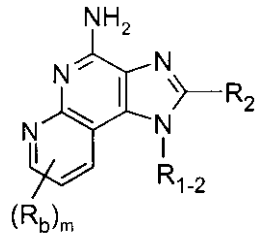
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される｝の６，７，８，９－テトラヒドロイミダゾキノリン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

【００１９】
本発明はまた、式ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、およびＩＸ、

【化２３】



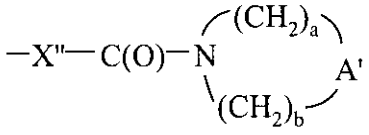
ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、および



ＩＸ

{式中、
R_{1-2}は－X”－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および

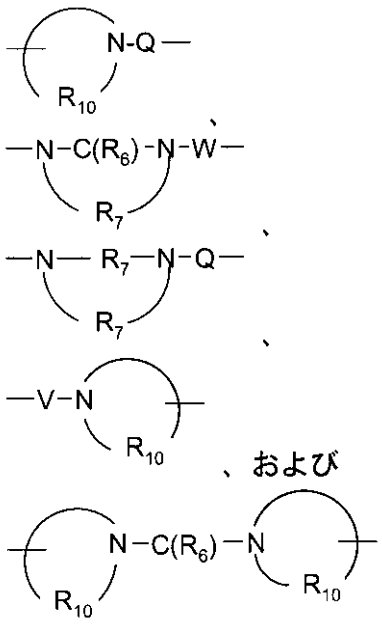
【化２４】



よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、

アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_b$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化２５】

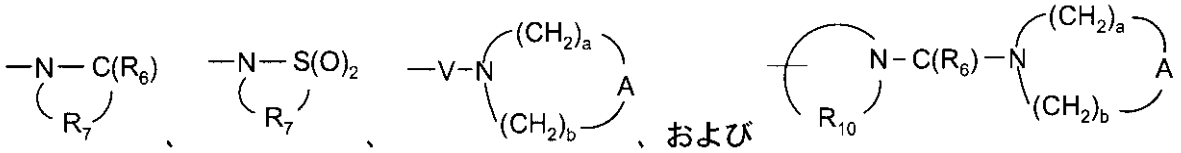


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化２６】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

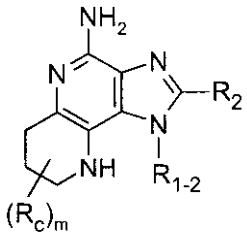
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

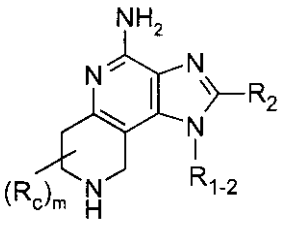
R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される。}よりなる群から選択されるイミダゾナフチリジン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

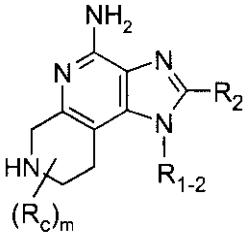
【００２０】
本発明はまた、式Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩ、
【化２７】


Ｘ

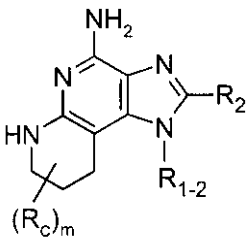
、


ＸＩ

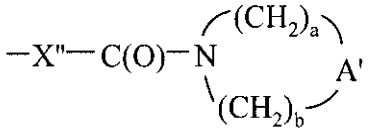
、


ＸＩＩ

、および


ＸＩＩＩ

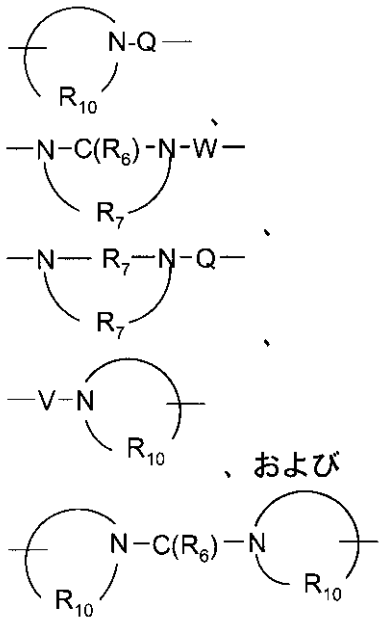
{式中、
R_{1-2}は－Ｘ”－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および
【化２８】



よりなる群から選択され、
Ｘ”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、

アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_c$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化２９】

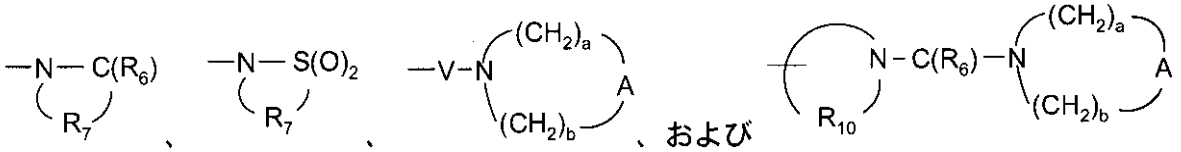


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化３０】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－ＣＨ$_2$－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択され、
Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯR_9）－よりなる群から選択され、
Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択され、
Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される｝よりなる群から選択される６，７，８，９－テトラヒドロイミダゾナフチリジン化合物、またはその医薬として許容される塩も提供する。

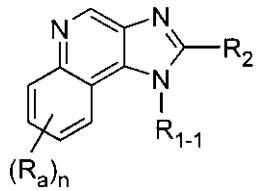
【００２１】

本発明はまた、式Ｉ～ＸＩＩＩの化合物の合成における中間体として有用な化合物も提供する。これらの中間体化合物としては、下で述べる構造式ＸＩＶ、ＸＶ、およびＸＶＩを有するものが挙げられる。

【００２２】

本発明は、式ＸＩＶ

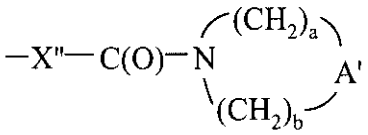
【化３１】



ＸＩＶ

{式中、
R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および

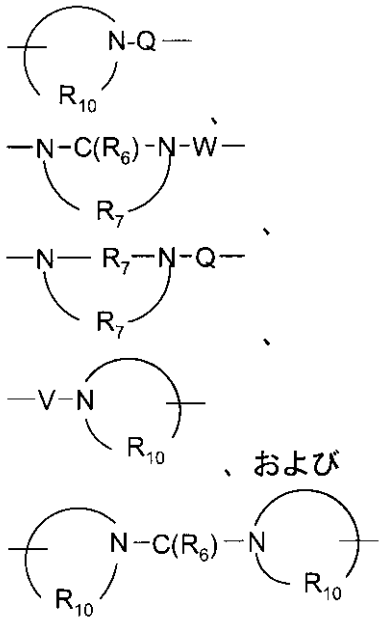
【化３２】



よりなる群から選択され、
Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
Ｘ”は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、

ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_a$はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｎは０～４の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、および場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化３３】

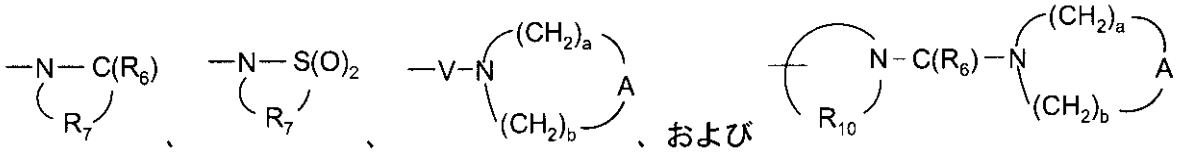


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化３４】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

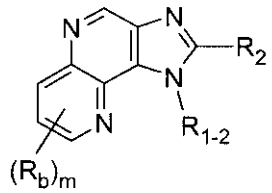
R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

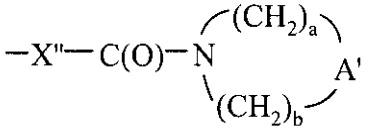
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される｝の中間体化合物、またはその医薬として許容される塩を提供する。

【００２３】
本発明は、式ＸＶ、
【化３５】



ＸＶ

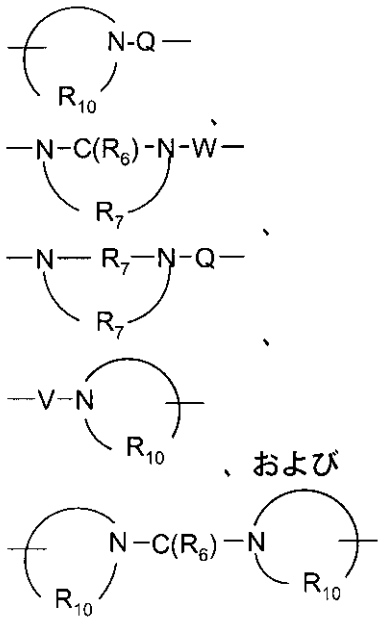
｛式中、
R_{1-2}は－X”－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および
【化３６】



よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして
ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、

ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_b$はハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化３７】

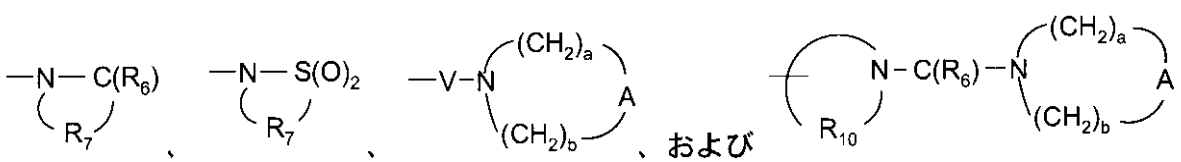


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化３８】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

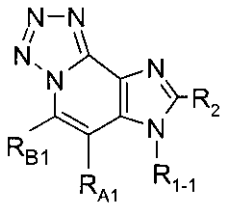
R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、
R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される｝の中間体化合物、またはその医薬として許容される塩を提供する。

【００２４】

本発明は、式ＸＶＩ、

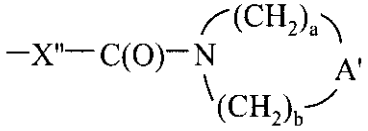
【化３９】



ＸＶＩ

{式中、
R_{1-1}は－X’－C（O）－N（R_1’）（R_1”）および

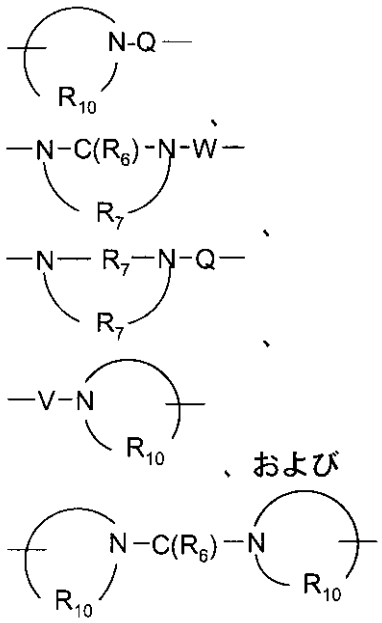
【化４０】



よりなる群から選択され、
X’は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、
X”は－CH（R_9）－、－CH（R_9）－アルキレン－、および－CH（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここで前記アルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－O－基によって中断されていてもよく、
R_1’およびR_1”は独立して
水素、
アルキル、
アルケニル、
アリール、
アリールアルキレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリールアルキレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリルアルキレニル、そして

ヒドロキシ、
アルキル、
ハロアルキル、
ヒドロキシアルキル、
アルコキシ、
ハロアルコキシ、
ハロゲン、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、
アリールスルホニル、および
アルキルスルホニル
よりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択され、
Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－よりなる群から選択され、
ａおよびｂは独立して１～６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７であり、
Ｒ$_{A1}$およびＲ$_{B1}$は独立して
水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$よりなる群から選択され、
Ｒ$_2$は
－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｒ$_4$、
－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$、および
－Ｘ－Ｒ$_5$よりなる群から選択され、
Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよく、
Ｙは
－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、
－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化４１】

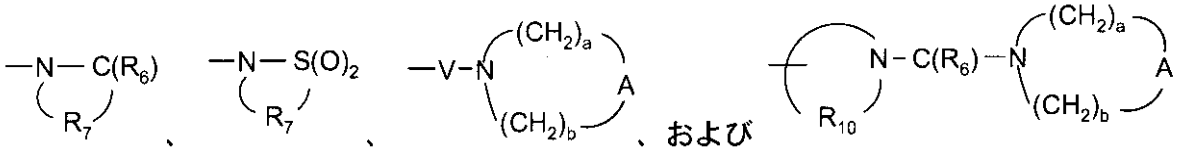


よりなる群から選択され、

R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシよりなる群から、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換され、

R_5は

【化４２】



よりなる群から選択され、

R_6は＝Ｏおよび＝Ｓよりなる群から選択され、

R_7はC_{2-7}アルキレンであり、

R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択され、

R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択され、

R_{10}はC_{3-8}アルキレンであり、
Aは－O－、－C（O）－、－S（O）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－N（R_4）－よりなる群から選択され、
Qは結合、－C（R_6）－、－C（R_6）－C（R_6）－、－S（O）$_2$－、－C（R_6）－N（R_8）－W－、－S（O）$_2$－N（R_8）－、－C（R_6）－O－、および－C（R_6）－N（OR_9）－よりなる群から選択され、
Vは－C（R_6）－、－O－C（R_6）－、－N（R_8）－C（R_6）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択され、
Wは結合、－C（O）－、および－S（O）$_2$－よりなる群から選択される｝の中間体化合物、またはその医薬として許容される塩を提供する。

【００２５】
ここでの用法では、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」という用語、および接頭辞「アルク－」は、直鎖および分枝鎖基の双方、および環式基、すなわちシクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。特に断りのない限り、これらの基は１～２０個の炭素原子を含有し、アルケニル基は２～２０個の炭素原子を含有し、アルキニル基は２～２０個の炭素原子を含有する。いくつかの実施態様では、これらの基は全部で１０個までの炭素原子、８個までの炭素原子、６個までの炭素原子、または４個までの炭素原子を有する。環式基は単環式または多環式であることができ、好ましくは３～１０個の環炭素原子を有する。例示的な環式基としては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、および置換または非置換のボルニル、ノルボルニル、およびノルボルネニルが挙げられる。

【００２６】
特に断りのない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」は、上で定義される「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」基の二価の形態である。「アルキレニル」、「アルケニレニル」、および「アルキニレニル」という用語は、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」がそれぞれ置換された場合に使用される。例えばアリールアルキレニル基は、アリール基が付着した「アルキレン」部分を含む。

【００２７】
「ハロアルキル」という用語は、過フッ素化基をはじめとする１個以上のハロゲン原子によって置換されたアルキル基を包含する。これはまた、接頭辞「ハロ－」を含むその他の基にも当てはまる。適切なハロアルキル基の例は、クロロメチル、トリフルオロメチルなどである。

【００２８】
「アリール」という用語は、ここでの用法では、炭素環式芳香族環または環系を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびインデニルが挙げられる。

【００２９】
「ヘテロ原子」という用語は、原子O、S、またはNを指す。

【００３０】
「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１個の環ヘテロ原子（例えばO、S、N）を含有する芳香族環または環系を含む。いくつかの実施態様では、「ヘテロアリール」という用語は、２～１２個の炭素原子、１～３個の環、１～４個のヘテロ原子、およびヘテロ原子としてO、S、およびNを含有する環または環系を含む。適切なヘテロアリール基としては、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、キナゾリニル、ピラジニル、１－オキシドピリジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、オキサ

ジアゾリル、チアジアゾリルなどが挙げられる。

【００３１】

「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも１個の環ヘテロ原子（例えばＯ、Ｓ、Ｎ）を含有する非芳香族環または環系を含み、上で言及されるヘテロアリール基の完全飽和および部分的不飽和誘導体の全てを含む。いくつかの実施態様では、「ヘテロシクリル」という用語は、２～１２個の炭素原子、１～３個の環、１～４個のヘテロ原子、およびヘテロ原子としてＯ、Ｓ、およびＮを含有する環または環系を含む。例示的なヘテロシクリル基としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ホモピペラジニル（アゼパニル）、１，４－オキサゼパニル，ホモピペラジニル（ジアゼパニル）、１，３－ジオキソラニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロイソキノリン－（１Ｈ）－イル、オクタヒドロイソキノリン－（１Ｈ）－イル、ジヒドロキノリン－（２Ｈ）－イル、オクタヒドロキノリン－（２Ｈ）－イル、ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル、３－アザビシクロ［３．２．２］非３－イルなどが挙げられる。

【００３２】

「ヘテロシクリル」という用語は、二環式および三環式複素環式環系を含む。このような環系としては、縮合および／または架橋環およびスピロ環が挙げられる。縮合環は飽和または部分的飽和環に加えて、例えばベンゼン環などの芳香族環を含むことができる。スピロ環は１個のスピロ原子によって結合した２つの環、および２個のスピロ原子によって結合した３つの環を含む。

【００３３】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」という用語は、上で定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の二価の形態である。同様に「アリーレニル」、「ヘテロアリーレニル」、および「ヘテロシクリレニル」は、上で定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の二価の形態である。例えばアルキルアリーレニル基は、アルキル基が付着したアリーレン部分を含む。

【００３４】

ここで「非妨害」とは、非妨害置換基を含む化合物または塩の１つ以上のサイトカイン生合成を調節する（例えば誘導する）能力が、非妨害置換基によって損なわれないこと意味する。例証的な非妨害Ｒ”基としては、式ＩＩ～ＸＩＶでR_2について上述したものが挙げられる。

【００３５】

ここで述べられるあらゆる式中で、基（または置換基または変数）が１回を超えて存在する場合、明示的に述べられるか否かに関わらず、各基（または置換基または変数）は独立して選択される。例えば式－Ｎ（R_9）$_2$では、各R_9基は独立して選択される。別の例では、ＡおよびＡ’基の双方が存在して双方がR_4基を含有する場合、各R_4基は独立して選択される。さらに別の例では、１個を超えるＱ基が存在し（すなわちR_1およびR_2がそれぞれＱ基を含有する）、各Ｑ基が１個以上のR_6基を含有する場合、各Ｑ基は独立して選択され、各R_6基は独立して選択される。

【００３６】

本発明は、ここで述べられる化合物を異性体（例えばジアステレオマーおよび鏡像異性体）、塩、溶媒和化合物、多形体などをはじめとするそれらのあらゆる医薬として許容される形態で包含する。特に化合物が光学活性である場合、本発明は、具体的に化合物の各鏡像異性体ならびに鏡像異性体のラセミ混合物を含む。「化合物」という用語は、明示的に述べられるかどうかに関わらず、これらのありとあらゆる形態を含むものと理解される（「塩」については時には明示的に述べられるが）。

【００３７】

当業者には理解されるように、ここで示されるあらゆる化合物について、そのあらゆる

実施態様における以下のいずれかの１つの変数（例えばR_1、R_{1-1}、R_{1-2}、R”、R_2、R_A、R_B、R_{A1}、R_{B1}、R_a、R_b、R_c、ｎ、ｍなど）をそれらのあらゆる実施態様におけるあらゆる１つ以上のその他の変数と組み合わせ、ここで述べられるあらゆる式と関連づけることができる。得られる変数の各組み合わせは、本発明の実施態様である。

【００３８】

特定の実施態様では、R_AおよびR_Bは独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（R_9）$_2$よりなる群から選択され、またはR_AおよびR_Bは合体して非置換のまたは１個以上のR_a基によって置換された縮合アリール環、または非置換のまたは１個以上のR_c基によって置換された縮合飽和５～７員環のいずれかを形成し、またはR_AおよびR_Bは合体して縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここでヘテロアリール環は非置換であるかまたは１個以上のR_b基によって置換され、飽和５～７員環は非置換であるかまたは１個以上のR_c基によって置換される。

【００３９】

「縮合アリール環」という用語は、縮合炭素環芳香族環または環系を含む。縮合アリール環の例としては、ベンゾ、ナフト、フルオレノ、およびインデノが挙げられる。特定の実施態様では、縮合アリール環はベンゾである。

【００４０】

「縮合ヘテロアリール環」という用語は、ＳおよびＮから選択される１個のヘテロ原子を含有する５または６員環芳香族環の縮合形態を含む。特定の実施態様では、縮合ヘテロアリール環はピリドまたはチエノである。特定の実施態様では、縮合ヘテロアリール環はピリドである。これらの特定の実施態様では、ピリド環は、

【化４３】

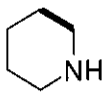


{式中、強調した結合は環が縮合している位置を示す}である。

【００４１】

「縮合飽和５～７員環」という用語は、環が縮合している結合箇所を除いて完全に飽和している環を含む。特定の実施態様では、環はシクロヘキセン環である。特定の実施態様では、１個のヘテロ原子（ＮまたはＳ）が存在する場合、環はテトラヒドロピリドまたはジヒドロチエノである。特定の実施態様では、環はテトラヒドロピリドである。特定のこれらの実施態様では、環は、

【化４４】



{式中、強調した結合は環が縮合している位置を示す}である。

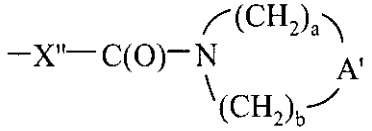
【００４２】

特定の実施態様では、R_{A1}およびR_{B1}は独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（R_9）$_2$よりなる群から選択される。

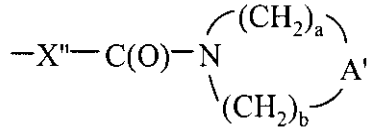
【００４３】

特定の実施態様では、R_aはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（R_9）$_2$よりなる群から選択される。

【００４４】
特定の実施態様では、R_bはハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、および－Ｎ（R_9）$_2$よりなる群から選択される。
【００４５】
特定の実施態様では、R_cはハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および－Ｎ（R_9）$_2$よりなる群から選択される。
【００４６】
特定の実施態様では、R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化４５】

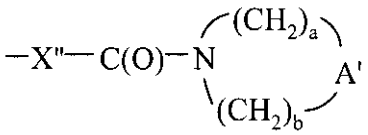


よりなる群から選択される。
【００４７】
特定の実施態様では、R_1は
【化４６】

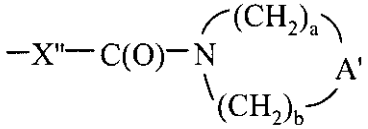


である。
【００４８】
特定の実施態様では、R_1は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）である。
【００４９】
特定の実施態様では、R_AおよびR_Bが縮合ヘテロアリール環またはＮおよびＳよりなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する飽和５～７員環を形成し、ここでヘテロアリール環が非置換であるかまたは１個以上のR_b基によって置換され、飽和５～７員環が非置換であるかまたは１個以上のR_c基によって置換される場合、R_1は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）であることもできる。
【００５０】
特定の実施態様では、R_1’およびR_1”は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキレニル、そしてヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールスルホニル、およびアルキルスルホニルよりなる群から選択される１個以上の置換基によって置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキレニルよりなる群から選択される。
【００５１】
特定の実施態様では、R_1’は水素またはC_{1-3}アルキルである。特定の実施態様では、R_1”は水素である。特定の実施態様では、R_1’およびR_1”は水素である。特定の実施態様では、R_1’およびR_1”はメチルである。
【００５２】

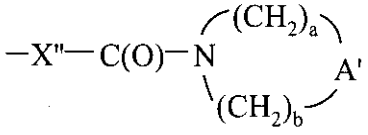
特定の実施態様では、R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化４７】



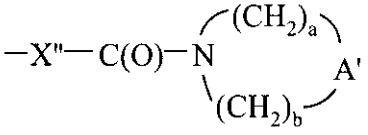
よりなる群から選択される。
【００５３】
特定の実施態様では、R_{1-1}は
【化４８】



である。
【００５４】
特定の実施態様では、R_{1-1}は－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）である。
【００５５】
特定の実施態様では、R_{1-2}は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）および
【化４９】



よりなる群から選択される。
【００５６】
特定の実施態様では、R_{1-2}は
【化５０】

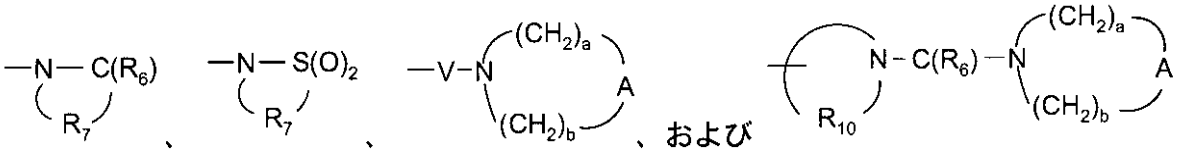


である。
【００５７】
特定の実施態様では、R_{1-2}は－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_1’）（R_1”）である。
【００５８】
特定の実施態様では、Ｒ”は水素または非妨害置換基である。特定の実施態様では、Ｒ”はR_2である。

【００５９】
特定の実施態様では、R_2は－R_4、－X－R_4、－X－Y－R_4、および－X－R_5よりなる群から選択される。特定の実施態様では、R_2は水素、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、－R_4、－X－R_4、または－X－Y－R_4である。特定の実施態様では、R_2は水素、アルコキシアルキレニル、－R_4、－X－R_4、または－X－Y－R_4である。特定の実施態様では、R_2は水素、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキレニル、またはC_{1-4}アルキル－O－C_{1-4}アルキレニルである。特定の実施態様では、R_2は水素、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルキル－O－C_{1-4}アルキレニルである。特定の実施態様では、R_2は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、エトキシメチル、ヒドロキシメチル、または２－ヒドロキシエチルである。特定の実施態様では、R_2は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、またはエトキシメチルである。特定の実施態様では、R_2はメチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

【００６０】
特定の実施態様では、R_4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルよりなる群から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシ、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、よりなる群から独立して選択される１個以上の置換基によって置換される。特定の実施態様では、R_4はアルキルである。特定の実施態様では、R_4はメチルである。

【００６１】
特定の実施態様では、R_5は
【化５１】



よりなる群から選択される。

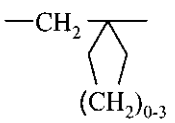
【００６２】
特定の実施態様では、R_6は＝Oおよび＝Sよりなる群から選択される。特定の実施態様では、R_6は＝Oである。

【００６３】
特定の実施態様では、R_7はC_{2-7}アルキレンである。

【００６４】
特定の実施態様では、R_8は水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルよりなる群から選択される。

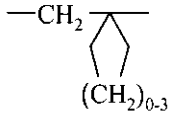
【００６５】
特定の実施態様では、R_9は水素およびアルキルよりなる群から選択される。

【００６６】
特定の実施態様では、R_{10}はC_{3-8}アルキレンである。
【００６７】
特定の実施態様では、Ａは－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－CH_2－、および－Ｎ（R_4）－よりなる群から選択される。
【００６８】
特定の実施態様では、Ａ’は－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、および－Ｎ（Ｑ－R_4）－よりなる群から選択される。特定の実施態様では、Ａ’は－SO_2－、－Ｏ－、または－Ｎ（Ｑ－R_4）－である。特定の実施態様では、Ａ’は－Ｏ－または－Ｎ（Ｑ－R_4）－である。特定の実施態様では、Ａ’は－Ｏ－である。特定の実施態様では、Ａ’は－CH_2－である。
【００６９】
特定の実施態様では、Ｑは結合、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｃ（R_6）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－Ｗ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、および－Ｃ（R_6）－Ｎ（ＯR_9）－よりなる群から選択される。特定の実施態様では、Ｑは－Ｃ（Ｏ）－である。
【００７０】
特定の実施態様では、Ｖは－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｎ（R_8）－Ｃ（R_6）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される。
【００７１】
特定の実施態様では、Ｗは結合、－Ｃ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－よりなる群から選択される。
【００７２】
特定の実施態様では、Ｘはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンよりなる群から選択され、ここでアルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンによって中断または終結されていてもよく、場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよい。特定の実施態様では、ＸはC_{1-2}アルキレンである。
【００７３】
特定の実施態様では、Ｘ’は－ＣＨ（R_9）－、－ＣＨ（R_9）－アルキレン－、および－ＣＨ（R_9）－アルケニレン－よりなる群から選択される。特定の実施態様では、Ｘ’は－CH_2－C_{0-10}アルキレン－である。特定の実施態様では、Ｘ’は－CH_2－C_{0-4}アルキレン－である。特定の実施態様では、Ｘ’は－（CH_2）$_{1-5}$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、または－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－である。特定の実施態様では、Ｘ’は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または
【化５２】



である。
【００７４】
特定の実施態様では、Ｘ’は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、または

【化５３】



である。

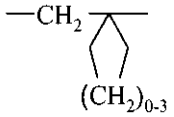
【００７５】

特定の実施態様では、Ｘ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である。

【００７６】

特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ（Ｒ$_9$）－、－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルキレン－、および－ＣＨ（Ｒ$_9$）－アルケニレン－よりなる群から選択され、ここでアルキレンおよびアルケニレンは場合によっては１個以上の－Ｏ－基によって中断されていてもよい。特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-10}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-4}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。特定の実施態様では、Ｘ”は－（ＣＨ$_2$）$_{1-5}$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または

【化５４】

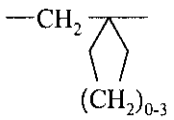


である。

【００７７】

特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、または

【化５５】



である。

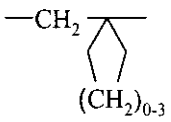
【００７８】

特定の実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である。

【００７９】

特定の実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または

【化５６】

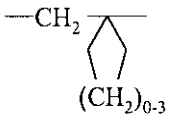


である。

【００８０】

特定の実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、または

【化５７】



である。

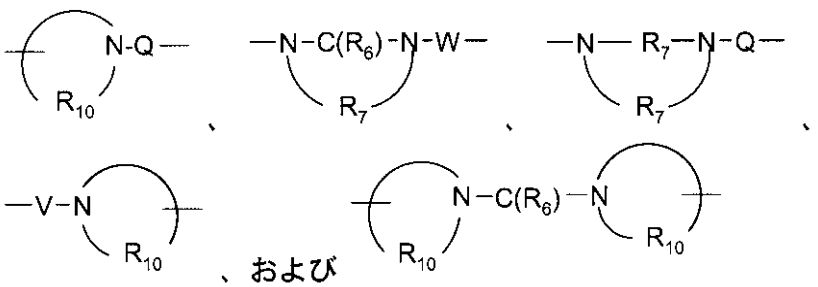
【００８１】

特定の実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である。

【００８２】

特定の実施態様では、Ｙは－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－、

【化５８】



よりなる群から選択される。

【００８３】

特定の実施態様では、Ｙは－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、または－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－である。

【００８４】

特定の実施態様では、ａおよびｂは独立して１から６の整数であるが、ただしａ＋ｂは≦７である。特定の実施態様では、ａおよびｂは独立して１～３の整数である。特定の実施態様では、ａおよびｂは独立して２～３の整数である。特定の実施態様では、ａおよびｂはそれぞれ２である。

【００８５】

特定の実施態様では、ｍは０～３の整数である。特定の実施態様では、ｍは０である。

【００８６】

特定の実施態様では、ｎは０～４の整数である。特定の実施態様では、ｎは０である。

【００８７】

いくつかの実施態様、特に式ＩおよびＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩの実施態様では、縮合アリール環、縮合ヘテロアリール環、縮合飽和５～７員環、または１個のＮまたはＳ原子を含有する縮合飽和５～７員環は、非置換である。

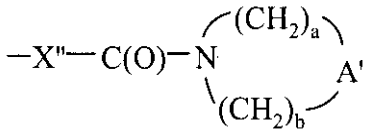
【００８８】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩの実施態様では、R_{A1}およびR_{B1}はメチルである。

【００８９】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1は

【化５９】

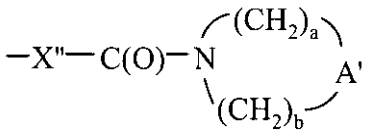


{式中、Ａ’は－Ｏ－または－Ｎ（Ｑ－R_4）－、およびａおよびｂは独立して２～３の整数であり、またはＡ’は－CH_2－であり、ａおよびｂは独立して１～３の整数である}である。

【００９０】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1は

【化６０】

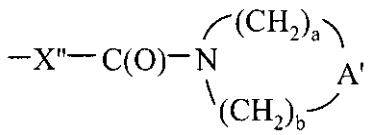


{式中、Ａ’は－SO_2－、－Ｏ－、または－Ｎ（Ｑ－R_4）－であり、ａおよびｂは独立して２～３の整数であり、またはＡ’は－CH_2－であり、ａおよびｂは独立して１～３の整数である}である。

【００９１】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩ、ＩＶ、およびＶの実施態様では、R_{1-1}は

【化６１】

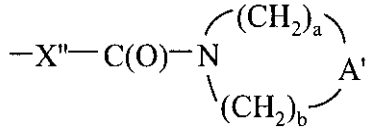


である。

【００９２】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩ、ＩＶ、およびＶの実施態様では、R_{1-1}は

【化６２】

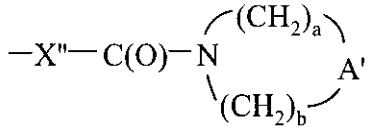


{式中、Ａ’は－Ｏ－であり、ａおよびｂはそれぞれ２である}である。

【００９３】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、R_{1-2}は

【化６３】

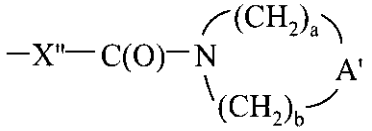


である。

【００９４】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、R_{1-2}は

【化６４】



{式中、Ａ’は－Ｏ－であり、ａおよびｂはそれぞれ２である}である。

【００９５】

いくつかの実施態様では、特に式ＩＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～ＩＸの実施態様では、R_1’は水素またはC_{1-3}アルキルであり、R_1”は水素である。いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1’は水素またはC_{1-3}アルキルである。

【００９６】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～ＩＸの実施態様では、R_1’およびR_1”は水素である。いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1”は水素である。

【００９７】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、R_1’およびR_1”はメチルである。

【００９８】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、R_2は水素、アルコキシアルキレニル、－R_4、－Ｘ－R_4、または－Ｘ－Ｙ－R_4であり、ＸはC_{1-2}アルキレンであり、Ｙは－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_8）－、－Ｃ（R_6）－、－Ｃ（R_6）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－Ｎ（R_8）－Ｑ－、－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－、－Ｏ－Ｃ（R_6）－Ｎ（R_8）－、ま

たは－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－であり、Ｒ$_4$はアルキルである。いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ｒ$_2$は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはＣ$_{1-4}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレニルである。いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ｒ$_2$は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

【００９９】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ｒ$_2$は水素、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、－Ｒ$_4$、－Ｘ－Ｒ$_4$、または－Ｘ－Ｙ－Ｒ$_4$であり、ＸはＣ$_{1-2}$アルキレンであり、Ｙは－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ$_8$）－Ｑ－、－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、－Ｏ－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（Ｒ$_8$）－、または－Ｃ（Ｒ$_6$）－Ｎ（ＯＲ$_9$）－であり、Ｒ$_4$はアルキルである。いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ｒ$_2$は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1-4}$アルキレニル、またはＣ$_{1-4}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレニルである。いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ｒ$_2$は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、２－メトキシエチル、エトキシメチル、ヒドロキシメチル、または２－ヒドロキシエチルである。

【０１００】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、Ａ’は－Ｏ－または－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－であり、ａおよびｂは独立して２～３の整数であり、またはＡ’は－ＣＨ$_2$－であり、ａおよびｂは独立して１～３の整数である。

【０１０１】

いくつかの実施態様、特に式Ｉ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式Ｉ～ＩＸの実施態様、とりわけ式ＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ａ’は－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、または－Ｎ（Ｑ－Ｒ$_4$）－であり、ａおよびｂは独立して２～３の整数であり、またはＡ’は－ＣＨ$_2$－であり、ａおよびｂは独立して１～３の整数である。

【０１０２】

いくつかの実施態様では、特に式ＩＩＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～ＩＸの実施態様では、Ａ’は－Ｏ－であり、ａおよびｂはそれぞれ２である。

【０１０３】

いくつかの実施態様、特に式Ｉの実施態様では、Ｘ’は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-10}$アルキレン－であり、またはＸ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-10}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～Ｖの実施態様では、Ｘ’は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-4}$アルキレン－であり、またはＸ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-4}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。

【０１０４】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～Ｖの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～Ｖの実施態様では、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_{1-5}$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－であり、またはＸ”は－（ＣＨ$_2$）$_{1-5}$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、または－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。

【０１０５】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩ～Ｖの実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である。

【０１０６】

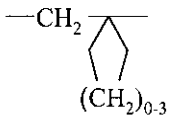
いくつかの実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-10}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、Ｘ”は－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{0-4}$アルキレン－または－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－である。いくつかの実施態

様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、Ｘ”は－（CH_2）$_{1-5}$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または－（CH_2）$_3$－Ｏ－CH_2－である。いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、Ｘ”は－CH_2CH_2－または－$CH_2C(CH_3)_2$－である。

【０１０７】

いくつかの実施態様、特に式Ｉ～Ｖの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～Ｖの実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または

【化６５】

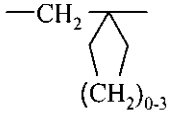


である。

【０１０８】

いくつかの実施態様、特に式Ｉ～Ｖの実施態様、とりわけ式ＩＩＩ～Ｖの実施態様では、Ｘ’またはＸ”は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、または

【化６６】

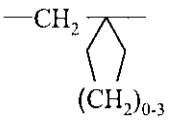


である。

【０１０９】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、Ｘ”は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、または

【化６７】

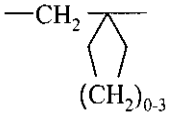


である。

【０１１０】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、Ｘ”は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、または

【化６８】



である。

【０１１１】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、ｍは０である。

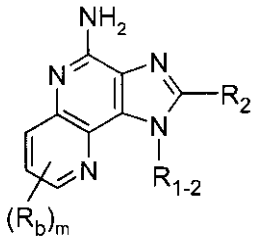
【０１１２】

いくつかの実施態様、特に式ＩＶおよびＶの実施態様では、ｎは０である。

【０１１３】

いくつかの実施態様では、イミダゾナフチリジン化合物は、式ＶＩ、

【化６９】



ＶＩ

またはその医薬として許容される塩である。

【０１１４】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０１１５】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩ～Ｖの実施態様では、R_{1-1}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０１１６】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、R_{1-2}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０１１７】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩの実施態様では、R_1は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2であり、R_2は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、エトキシメチル、２－メトキシエチル、ヒドロキシメチル、および２－ヒドロキシエチルよりなる群から選択される。

【０１１８】

いくつかの実施態様、特に式ＩＩＩ～Ｖの実施態様では、R_{1-1}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2であり、R_2は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、エトキシメチル、２－メトキシエチル、ヒドロキシメチル、および２－ヒドロキシエチルよりなる群から選択される。

【０１１９】

いくつかの実施態様、特に式ＶＩ～ＸＩＩＩの実施態様、とりわけ式ＶＩ～ＩＸの実施態様では、R_{1-2}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2または－CH_2C（CH_3）$_2$－Ｃ（Ｏ）NH_2であり、R_2は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、エトキシメチル、２－メトキシエチル、ヒドロキシメチル、および２－ヒドロキシエチルよりなる群から選択される。

【０１２０】

化合物の調製

式ＩＶａの化合物は反応スキームＩに従って調製でき、式中、R_aおよびｎは上で定義されたとおりであり、X_aはＸ’またはＸ"のいずれかであり、R_{1-1a}およびR_{2a}は上で定

義されたR1-1およびR2のサブセットであり当業者がステップ（５）において酸化されやすいと認識する置換基を含まない。これらの置換基は、－Ｓ－およびヘテロアリール基を含む。反応スキームＩのステップ（１）では、式ＸＸの４－クロロ－３－ニトロキノリンと式H2N－Xa－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－アルキルのアミノエステルまたはその塩酸塩とが反応して式ＸＸＩの化合物を形成する。この反応は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、またはその組み合わせなどの塩基存在下で、式H2N－Xa－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－アルキル－ＨＣｌの化合物を式ＸＸの４－クロロ－３－ニトロキノリン溶液に添加して都合良く実施される。反応はジクロロメタンまたはクロロホルムなどの適切な溶剤中で実施される。式H2N－Xa－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－アルキル－ＨＣｌの化合物は市販され、または従来の方法を使用して容易に合成できる。例えば－アルキルがエチルであり、Xaがブチレンまたはドデシレンであるアミノエステルは、Ｃ．テンプル（Ｔｅｍｐｌｅ）ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、３１、６９７～７００ページ（１９８８）の手順に従って合成できる。式ＸＸの多くの化合物は既知でありまたは既知の合成方法を使用して調製でき、例えば米国特許第４，６８９，３３８号明細書、米国特許第５，１７５，２９６号明細書、米国特許第５，３６７，０７６号明細書、および米国特許第５，３８９，６４０号明細書、そしてその中で引用される文献を参照されたい。

【０１２１】

結果として生じる式ＸＸＩの化合物を多様な方法を使用して反応スキームＩのステップ（２）で還元して、式ＸＸＩＩのキノリン－３，４－ジアミンを提供できる。反応は炭素上白金などの不均一水素付加触媒を使用して、水素付加によって実施できる。水素付加は、パール装置内でトルエンまたはエタノールなどの適切な溶剤中で都合良く実施される。反応は周囲温度で実施でき、生成物は従来の方法を使用して単離できる。

【０１２２】

代案としては、単相または二相ナトリウム亜ジチオン酸塩還元を使用して、ステップ（２）を実施できる。反応はパーク（Ｐａｒｋ），Ｋ．Ｋ．；オー（Ｏｈ），Ｃ．Ｈ．、およびジョン（Ｊｏｕｎｇ），Ｗ．Ｋ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、３４、７４４５～７４４６ページ（１９９３）で述べられる条件を使用して、炭酸カリウムおよびエチルビオロゲンジブロミド、エチルビオロゲンジヨージド、または１，１’－ジ－ｎ－オクチル－４，４’－ビピリジニウムジブロミドの存在下で、周囲温度においてジクロロメタンおよび水混合物中で、ナトリウム亜ジチオン酸塩を式ＸＸＩの化合物に添加して都合良く実施される。生成物は従来の方法を使用して単離できる。

【０１２３】

反応スキームＩのステップ（３）では、式ＸＸＩＩのキノリン－３，４－ジアミンがカルボン酸またはその同等物で処理され、式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供される。適切なカルボン酸同等物としては、式R2aＣ（Ｏ－アルキル）3のオルトエステル、式R2aＣ（Ｏ－アルキル）2（Ｏ－Ｃ（Ｏ）－アルキル）の１，１－ジアルコキシアルキルアルカノアート、および式R2aＣ（Ｏ）Ｃｌの酸塩化物が挙げられる。カルボン酸同等物の選択は、R2aにおける所望の置換基に依存する。例えばオルトギ酸トリエチルはR2aが水素である化合物を提供し、トリメチルオルト吉草酸はR2aがブチル基である化合物を提供する。反応はトルエンなどの適切な溶剤中で、カルボン酸同等物を式ＸＸＩＩのキノリン－３，４－ジアミンに添加して都合良く実施される。場合によっては触媒性ピリジン塩酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウムを添加できる。反応は反応中に形成されたアルコールまたは水を追い出すのに十分高い温度で実施される。好都合なことに、ディーン・スターク・トラップを使用して揮発物を収集できる。

【０１２４】

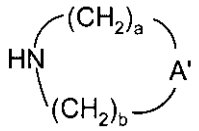
代案としては、カルボン酸同等物として式R2aＣ（Ｏ）Ｃｌの酸塩化物を使用する場合、ステップ（３）を二段階で実施できる。第１のステップは、酸塩化物をジクロロメタンなどの適切な溶剤中の式ＸＸＩＩのキノリン－３，４－ジアミン溶液に添加してアミドを得て、都合良く実施される。場合によってはトリエチルアミン、ピリジン、または４－ジメチルアミノピリジンなどの三級アミンを添加できる。反応は周囲温度で実施できる。ア

ミド生成物は、加熱して環化し、式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを提供する前に、従来の技術を使用して単離および任意に精製できる。環化反応はトリエチルアミンなどの塩基存在下で、エタノールまたはメタノールなどの溶剤中で都合良く実施され、溶剤の還流温度などの高温で実施されてもよい。式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンは、従来の方法を使用して単離できる。

【０１２５】

反応スキームＩのステップ（４）またはステップ（４ａ）および（４ｂ）では、式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンのエステル基がアミドに転換され、式ＸＩＶａの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供される。形質転換は、ステップ（４ａ）において、式ＸＸＩＶのカルボン酸を形成するエステルの塩基促進加水分解によって実施できる。ステップ（４ｂ）では、式ＸＸＩＶのカルボン酸が従来の方法を使用して酸塩化物に転換され、次にアミンで処理されて式ＸＩＶａのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供される。ステップ（４ａ）における塩基促進加水分解は、エタノールなどの適切な溶剤中で水酸化ナトリウムを式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンに添加して都合良く実施される。反応は周囲温度で実施でき、生成物は従来の方法を使用して単離できる。得られるカルボン酸の酸塩化物への転換は、ジクロロメタンなどの適切な溶剤中で、塩化オキサリルをカルボン酸溶液に緩慢に添加して都合良く実施される。反応は０℃などの周囲温度以下で、または周囲温度で実施できる。次に得られる酸塩化物をジクロロメタンなどの適切な溶剤中で、式ＨＮ（R_1’）（R_1"）または

【化７０】

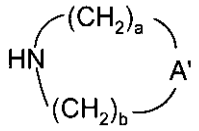


のアミンで処理できる。これらの式の多数のアミンは市販され、その他は既知の合成方法によって調製できる。反応は周囲温度で実施でき、式ＸＩＶａの生成物またはその薬学的に許容される塩を従来の方法を使用して単離できる。

【０１２６】

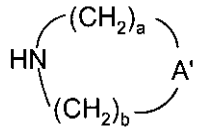
代案としては、ステップ（４）を使用して、トリメチルアルミニウムの存在下で、式ＨＮ（R_1’）（R_1"）または

【化７１】



のアミンまたはその塩酸塩で式ＸＸＩＩＩの化合物を処理して、一段階で式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを式ＸＩＶのアミドに転換できる。反応はジクロロメタンなどの適切な溶剤中の式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン溶液をジクロロメタンなどの適切な溶剤中のトリメチルアルミニウムと式ＨＮ（R_1’）（R_1"）または

【化７２】



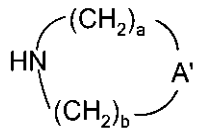
のアミンまたはその塩酸塩との予備反応させた混合物に添加して、都合良く実施される。次に反応を例えば溶剤還流温度などの高温で加熱できる。生成物は従来の方法を使用して単離できる。

【０１２７】

反応スキームＩのステップ（４）はまた、

式ＨＮ（R_1’）（R_1"）または

【化７３】



のアミン存在下で、式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを９０～１２０℃などの高温に加熱して実施できる。反応は高圧容器内で都合良く実施され、無希釈で、またはテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの適切な溶剤中で実施できる。式ＸＸＩＩＩのエステルを酢酸アンモニウムの存在下で、１１０～１４０℃などの高温で加熱して、$R_{1\text{-}1a}$が－Ｘ’－Ｃ（Ｏ）－NH_2である式ＸＩＶａの化合物を提供できる。生成物は従来の方法によって単離できる。

【０１２８】

反応スキームＩのステップ（５）では、Ｎ－酸化物を形成できる従来の酸化剤を使用して、式ＸＩＶａのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが酸化され、式ＸＸＶの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－５Ｎ－酸化物が提供される。反応は３－クロロペルオキシ安息香酸をジクロロメタンまたはクロロホルムなどの溶剤中の式ＸＩＶａの化合物溶液に添加して都合良く実施される。反応は周囲温度で実施でき、生成物は従来の方法を使用して単離できる。

【０１２９】

反応スキームＩのステップ（６）では、式ＸＸＶの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－５Ｎ－酸化物がアミノ化され、式Ｉ、ＩＩ、およびＩＶの亜属である、式ＩＶａのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが提供される。ステップ（６）は、エステルへの転換、次にエステルをアミノ化剤と反応させて式ＸＸＶのＮ－酸化物を活性化して実施できる。適切な活性化剤としては、塩化ベンゼンスルホニル、塩化メタンスルホニル、または塩化ｐ－トルエンスルホニルなどの塩化アルキル－またはアリールスルホニルが挙げられる。適切なアミノ化剤としては、例えば水酸化アンモニウムの形態のアンモニア、および炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、およびリン酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられる。反応はジクロロメタンまたはクロロホルムなどの適切な溶剤中で、式ＸＸＶのＮ－酸化物の溶液に水酸化アンモニウムを添加し、次に塩化ｐ－トルエンスルホニルを添加して都合良く実施される。反応は周囲温度で実施できる。生成物またはその薬学的に許容される塩は、従来の方法を使用して単離できる。

【０１３０】

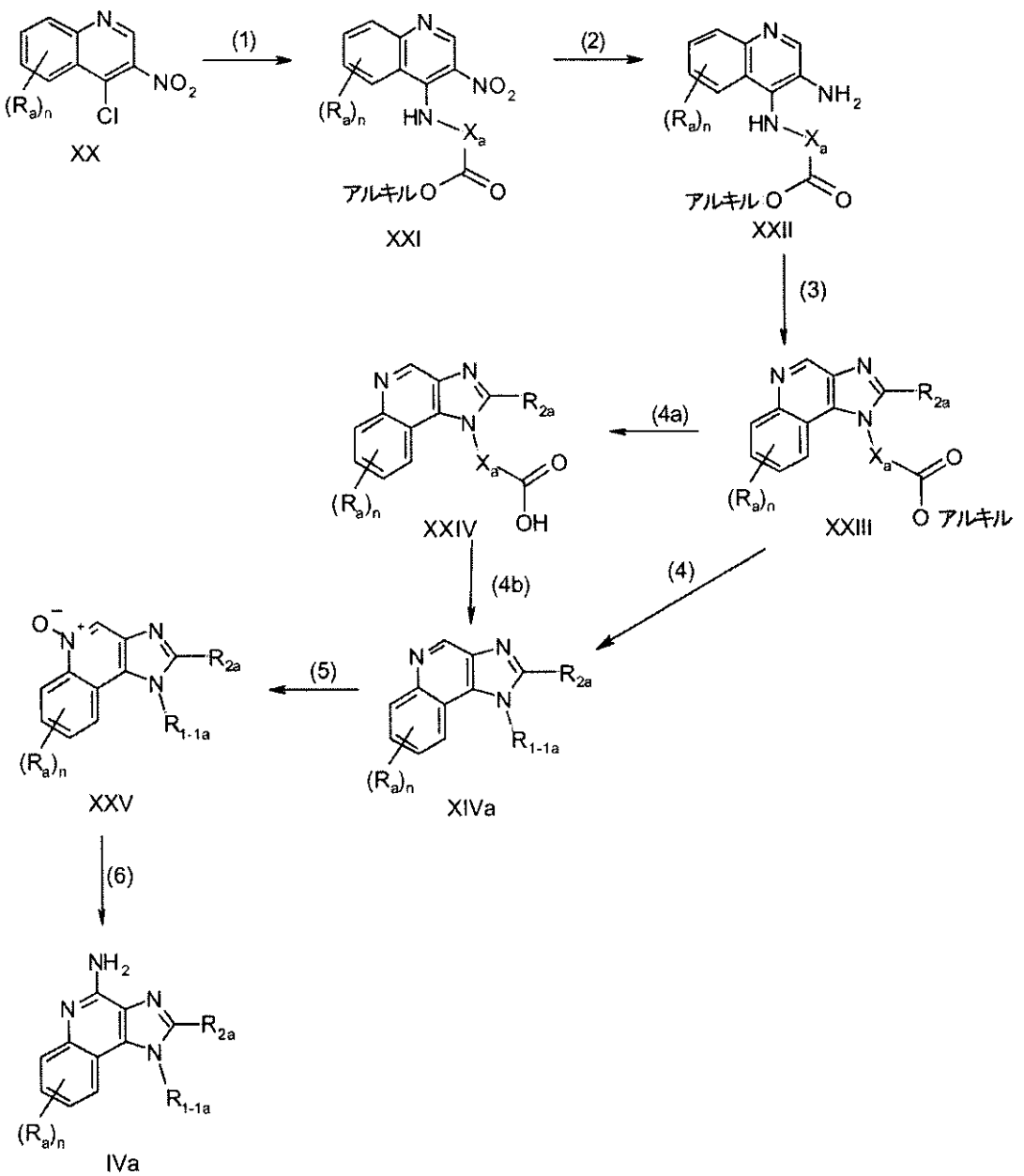
反応スキームＩのステップ（５）および（６）は、３－クロロペルオキシ安息香酸をジ

クロロメタンまたはクロロホルムなどの溶剤中の式ＸＩＶａの化合物の溶液に添加し、次に式ＸＸＶのＮ－酸化物化合物を単離せずに水酸化アンモニウムおよび塩化ｐ－トルエンスルホニルを添加して、ワンポット手順として実施してもよい。式ＩＶａの生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１３１】

反応スキームＩ

【化７４】



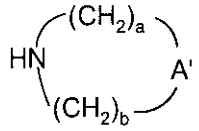
本発明の化合物は反応スキームＩＩに従って調製でき、式中、R_a、R_{2a}、R_{1-1}、X_a、およびｎは上で定義されたとおりである。反応スキームＩＩのステップ（１）では、式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが式ＸＸＶＩのＮ－酸化物に酸化され、次にそれはステップ（２）でアミノ化されて式ＸＸＶＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが提供される。反応スキームＩＩ

のステップ（１）および（２）は、反応スキームＩのステップ（５）および（６）について述べられるようにして実施できる。

【０１３２】

反応スキームＩＩのステップ（３）では、式ＸＸＶＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが、９０～１２０℃などの高温で式ＨＮ（R_1'）（R_1"）または

【化７５】

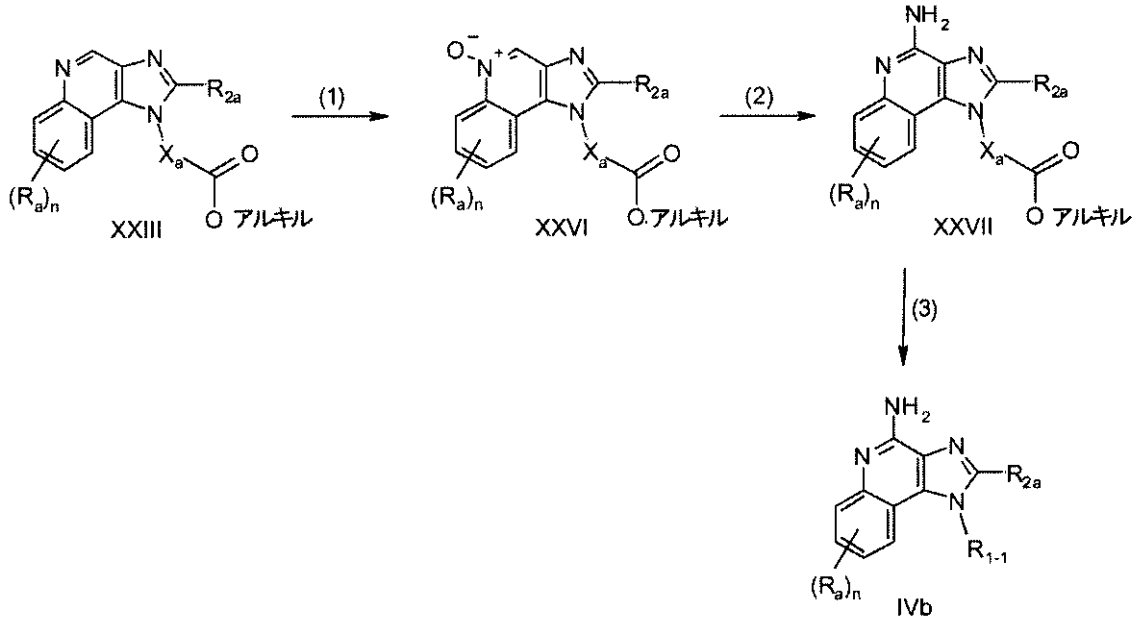


のアミンの存在下で加熱され、式Ｉ、ＩＩ、およびＩＶの亜属である式ＩＶｂのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが提供される。反応は高圧容器内で都合良く実施され、無希釈で、またはＴＨＦなどの適切な溶剤中で実施できる。式ＸＸＶＩＩのエステルを１１０～１４０℃などの高温で酢酸アンモニウムの存在下で加熱して、R_{1-1}が－X_a－Ｃ（Ｏ）－NH_2である式ＩＶｂの化合物を提供できる。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１３３】

反応スキームＩＩ

【化７６】



本発明の化合物は、反応スキームＩＩＩに従って調製でき、式中、ｎは上で定義されたとおりであり、R_dはアルキル、アルコキシ、または－Ｎ（R_9）$_2$であり、R_{2b}およびR_{1-1b}は上で定義されたとおりR_2およびR_{1-1}のサブセットであり当業者が反応の酸性水素付加条件下で還元されやすいと認識する置換基を含まない。これらの影響されやすい基としては、例えばアルケニル、アルキニル、およびアリール基と、ニトロ置換基を持つ基とが挙げられる。

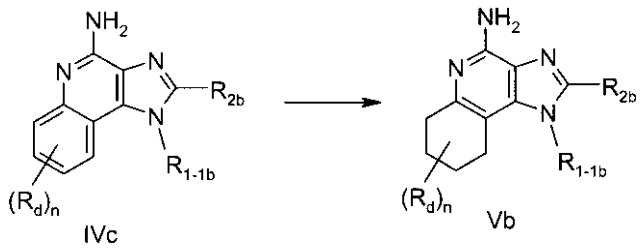
【０１３４】

反応スキームＩＩＩに示されるように、式ＩＶｃの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンは、式Ｉ、ＩＩ、およびＶの亜属である式Ｖｂの６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンに還元できる。反応は酸化白金（ＩＶ）をトリフルオロ酢酸中の式ＩＶｃの化合物の溶液に添加し、反応を水素圧下に入れて、不均一水素付加条件下で都合良く実施される。反応はパール装置上で周囲温度において実施できる。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１３５】

反応スキームＩＩＩ

【化７７】

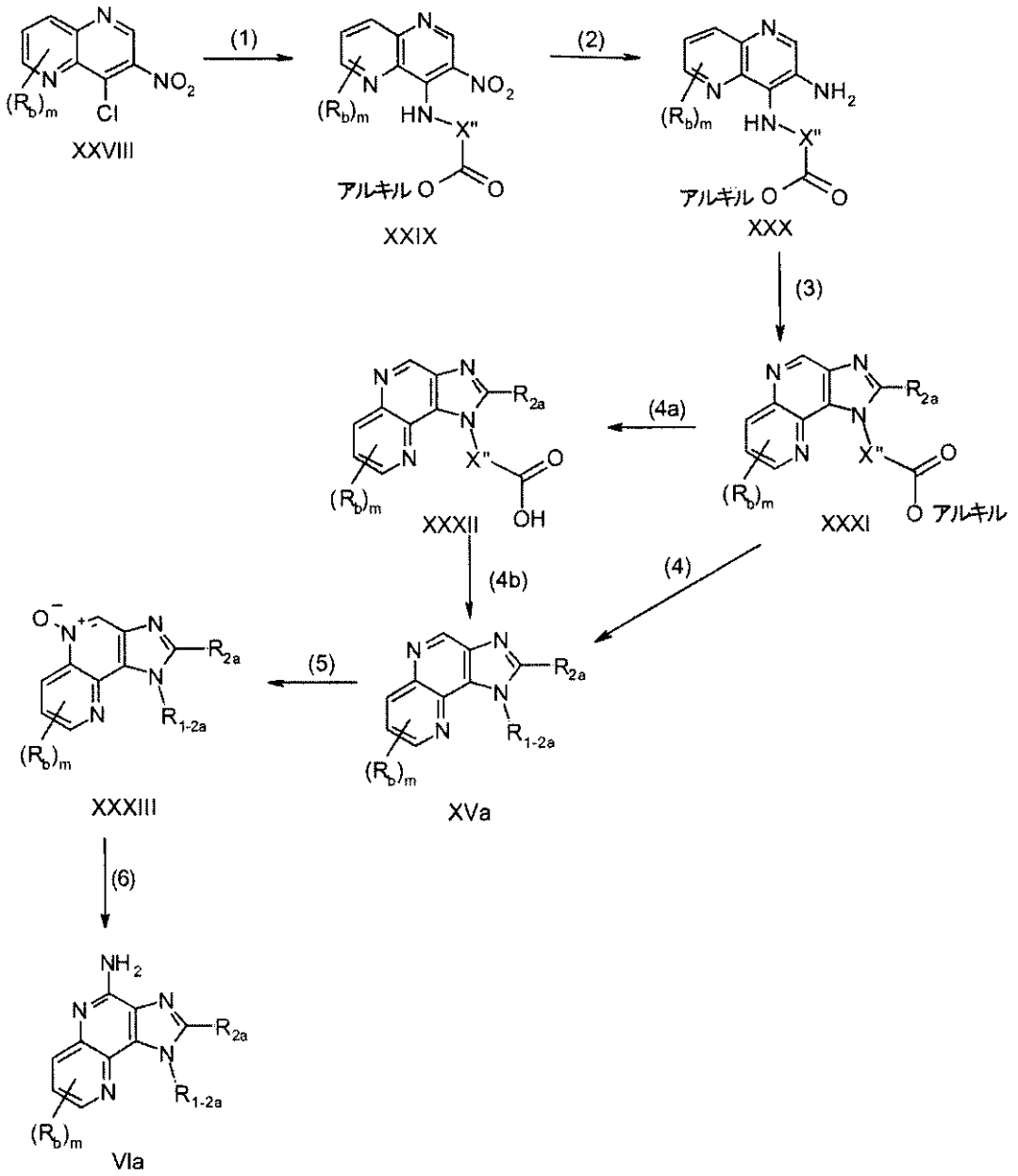


本発明の化合物は反応スキームＩＶに従って調製でき、式中、R_b、X"、R_{2a}およびｍは上で定義されたとおりであり、R_{1-2a}は上で定義されたとおりR_{1-2}のサブセットであり当業者がステップ（５）で酸化されやすいと認識する置換基を含まない。これらの置換基は－Ｓ－およびヘテロアリール基を含む。反応スキームＩＶは、式ＸＸＶＩＩＩの４－クロロ－３－ニトロ［１，５］ナフチリジンから開始する。式ＸＸＶＩＩＩの化合物およびそれらの調製については知られており、例えばゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，１９４，４２５号明細書、およびゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，５１８，２８０号明細書を参照されたい。反応スキームＩＶのステップ（１）～（６）は、反応スキームＩの対応するステップ（１）～（６）で述べられるように実施でき、式Ｉ、ＩＩ、およびＶＩの亜属である式ＶＩａのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンが提供される。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１３６】

反応スキームＩＶ

【化７８】



いくつかの実施態様では、本発明の化合物が反応スキームＶに従って調製され、式中、R_{1-1}、R_2、R_{A1}、R_{B1}、およびX_aは上で定義されたとおりであり、Ｐｈはフェニルである。反応スキームＶのステップ（１）では、式ＸＸＸＩＶの２，４－ジクロロ－３－ニトロピリジンと式H_2N-X_a-C（Ｏ）－Ｏ－アルキルのアミノエステルまたはその塩酸塩とが反応して、式ＸＸＸＶの２－クロロ－３－ニトロピリジンが形成する。反応はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などの不活性溶剤中で、トリエチルアミンなどの塩基存在下で、式H_2N-X_a-C（Ｏ）－Ｏ－アルキル－ＨＣｌのアミノエステルと、式ＸＸＩＶの２，４－ジクロロ－３－ニトロピリジンとを合わせて都合良く実施される。反応は周囲温度で実施でき、生成物は反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。式ＸＸＩＶの多くの２，４－ジクロロ－３－ニトロピリジンが知られており、既知の合成方法を使用して容易に調製できる。（例えばデラリア（Ｄｅｌｌａｒｉａ）らに付与された米国特許第６，５２５，０６４号明細書およびその中で引用された参考文献参照。）

【０１３７】

反応スキームＶのステップ（２）では、式ＸＸＸＶの２－クロロ－３－ニトロピリジンとアルカリ金属アジ化物とが反応して、式ＸＸＸＶＩの８－ニトロテトラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－アミンが提供される。反応は塩化セリウムＩＩＩ、好ましくは塩化セリウムＩＩＩ七水和物の存在下で、アセトニトリル／水、好ましくは９０／１０アセトニトリル／水などの適切な溶剤中で式ＸＸＸＶの化合物と、例えばアジ化ナトリウムなどのアルカリ金属アジ化物とを合わせて実施できる。任意に反応は、例えば還流温度に加熱して実施できる。代案としては、反応はＤＭＦなどの適切な溶剤中で式ＸＸＸＶの化合物と例えばアジ化ナトリウムなどのアルカリ金属アジ化物とを合わせて、例えば任意に塩化アンモニウムの存在下で約５０～６０℃に加熱して実施できる。生成物は反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。

【０１３８】

反応スキームＶのステップ（３）では、式ＸＸＸＶＩの８－ニトロテトラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－アミンが還元されて式ＸＸＸＶＩＩのテトラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７，８－ジアミンが提供される。還元は、例えば炭素上白金または炭素上パラジウムなどの従来の不均一水素付加触媒を使用して、水素付加により実施できる。反応はアセトニトリルまたは酢酸エチルなどの適切な溶剤中において、パール装置上で都合良く実施される。生成物は反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。代案としては、還元は、反応スキームＩのステップ（２）で述べられる単相または二相ナトリウム亜ジチオン酸塩還元を使用して実施できる。

【０１３９】

反応スキームＶのステップ（４）では、式ＸＸＸＶＩＩのテトラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７，８－ジアミンとカルボン酸またはその同等物とが反応して、式ＸＸＸＶＩＩＩの７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンが提供される。反応は反応スキームＩのステップ（３）で述べられるようにして実施でき、生成物は反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。

【０１４０】

反応スキームＶのステップ（５）またはステップ（５ａ）および（５ｂ）では、式ＸＸＸＶＩＩＩの７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンのエステル基がアミドに転換されて、式ＸＶＩのアミド置換７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンが提供される。反応は反応スキームＩのステップ（４）またはステップ（４ａ）および（４ｂ）で述べられるようにして実施でき、生成物は従来の方法によって単離できる。

【０１４１】

反応スキームＶのステップ（６）では、テトラゾロ環が式ＸＶＩの７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンから還元的に除去され、式ＩＩＩのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンまたはその薬学的に許容される塩が提供される。反応は触媒および酸の存在下で、式ＸＶＩの７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンと水素とを反応させて実施できる。水素付加は、酸化白金ＩＶなどの適切な触媒、およびトリフルオロ酢酸などの適切な酸と共に、周囲温度においてパール装置上で都合良く実施できる。生成物またはその医薬として許容される塩は反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。

【０１４２】

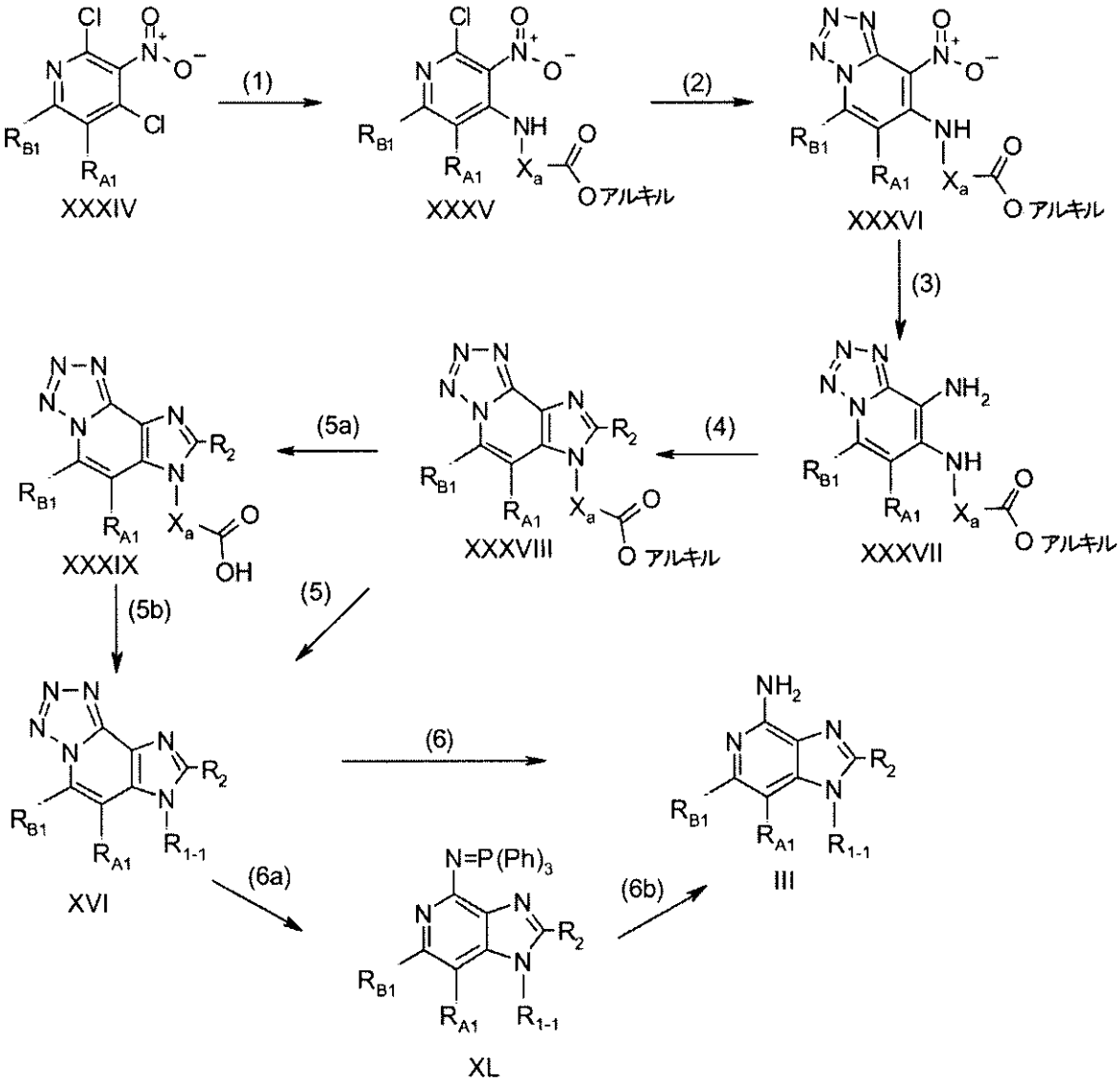
代案としては、ステップ（６ａ）に示されるように、トリフェニルホスフィンとの反応によって、式ＸＬのＮ－トリフェニルホスフィニル中間体を形成して、テトラゾロ環を式ＸＶＩの７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジンから除去できる。トリフェニルホスフィンとの反応は、例えば還流温度などに加熱しながら窒素雰囲気下で、トルエンまたは１，２－ジクロロベンゼンなどの適切な溶剤中で実施できる。反応スキームＶのステップ（６ｂ）では、式ＸＬのＮ－トリフェニルホスフィニル中間体が加水分解されて、式ＩＩＩのアミド置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンが提供される。加水分解は、例えば酸の存在下において低級アルカノール中で加熱する

など、当業者によく知られている一般方法によって実施できる。生成物は式ＩＩＩの化合物、またはその医薬として許容される塩として、反応混合物から従来の方法を使用して単離できる。

【０１４３】

反応スキームＶ

【化７９】



いくつかの実施態様では、本発明のナフチリジンが式ＸＬＩおよびＸＬＩＶのテトラゾロ化合物から反応スキームＶＩおよび反応スキームＶＩＩに従って調製され、式中、R_{1-2}、R_2、R_b、ｍ、およびＸ"は上で定義されたとおりであり、－ＯＴｆはトリフルオロメタンスルホネート基である。式ＸＬＩおよびＸＬＩＶの化合物、およびこれらの化合物の合成経路は既知であり、例えばゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，１９４，４２５号明細書、およびゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，５１８，２８０号明細書を参照されたい。

【０１４４】

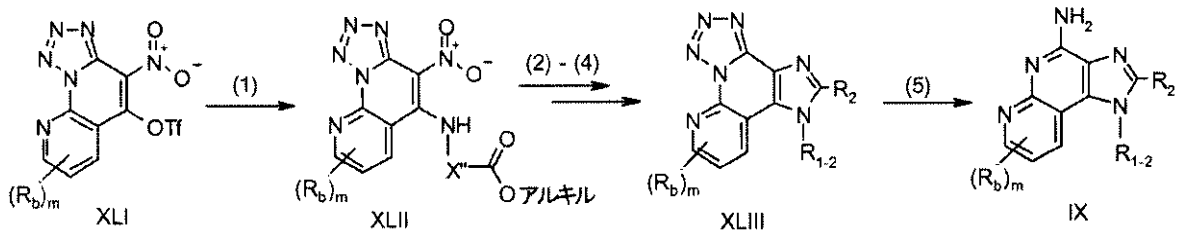
反応スキームＶＩまたはＶＩＩのステップ（１）では、式ＸＬＩまたはＸＬＩＶのテトラゾロナフチリジンと、式$H_2N－Ｘ”－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－$アルキルのアミノエステルまた

はその塩酸塩とが反応して、式ＸＬＩＩまたはＸＬＶの化合物を形成する。反応は、反応スキームＩのステップ（１）で述べられるようにして実施できる。式ＸＬＩＩまたはＸＬＶのエステル置換テトラゾロナフチリジンは、反応スキームＩのステップ（２）、（３）、および（４）または（４ａ）および（４ｂ）の方法に従って、反応スキームＶＩまたはＶＩＩのステップ（２）～（４）で、式ＸＬＩＩＩまたはＸＬＶＩの化合物に転換される。次に式ＸＬＩＩＩまたはＸＬＶＩの化合物のテトラゾロ基が除去されて、式ＩおよびＩＩの亜属である式ＩＸまたはＶＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ナフチリジン－４－アミンが提供さる。テトラゾロ基の除去は、反応スキームＶのステップ（６）またはステップ（６ａ）および（６ｂ）で述べられるようにして、またはゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，１９４，４２５号明細書、およびゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第６，５１８，２８０号明細書で述べられる方法によって実施できる。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１４５】

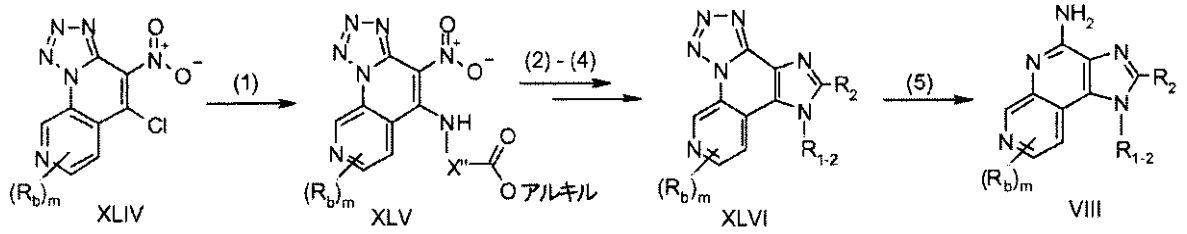
反応スキームＶＩ

【化８０】



反応スキームＶＩＩ

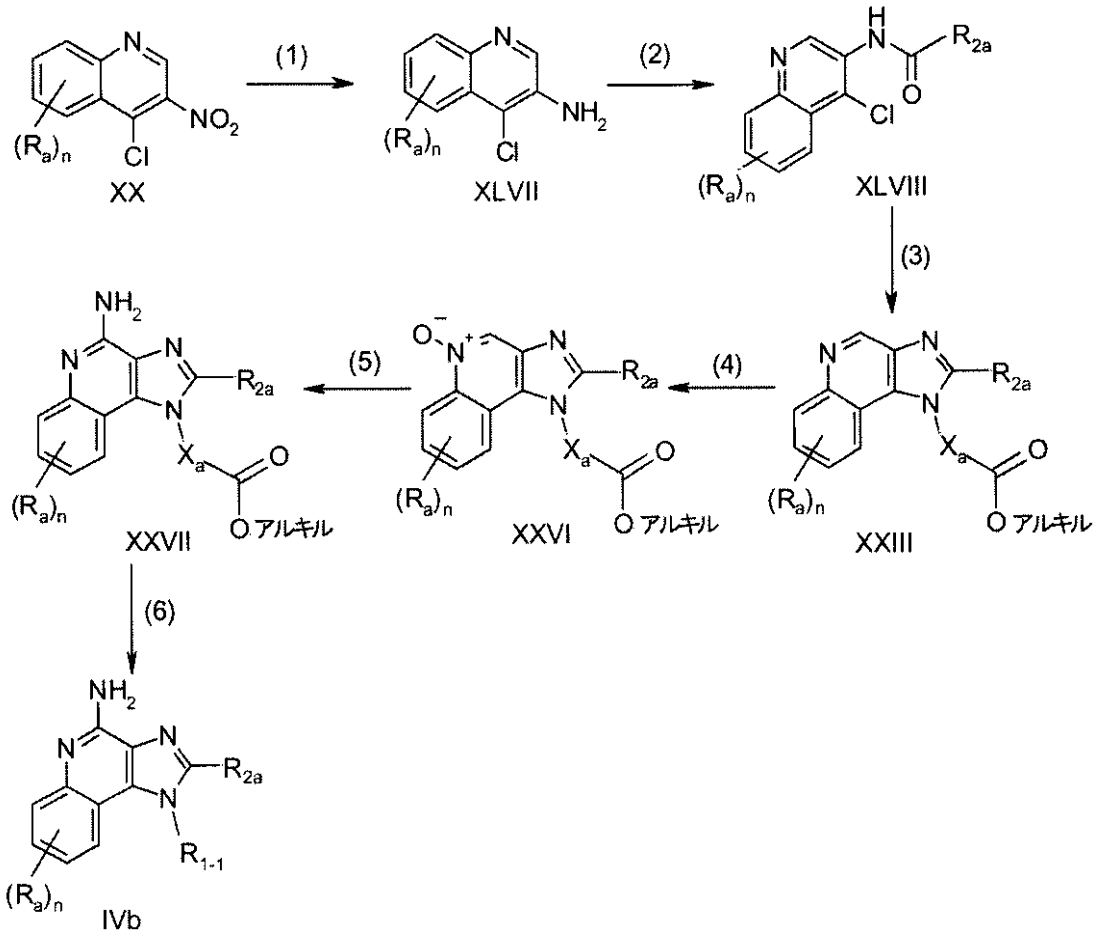
【化８１】



本発明の化合物は反応スキームＶＩＩＩに従って調製でき、式中、R_a、R_{1-1}、R_{2a}、およびｎは上で定義されたとおりである。反応スキームＶＩＩＩのステップ（１）では式ＸＸの４－クロロ－３－ニトロキノリンが還元されて、式ＸＬＶＩＩの３－アミノ－４－クロロキノリンが提供される。還元は反応スキームＩのステップ（２）で述べられる方法を使用して実施でき、式ＸＬＶＩＩの生成物またはその塩は、従来の方法によって単離できる。式ＸＬＶＩＩのいくつかの化合物は既知である。例えば３－アミノ－４－クロロキノリン、３－アミノ－４，５－ジクロロキノリン、および３－アミノ－４，７－ジクロロキノリンが、サリー（Ｓｕｒｒｅｙ）ら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、７３、２４１３～２４１６ページ（１９５１）によって調製されている。式ＸＬＶＩＩの化合物は、従来の方法を使用して上述の還元とそれに続く塩素化によって３－ニトロキノリン－４－オールから調製できる。

【０１４６】
反応スキームＶＩＩＩのステップ（２）では、式ＸＬＶＩＩの３－アミノ－４－クロロキノリンが式R_{2a}Ｃ（Ｏ）ＣｌまたはR_{2a}Ｃ（Ｏ）Ｂｒの酸ハロゲン化物と反応して、式ＸＬＶＩＩＩのＮ－（４－クロロキノリン－３－イル）アミドが提供される。酸ハロゲン化物は、トリエチルアミンなどの塩基存在下で、無水ジクロロメタンなどの適切な溶剤中の式ＸＬＶＩＩの化合物の溶液に都合良く添加される。反応は例えば０℃などの低温、または周囲温度で実施できる。R_{2a}が水素である化合物では、式ＸＬＶＩＩの化合物は例えばジエトキシ酢酸メチルなどのホルミル化剤と反応できる。生成物は従来の方法によって単離できる。
【０１４７】
反応スキームＶＩＩＩのステップ（３）では、式ＸＬＶＩＩＩのＮ－（４－クロロキノリン－３－イル）アミドが式$H_2N-X_a-C(O)-O-$アルキルのアミノエステルまたはその塩酸塩と反応してクロロ基を置換し、得られる中間体が環化して式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを形成する。塩化物置換は、式ＸＬＶＩＩＩの化合物を式$H_2N-X_a-C(O)-O-$アルキルのアミノエステルと合わせて都合良く実施される。反応は混合物を融解するのに必要な温度などの高温において、無希釈で実施してもよい。反応はまた、溶剤の還流温度においてアルコール性溶剤中で実施してもよい。生成物は、それが加熱されて環化して式ＸＸＩＩＩの化合物が提供される前に、従来の技術を使用して単離され任意に精製できる。環化反応は、任意にピリジン塩酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウムなどの触媒の存在下で、トルエンなどの溶剤中で都合良く実施される。環化は溶剤の還流温度などの高温で実施してもよい。式ＸＸＩＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンは、従来の方法を使用して単離できる。このステップにおいてアミノエステルとしてグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて、X_aが$-CH_2-$である化合物を提供することができる。
【０１４８】
反応スキームＶＩＩＩのステップ（４）では、式ＸＸＩＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが式ＸＸＶＩのＮ－酸化物に酸化され、次にそれはステップ（５）でアミノ化され、式ＸＸＶＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが提供される。反応スキームＶＩＩＩのステップ（４）および（５）は、反応スキームＩのステップ（５）および（６）で述べられるようにして実施できる。
【０１４９】
反応スキームＶＩＩＩのステップ（６）では、反応スキームＩＩのステップ（３）で述べられる方法に従って、アミンまたは酢酸アンモニウムの存在下で式ＸＸＶＩＩのエステル置換１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが加熱され、式ＩＶｂの化合物が提供される。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法を使用して単離できる。
【０１５０】
反応スキームＶＩＩＩ

【化８２】



発明の化合物は反応スキームＩＸに従って調製でき、式中、R_{2b}、R_d、およびｍは上で定義されたとおりであり、R_{1-2b}は上で定義されたとおりR_{1-2}のサブセットであり当業者が反応の酸性水素付加条件下で還元されやすいと認識する置換基を含まない。これらの影響されやすい基としては、例えばアルケニル、アルキニル、およびアリール基と、ニトロ置換基を持つ基とが挙げられる。

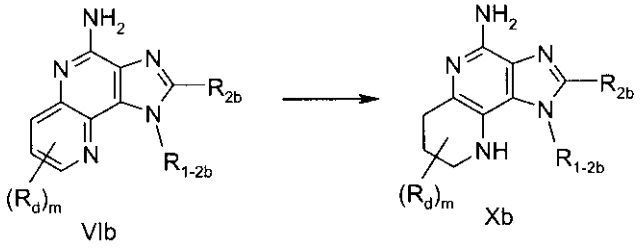
【０１５１】

反応スキームＩＸでは、式ＶＩｂの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンが、式Ｉ、ＩＩ、およびＸの亜属である式Ｘｂの６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンに還元される。反応は反応スキームＩＩＩで述べられる条件を使用して都合良く実施され、生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法によって単離できる。

【０１５２】

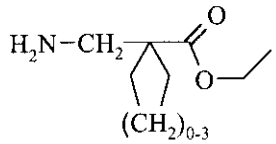
反応スキームＩＸ

【化８３】



X_aまたはX''が環式アルキル基を含有する、式$H_2N-X_a-C(O)-O-$アルキルまたは$H_2N-X''-C(O)-O-$アルキルの化合物を反応スキームＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、またはＶＩＩのステップ（１）、または反応スキームＶＩＩＩのステップ（３）で使用して、本発明のいくつかの化合物を調製できる。これらのアミノエステルは、エチルシアノ酢酸から二段階で容易に調製できる。第１のステップでは、エチルシアノ酢酸をアセトンまたはＤＭＦなどの適切な溶剤中において、炭酸カリウムなどの塩基存在下で、例えば式Ｂｒ－アルキレン－Ｂｒの二臭化物などのアルキルジハロゲン化物と合わせる。反応は周囲温度または高温で実施でき、生成物は従来の方法によって単離できる。例えば１，２－ジブロモエタン、１，３－ジブロモプロパン、１，４－ジブロモブタン、および１，５－ジブロモペンタンをはじめとする、式Ｂｒ－アルキレン－Ｂｒの多数の二臭化物が市販される。次に得られる１－シアノシクロアルカンカルボン酸が、不均一水素付加条件を使用して１－アミノメチルシクロアルカンカルボン酸に還元される。還元は、エタノールなどの適切な溶剤中で触媒性酸化白金（ＩＶ）と共に、例えば濃塩酸などの酸の存在下で都合良く実施される。水素付加はパール装置内で都合良く実施され、生成物は従来の方法によって単離できる。１，２－ジブロモエタン、１，３－ジブロモプロパン、１，４－ジブロモブタン、または１，５－ジブロモペンタンを本法の第１のステップで使用すると、式、

【化８４】



のアミノエステルが得られる。

【０１５３】

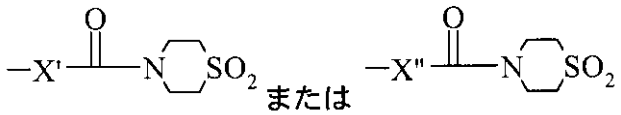
例えば反応スキームＩ、ＩＶ、ＶＩ、またはＶＩＩのステップ（３）、反応スキームＶのステップ（４）、または反応スキームＶＩＩＩのステップ（２）で使用されるカルボン酸またはその同等物が、保護されたヒドロキシまたはアミノ基を含有する場合、合成形質転換は、反応スキームＩ～ＩＸに示す多くの化合物中のR_2位に形成できる。いくつかのこのタイプの酸塩化物は市販され、その他は既知の合成方法によって調製できる。次にこのようにしてR_2位に導入された保護されたヒドロキシまたはアミノ基は、当業者によく知られている多様な方法によって脱保護できる。例えばヒドロキシアルキレニル基は、反応スキームＩのステップ（３）において、例えば塩化メトキシアセチルおよび２－塩化メトキシプロピオニルなどのメトキシ置換カルボン酸の同等物を使用して導入できる、メトキシアルキレニル基の脱メチルによって都合良くR_2位に導入される。脱メチルは、０℃などの周囲温度以下においてジクロロメタンなどの適切な溶剤中で、R_2がメトキシアルキレニル基である化合物を三臭化ホウ素で処理して実施できる。次に得られるヒドロキシ

基をアルデヒドまたはカルボン酸に酸化してもよく、または例えば塩化チオニルを使用してクロロ基、またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物を使用してトリフルオロメタンスルホネート基などの脱離基に転換してもよい。次に得られる脱離基を多様な求核剤によって置換できる。アジ化ナトリウムを求核剤として使用してアジド基を導入でき、次に不均一水素付加条件を使用してそれをアミノ基に還元できる。従来の方法を使用して、R_2位のアミノ基をアミド、スルホンアミド、スルファミド、または尿素に転換できる。クロロまたはトリフルオロメタンスルホネート基などのR_2の脱離基は、炭酸カリウムなどの塩基存在下で、二級アミン、置換フェノール、またはメルカプタンで置換できる。多様な基をR_2位に導入するのに使用されるこれらおよびその他の方法の例については、ゲルスター（Ｇｅｒｓｔｅｒ）に付与された米国特許第５，３８９，６４０号明細書を参照されたい。

【０１５４】

いくつかのさらなる合成の精緻化もまた、反応スキームＩ～ＩＸで調製される化合物中のR_{1-1}またはR_{1-2}基において実施できる。例えば反応スキームＩまたはＩＶのステップ（４）または（４ｂ）で付加される環式アミン基はチオモルホリンであってもよく、それは過剰な酸化剤を使用して、反応スキームＩまたはＩＶのステップ（５）で１，１－ジオキソチオモルホリン基に酸化できる。次に反応スキームＩまたはＩＶのステップ（６）を実施して、R_{1-1}またはR_{1-2}が

【化８５】



である、式ＩＶａまたはＶＩａの化合物を提供してもよい。

【０１５５】

反応スキームＩまたはＩＶのステップ（６）、反応スキームＩＩのステップ（２）、または反応スキームＶＩＩＩのステップ（５）で示されるアミノ化反応は、反応スキームＩのステップ（６）で述べられる方法の代案によって実施できる。反応は式ＸＸＶ、ＸＸＶＩ、またはＸＸＩＩＩの５Ｎ－酸化物をイソシアン酸トリクロロアセチルで処理し、続いて得られる中間体の加水分解によって、それぞれ式ＩＶａ、ＸＸＶＩＩ、またはＶＩａの化合物を提供して実施できる。反応は二段階で都合良く実施され、（ｉ）イソシアン酸トリクロロアセチルをジクロロメタンなどの溶剤中の５Ｎ－酸化物の溶液に添加して周囲温度で撹拌し、分離可能なアミド中間体が提供される。ステップ（ｉｉ）では周囲温度において、メタノール中の中間体溶液をナトリウムメトキシドまたは水酸化アンモニウムなどの塩基で処理する。生成物またはその医薬として許容される塩は、従来の方法を使用して単離できる。

【０１５６】

本発明の化合物は、当業者には明らかな、反応スキームＩ～ＩＸで示される合成経路のバリエーションを使用して調製できる。例えば１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンの調製のための反応スキームＶＩＩＩで示される合成経路を使用して、式ＸＸの４－クロロ－３－ニトロキノリンの代わりに式ＸＸＶＩＩＩの４－クロロ－３－ニトロ［１，５］ナフチリジンから開始して、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンを調製できる。本発明の化合物は、下の実施例で述べられる合成経路を使用して調製できる。

【０１５７】

医薬組成物および生物学的活性

本発明の医薬組成物は、上述のように医薬として許容されるキャリアとの組み合わせで、治療的に有効量の本発明の化合物または塩を含有する。

【０１５８】

「治療的な有効量」および「有効量」と言う用語は、例えばサイトカイン誘導、免疫調節、抗腫瘍活性、および／または抗ウィルス活性などの治療的または予防的な効果を誘導するのに十分な化合物または塩の量を意味する。本発明の医薬組成物で使用される活性化合物または塩の正確な量は、例えば化合物または塩の物理的および化学的性質、キャリアの性質、および意図される投与計画などの当業者に既知の要素次第で変化するが、本発明の組成物は、対象にキロ当たり約１００ナノグラム（ｎｇ／ｋｇ）からキロ当たり約５０ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）、好ましくはキロ当たり約１０マイクログラム（μｇ／ｋｇ）から約５ｍｇ／ｋｇの化合物または塩の用量が提供されるのに十分な活性成分を含有することが期待される。錠剤、トローチ剤、カプセル、非経口調合物、シロップ、クリーム、軟膏、ゲル、煙霧剤調合物、経皮パッチ、経粘膜パッチなどの多様な剤形を使用してもよい。

【０１５９】

本発明の化合物または塩は、治療計画において単一治療薬として投与でき、または本発明の化合物または塩は、互いに組み合わせて、または例えば追加的な免疫応答調節物質、抗ウィルス剤、抗生物質、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドなどをはじめとするその他の活性薬剤との組み合わせで投与されてもよい。

【０１６０】

本発明の化合物または塩は、下に記載する試験に従って実施された実験において、特定のサイトカインの生成を誘導することが示されている。これらの結果は、化合物または塩が、いくつかの異なるやり方で免疫応答を調節できる免疫応答調節物質として有用であることを示唆し、それらを多様な疾患の処置において有用なものにする。

【０１６１】

本発明の化合物または塩の投与によって生成が誘導されるかもしれないサイトカインとしては、概してインターフェロン－α（ＩＦＮ－α）および／または腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）、ならびに特定のインターロイキン（ＩＬ）が挙げられる。本発明の化合物または塩によって生合成が誘導されるかもしれないサイトカインとしては、ＩＦＮ－α、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、およびＩＬ－１２、および多様なその他のサイトカインが挙げられる。いくつかある効果の中でも特に、これらおよびその他のサイトカインはウィルス産生および腫瘍細胞生育を阻害でき、化合物または塩をウィルス性疾患および腫瘍性疾患の処置において有用なものにする。したがって本発明の一態様は、動物においてサイトカイン生合成を誘導する方法を提供する。概して方法は、有効量の本発明の化合物または塩または組成物を動物に投与するステップを含む。サイトカイン生合成誘導のために化合物または塩または組成物が投与される動物は、下で述べられるように、例えばウィルス性疾患または腫瘍性疾患などの疾患を有しても良く、化合物または塩の投与が治療的な処置を提供しても良い。代案としては、化合物または塩の投与が予防的な処置が提供されるように、動物が疾患にかかる前に化合物または塩が動物に投与されてもよい。

【０１６２】

サイトカインの生成を誘導する能力に加えて、本発明の化合物または塩は、生得免疫応答のその他の側面に影響できる。例えばサイトカイン誘導によるかもしれない効果として、ナチュラルキラー細胞活性が刺激されてもよい。化合物または塩はまた、マクロファージを活性化してもよく、それは次に酸化窒素の分泌および追加的なサイトカインの生成を刺激する。さらに化合物または塩は、Ｂ－リンパ球の増殖および分化を引き起こしても良い。

【０１６３】

本発明の化合物または塩はまた、獲得免疫応答に対する効果を有することができる。例えば化合物または塩の投与に際して、Ｔヘルパータイプ１（T_H1）サイトカインＩＦＮ－γの生成が直接誘導されてもよく、Ｔヘルパータイプ２（T_H2）サイトカインＩＬ－４、ＩＬ－５およびＩＬ－１３の生成が阻害されてもよい。

【０１６４】

疾患の予防または治療的処置のためか、生得または獲得免疫をもたらすためかに関わらず、化合物または塩または組成物は、単独でまたは例えばワクチンアジュバントにおける場合のように、１つ以上の活性構成要素との組み合わせで投与されてもよい。その他の構成要素と共に投与される場合、化合物または塩およびその他の構成要素または構成要素は、別々に投与されても、溶液中などで一緒にしかし独立して投与されても、または例えばコロイド懸濁液中などで（ａ）共有結合的に結合する、または（ｂ）非共有結合的に結合するなどして一緒に互いに結合して投与されてもよい。

【０１６５】

ここで同定された化合物または塩が治療として使用されてもよい病状としては、以下が挙げられるが、これに限定されるものではない。

（ａ）例えばアデノウィルス、ヘルペスウィルス（例えばＨＳＶ－Ｉ、ＨＳＶ－ＩＩ、ＣＭＶ、またはＶＺＶ）、ポックスウィルス（例えば痘瘡またはワクシニア、または伝染性軟属腫などのオルトポックスウィルス）、ピコルナウィルス（例えばライノウィルスまたはエンテロウィルス）、オルソミクソウイルス（例えばインフルエンザウィルス）、パラミクソウイルス（例えばパラインフルエンザウィルス、おたふく風邪ウィルス、はしかウィルス、および呼吸器合胞体ウィルス（ＲＳＶ））、コロナウィルス（例えばＳＡＲＳ）、パポバウィルス（例えば生殖器疣、尋常性肬贅、または足底疣贅を引き起こすものなどの乳頭腫ウィルス）、ヘパドナウィルス（例えば肝炎Ｂウィルス）、フラビウイルス（例えば肝炎Ｃウィルスまたはデングウィルス）、またはレトロウィルス（例えばＨＩＶなどのレンチウイルス）による感染に起因する疾患などのウィルス性疾患、

（ｂ）例えばエシェリキア（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ）、エンテロバクター（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ）、サルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）、赤痢菌（Ｓｈｉｇｅｌｌａ）、リステリア（Ｌｉｓｔｅｒｉａ）、アエロバクター（Ａｅｒｏｂａｃｔｅｒ）、ヘリコバクター（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、プロテウス（Ｐｒｏｔｅｕｓ）、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、クラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ）、マイコプラズマ（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ）、肺炎球菌（Ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓ）、ナイセリア（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）、クロストリジウム（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）、バシラス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）、コリネバクテリウム（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、マイコバクテリウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、カンピロバクター（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ）、ビブリオ（Ｖｉｂｒｉｏ）、セラチア（Ｓｅｒｒａｔｉａ）、プロビデンシア（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ）、クロモバクテリウム（Ｃｈｒｏｍｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ブルセラ（Ｂｒｕｃｅｌｌａ）、エルシニア（Ｙｅｒｓｉｎｉａ）、ヘモフィルス（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ）、またはボルデテラ（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ）属の細菌による感染に起因する疾患などの細菌性疾患、

（ｃ）クラミジア、カンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラスマ症、クリプトコックス髄膜炎をはじめとするが、これに限定されるものではない真菌性疾患、またはマラリア、ニューモシスティスカリニ肺炎、レーシュマニア症、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、およびトリパノソーマ感染をはじめとするが、これに限定されるものではない寄生虫疾患などのその他の感染疾患、

（ｄ）上皮内腫瘍形成と、子宮頚部異形成と、光線性角化症と、基底細胞癌と、扁平細胞癌と、腎細胞癌と、カポジ肉腫と、メラノーマと、骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚のＴ－細胞リンパ腫、Ｂ－細胞リンパ腫、および毛様細胞白血病をはじめとするがこれに限定されるものではない白血病と、その他の癌などの腫瘍性疾患、

（ｅ）アトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増加症、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびオーメン症候群などのT_H2－媒介アトピー性疾患、

（ｆ）全身性エリテマトーデス、本態性血小板血症、多発性硬化症、円板状エリテマトーデス、円形脱毛症などの特定の自己免疫疾患、および

（ｇ）例えばケロイド形成およびその他のタイプの瘢痕（例えば慢性創傷をはじめとす

る創傷治癒の増強）の阻害などの創傷修復に関する疾患。

【０１６６】

さらに本発明の化合物または塩は、例えばＢＣＧ、コレラ、ペスト、腸チフス、肝炎Ａ、肝炎Ｂ、肝炎Ｃ、インフルエンザＡ、インフルエンザＢ、パラインフルエンザ、ポリオ、狂犬病、はしか、おたふく風邪、風疹、黄熱病、破傷風、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザｂ、結核、髄膜炎菌性および肺炎球菌ワクチン、アデノウィルス、ＨＩＶ、水痘、サイトメガロウィルス、デング、ネコ白血病、家禽ペスト、ＨＳＶ－１およびＨＳＶ－２、豚コレラ、日本脳炎、呼吸器合胞体ウィルス、ロタウイルス、乳頭腫ウィルス、黄熱病、およびアルツハイマー疾患に関連して、例えば生ウィルス性、細菌性、または寄生虫性免疫原と、不活性化ウィルス性、腫瘍由来、原生動物性、生物体由来、真菌性、または細菌性免疫原、類毒素と、毒素と、自己抗原と、多糖類と、タンパク質と、糖タンパク質と、ペプチドと、細胞ワクチンと、ＤＮＡワクチンと、自家性ワクチンと、リコンビナントタンパク質などに対する体液性および／または細胞媒介免疫応答のいずれかを生じさせるあらゆる物質との組み合わせで使用するためのワクチンアジュバントとして有用かもしれない。

【０１６７】

本発明の化合物または塩は、免疫機能が損なわれている個体において特に役立つかもしれない。例えば化合物または塩は、例えば移植患者、癌患者、およびＨＩＶ患者において、細胞媒介免疫の抑制後に生じる日和見感染および腫瘍を処置するために使用されてもよい。

【０１６８】

したがって例えば動物に対して治療的に有効量の本発明の化合物または塩を投与することで、それを必要とする（疾患がある）動物において、ウィルス性疾患または腫瘍性疾患などの上記の１つ以上の疾患または数タイプの疾患を処置しても良い。

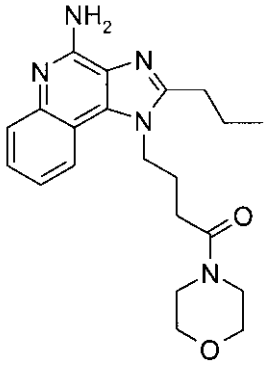
【０１６９】

サイトカイン生合成を誘導するのに効果的な化合物または塩の量は、単球、マクロファージ、樹状細胞、およびＢ－細胞などの１つ以上の細胞タイプに、例えばこのようなサイトカインのバックグラウンドレベルに比べて増大された（誘導された）ＩＦＮ－α、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－１０およびＩＬ－１２などの１つ以上のサイトカインの量を生成させるのに十分な量である。正確な量は技術分野で既知の要素次第で変化するが、約１００ｎｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの用量であることが期待される。本発明はまた、動物に有効量の本発明の化合物または塩または組成物を投与するステップを含む、動物においてウィルス性感染を処置する方法、および動物において腫瘍性疾患を処置する方法も提供する。ウィルス性感染を処置または阻害するのに効果的な量は、未処置の対照動物と比較して、ウィルス性病変、ウィルス負荷、ウィルス生成速度、および死亡率などの１つ以上のウィルス性感染発現の低下を引き起こす量である。このような処置に効果的である正確な量は技術分野で既知の要素次第で変化するが、約１００ｎｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの用量であることが期待される。腫瘍性病状を処置するのに効果的な化合物または塩の量は、腫瘍サイズまたは腫瘍病巣数の低下を引き起こす量である。この場合も正確な量は技術分野で既知の要素次第で変化するが、約１００ｎｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの用量であることが期待される。

【０１７０】

ここで具体的に述べられる調合物および用途に加えて、本発明の化合物に適したその他の調合物、用途、および投与装置については、例えば国際特許出願公開第ＷＯ　０３／０７７９４４号および国際特許出願公開第ＷＯ　０２／０３６５９２号、米国特許第６，２４５，７７６号明細書、および米国出願公開公報第２００３／０１３９３６４号、米国出願公開公報第２００３／１８５８３５号、米国出願公開公報第２００４／０２５８６９８号、米国出願公開公報第２００４／０２６５３５１号、米国出願公開公報第２００４／０

７６６３３号、および米国出願公開公報第２００５／０００９８５８号で述べられる。
【実施例】
【０１７１】
以下の実施例によって本発明の目的および利点をさらに例証するが、これらの実施例で述べる特定の物質およびその量、ならびにその他の条件および詳細は、本発明を不当に制限するものではない。
【０１７２】
実施例１
１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン
【化８６】



パートＡ
エタノール（５００ｍＬ）を０℃に冷却し、塩化チオニル（８５ｍＬ、１．２ｍｏｌ）を撹拌しながら滴下して添加した。反応を０℃で１時間撹拌し、次に固体４－アミノ酪酸（１００ｇ、０．９７ｍｏｌ）を添加した。１０分間の撹拌後、反応が周囲温度に暖まるまで放置して２時間撹拌した。次に反応を周囲温度で一晩放置した。エタノールを減圧下で除去し、固形残留物を酢酸エチルに溶解した。１時間後、溶液を０℃に冷却して沈殿物を形成した。沈殿物を濾過して単離してジエチルエーテル（３００ｍＬ）で洗浄し、１２６．６ｇの４－アミノ酪酸エチル塩酸塩が白色固体として提供された。濾液中に沈殿物が形成し、濾過して単離し、１９．１ｇの４－アミノ酪酸エチル塩酸塩が白色固体として提供された。
【０１７３】
パートＢ
テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）およびクロロホルム（２５０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（４９．６ｇ、２３８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（５０．０ｍＬ、３５８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（４０ｇ、２９０ｍｍｏｌ）を添加した。４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（４３．８ｇ、２６２ｍｍｏｌ）を５分間かけて小分けして添加し、その間氷浴を使用して反応を冷却した。反応を冷却しながら３０分間撹拌し、周囲温度に暖まるまで放置して一晩撹拌した。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）による分析は４－クロロ－３－ニトロキノリンの存在を示唆した。追加的な４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（８．０ｇ、４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応を周囲温度で１時間撹拌し、次に加熱して２時間還流した。追加的なトリエチルアミン（２０ｍＬ）を添加し、反応を加熱して１時間還流し、周囲温度に冷却して水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、６３．８ｇの４－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）酪酸エチルが黄色固体として提供された。
【０１７４】
パートＣ

４－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）酪酸エチル（２０．０ｇ、６５．９ｍｍｏｌ）、１０％炭素上のパラジウム（０．５０ｇ）、およびエタノール（２５０ｍＬ）の混合物をパール容器に入れ、反応を水素圧下（４３ｐｓｉ、３．０×10^5Ｐａ）に３．５時間入れた。反応中に圧力を３１ｐｓｉ（２．１×10^5Ｐａ）に低下させた。反応混合物をセライト濾材の層を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。

【０１７５】

パートＤ

オルト酪酸トリメチル（１０．４ｇ、７０．２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）をトルエン（３５０ｍＬ）中のパートＣからの材料の溶液に添加し、留出物を周期的に除去しながらディーン・スターク・トラップ下で反応を加熱して３時間還流した。トルエンを減圧下で除去し、残留物を７０：３０ヘキサン：酢酸エチル（７５ｍＬ）と共に撹拌した。追加的なヘキサン（５０ｍＬ）を添加して、沈殿物が形成された。上清液体をデカントして除去し６．７５ｇの褐色固体を得て、それを別の試行からの２０．８ｇの材料と混合した。粗製生成物を次にカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）、１４．２ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチルが放置すると結晶化する油として提供された。

【０１７６】

パートＥ

周囲温度で、ジクロロメタン（７５ｍＬ）中のモルホリン（２．７ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ溶液として入手できる、１５．５ｍＬ、３１．０ｍｍｏｌ）を撹拌しながら滴下して添加した。２０分後、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチル（５．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。次に反応を加熱して３日間還流した。高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）による分析は出発原料の存在を示唆し、追加的なモルホリン（０．２ｍＬ）が添加された。反応を３時間加熱して還流し、次に３日間にわたり室温に放置した。塩酸（４ｍＬの１０％）、続いて飽和水性炭酸水素ナトリウム（８ｍＬ）を緩慢に添加した。有機層をデカントして反応中に形成された固体から除去した。固体をジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を５％水性水酸化ナトリウム（３５ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（３５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、淡黄色固体が提供された。

【０１７７】

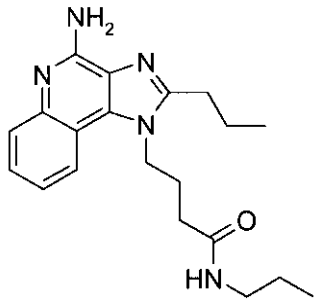
パートＦ

３－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）（純度７７％の材料として入手できる、８．５ｇ、３８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）中のパートＥからの材料の溶液に２分間かけて小分けして添加し、反応を周囲温度で４５分間撹拌し、次に５％水性水酸化ナトリウム（２×３５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）で洗浄した。次に濃水酸化アンモニウム（１００ｍＬの２９％）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．９ｇ、２６ｍｍｏｌ）を激しく撹拌しながら逐次添加し、反応を３０分間撹拌した。水性層を分離し、ジクロロメタン（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を５％水酸化ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル（１５ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から２回再結晶化して、０．９６ｇの淡いオレンジ色の固体が提供された。一部を真空オーブン中で一晩乾燥させ、１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンが、ｍｐ２００～２０２℃の淡黄色針状晶として提供された。

$C_{21}H_{27}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６６．１２；Ｈ、７．１３；Ｎ、１８．３６．発見値Ｃ、６５．８６；Ｈ、７．３９；Ｎ、１８．２１．

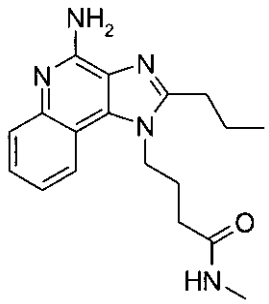
【０１７８】

実施例２
４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルブタンアミド
【化８７】



パートＡ
ジクロロメタン（７５ｍＬ）中のｎ－プロピルアミン（３．０ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ溶液として入手できる、１８ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）を３分間かけて撹拌しながら滴下して添加した。反応を０℃で１時間、周囲温度で３０分間撹拌した。ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチル（５．８０ｇ、１７．８ｍｍｏｌ、実施例１のパートＡ～Ｄで述べられるようにして調製された）の溶液を添加し、次に反応を加熱して３日間還流した。実施例１のパートＥで述べられるワークアップ手順に従って、Ｎ－プロピル－４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミドが褐色油として提供された。
【０１７９】
パートＢ
実施例１のパートＦで述べられる方法に従って、Ｎ－プロピル－４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミド（５．６ｇ、１５ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（８．５ｇ、３８ｍｍｏｌ）、濃水酸化アンモニウム（１００ｍＬ）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．９ｇ、２６ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を熱トルエン（２５ｍＬ）およびジクロロメタンに溶解した。沈殿物が緩慢に形成され、濾過して単離し、トルエン（１５ｍＬ）で洗浄した。固体を４：１メタノール：水（２５ｍＬ）から２回再結晶化して、木炭（１ｇ）存在下で結晶をクロロホルム中で加熱して還流した。混合物をセライト濾材の層を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をメタノール：水から２回、およびトルエン（１５ｍＬ）から２回再結晶化し、真空オーブン内で一晩乾燥させ、０．７４ｇの４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルブタンアミドが、ｍｐ１６１～１６３℃の灰色固体として提供された。
$C_{20}H_{27}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６７．９６；Ｈ、７．７０；Ｎ、１９．８１．発見値Ｃ、６７．６４；Ｈ、７．９２；Ｎ、１９．８３．
【０１８０】
実施例３
４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルブタンアミド

【化８８】



パートＡ

クロロホルム（４００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（７５．０ｇ、０．３６０ｍｏｌ）の懸濁液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（７５ｍＬ、０．５４ｍｏｌ）を添加した。実施例１のパートＡで述べられるようにして調製した４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（６６．０ｇ、０．３９０ｍｏｌ）を５分間かけて小分けして添加した。反応を０℃で１時間撹拌し、周囲温度に暖まるまで放置して一晩撹拌した。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）による分析は、４－クロロ－３－ニトロキノリンの存在を示唆した。追加的なトリエチルアミン（１５ｍＬ）を添加し、反応を１時間撹拌した。追加的な４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（１０．０ｇ）を添加し、反応を加熱して５時間還流した。追加的なトリエチルアミン（２２ｍＬ）を添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌し、加熱して１時間還流した。ＴＬＣによる分析は反応が完結したことを示唆した。反応を周囲温度に冷却して水（５×４００ｍＬ）で洗浄し、得られた溶液をパートＢで使用した。

【０１８１】

パートＢ

クロロホルムをパートＡからの材料に添加して、７５０ｍＬの容量が提供された。水（６００ｍＬ）、炭酸カリウム（８０ｇ、０．６ｍｏｌ）、および１，１’－ジ－ｎ－オクチル－４，４’－ビピリジニウムジブロミド（０．５０ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を添加した。次にヒドロ亜硫酸ナトリウム（８５％純度材料として入手できる、１２０ｇ、０．６８ｍｏｌ）を１時間かけて小分けして添加し、反応周囲温度で３日間撹拌した。ＨＰＬＣ分析は、反応が完結していないことを立証した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（２０ｇ）、炭酸カリウム（２０ｇ）、および１，１’－ジ－ｎ－オクチル－４，４’－ビピリジニウムジブロミド（０．２５ｇ）を添加し、反応を３時間撹拌した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（２０ｇ）、炭酸カリウム（２０ｇ）、および水（２００ｍＬ）を添加して反応を一晩撹拌した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５ｇ）および炭酸カリウム（５ｇ）を添加し、反応を３時間撹拌した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５ｇ）を添加し、反応を２時間撹拌した。ＴＬＣによる分析は反応が完結したことを示唆した。有機層を分離して水（５×２００ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ減圧下で濃縮して、９７．４ｇの４－［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］ブタン酸エチルが暗色油として提供された。

【０１８２】

パートＣ

トルエン（７００ｍＬ）中の４－［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］ブタン酸エチル（７２．０ｇ、２６３ｍｍｏｌ）の溶液を加熱して１０分間還流し、次に少し冷却した。オルト酪酸トリメチル（４２ｇ、２８０ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を添加し、留出物を周期的に除去しながら、ディーン・スターク・トラップ下で反応を加熱して２時間還流した。次に反応を周囲温度で一晩撹拌した。木炭（５ｇ）を添加し、得られた混合物を加熱して３時間還流し、次

にセライト濾材の層を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、放置すると結晶化する油が提供された。固体を熱メタノール（１２５ｍＬ）に溶解し、水（５０ｍＬ）を添加した。１時間後、混合物を氷浴中で冷却し沈殿物が形成した。沈殿物を濾過して単離し、ジクロロメタンに溶解した。水の層が存在し除去された。残留溶液を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、５３．２ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチルが提供された。

【０１８３】

パートＤ

４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチル（２．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、およびメチルアミン（４０％水溶液として入手できる、４ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）の混合物を高圧容器内に密封し７０℃で一晩加熱した。ＴＬＣによる分析は出発原料の存在を示唆し、反応を密封して８０℃で９時間加熱した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を５％水性水酸化ナトリウム（２×２５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、て、１．８３ｇのＮ－メチル－４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミドが提供された。

【０１８４】

パートＥ

ｍＣＰＢＡ（３．３ｇ、１５ｍｍｏｌ）をクロロホルム（７５ｍＬ）中のＮ－メチル－４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミド（１．８３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で１．５時間撹拌した。次に濃水酸化アンモニウム（７５ｍＬの２９％）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を撹拌しながら逐次添加し、反応を４５分間撹拌した。水性層を分離しクロロホルム（１×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を５％水酸化ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物をトルエン（２０ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）の混合物から再結晶化し、次に５：１メタノール：水（１８ｍＬ）から３回再結晶化し、真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させた。再結晶化中に生成物を別の試行からの材料と混合し、０．７２０ｇの４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルブタンアミドがｍｐ１７７～１７９℃の黄褐色固体として提供された。

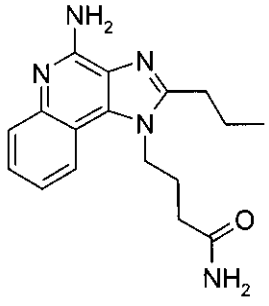
$C_{18}H_{23}N_5O \cdot 0.19H_2O$の分析計算値：Ｃ、６５．７５；Ｈ、７．１７；Ｎ、２１．３０．発見値Ｃ、６５．９１；Ｈ、７．３５；Ｎ、２１．３２．

【０１８５】

実施例４

４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミド

【化８９】



パートＡ

トルエン（５００ｍＬ）中の４－［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］ブタン酸エチル（４９．７ｇ、１８２ｍｍｏｌ、実施例３のパートＡおよびＢで述べられるようにして調製された）の溶液を加熱して１０分間還流し、次に少し冷却した。オルト酪酸トリメチル（２９．０ｇ、１９７ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．７０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加し、留出物を周期的に除去しながら、ディーン・スターク・トラップ下で反応を加熱して１．５時間還流した。反応を周囲温度に一晩放置した。トルエンを減圧下で除去し、クロロホルム（５００ｍＬ）および木炭（４ｇ）を逐次添加した。得られた混合物を加熱して１時間還流し、次にセライト濾材の層を通して濾過した。濾液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮して、４９．４ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチルが暗色油として提供された。

【０１８６】

パートＢ

濃水酸化アンモニウム（８．０ｍＬの２９％）を２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ブタン酸エチル（５．１ｇ、１６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を密封した高圧容器内で一晩８０℃で加熱した。液体クロマトグラフィー／質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）による分析は、反応が不完全であることを示唆した。溶剤を窒素流下で蒸発させ、酢酸アンモニウム（１０ｇ）を添加した。容器を密封し１３５℃で一晩加熱した。反応を周囲温度に冷却させ水（５０ｍＬ）を添加した。混合物を濾過して濾液を飽和水性重炭酸ナトリウム（２５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、２．９５ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミドが淡褐色固体として提供された。

【０１８７】

パートＣ

実施例３のパートＥで述べられる方法に従って、４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミド（２．９０ｇ、９．７８ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．５ｇ、２５ｍｍｏｌ）、濃水酸化アンモニウム（１００ｍＬの２９％）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．８０ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）で処理した。反応溶液を炭酸カリウムで乾燥させた後、それをデカントして木炭（２ｇ）を添加した。混合物を加熱して２時間還流し、セライト濾材の層を通して濾過し減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で粗製固体を精製し（９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）、別の試行からの材料と合わせた。固体を５：１トルエン：メタノール（１８ｍＬ）から再結晶化して真空オーブン内で一晩乾燥させ、エタノール：水から再結晶化して真空オーブン内で一晩乾燥させ、４－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブタンアミドが、ｍｐ２４９～２５１℃の黄褐色固体として提供された。

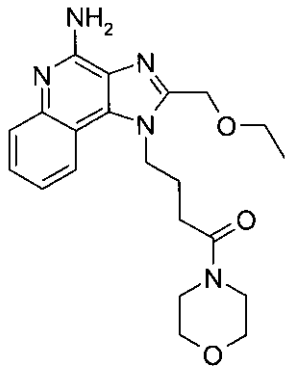
$C_{17}H_{21}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６５．５７；Ｈ、６．８０；Ｎ、２２．４９．発見値Ｃ、６５．２４；Ｈ、６．７９；Ｎ、２２．１６．

【０１８８】

実施例５

２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化９０】



パートＡ

クロロホルム（２５０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（４０．０ｇ、０．１９２ｍｏｌ）の懸濁液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（７５ｍＬ、０．５４ｍｏｌ）を添加した。実施例１のパートＡで述べられるようにして調製された４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（３５．０ｇ、０．２１０ｍｏｌ）を２分間かけて小分けして添加した。反応を０℃で１５分間撹拌し、周囲温度に暖まるまで放置し、一晩撹拌した。反応を加熱して１５分間還流し、次にクロロホルム（２００ｍＬ）を添加した。得られた溶液を水（５×１５０ｍＬ）で洗浄し、次にパートＢで使用した。

【０１８９】

パートＢ

水（４００ｍＬ）、炭酸カリウム（１０５ｇ、０．７６０ｍｏｌ）、エチルビオロゲンジブロミド（０．５０ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、およびヒドロ亜硫酸ナトリウム（１１５ｇ、０．６６０ｍｏｌ）をパートＡからの溶液に逐次添加した。反応を周囲温度で３日間撹拌した。有機層を分離して水（３×２００ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させて減圧下で濃縮し、４８．４ｇの４－［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］ブタン酸エチルがオレンジ色の油として提供された。

【０１９０】

パートＣ

ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の４－［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］ブタン酸エチル（１１．８ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の塩化エトキシアセチル（６．６１ｇ、５４．０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。反応を３０分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。トリエチルアミン（１６．７ｇ、１６５ｍｍｏｌ）およびエタノール（１５０ｍＬ）を添加し、得られた溶液加熱して４時間還流した。溶剤を減圧下で除去した。ジクロロメタン（７５ｍＬ）を添加し、得られた溶液を水（３×７５ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）で逐次洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮して、１２．５ｇの４－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ブタン酸エチルが暗色油として提供された。

【０１９１】

パートＤ

４－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ブタン酸エチル（６．２５ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１６．０ｇ、１８４ｍｍｏｌ）を高圧容器内に密封し、１３０℃で一晩加熱した。ＴＬＣによる分析は反応が不完全であることを示唆した。ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（１００ｍｇ）を添加し、反応を１０５℃で３日間１２５℃で１日間加熱した。溶液を冷却させて次に水中（１００ｍＬ）に注いだ。得られた溶液をジクロロメタン（３×７５ｍＬ）で抽出し、合わせ

た抽出物を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（５０ｍＬ）およびヘキサン（２００ｍＬ）と混合して超音波処理した。溶剤をデカントして除去し、６．９ｇの２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを油として得た。

【０１９２】

パートＥ

実施例３のパートＥで述べられる方法の変法に従って、２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（６．９ｇ、１８ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（７．９ｇ、３５ｍｍｏｌ）、濃水酸化アンモニウム（５０ｍＬの２９％）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（６．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）で処理した。ｍＣＰＢＡ添加を０℃で実施し、反応をジクロロメタン（１５０ｍＬ）中で実施した。粗製生成物を２：１酢酸エチル：ヘキサン（１５ｍＬ）で完全に粉砕し、得られた固体を濾過して単離し、３０：７０の酢酸エチル：ヘキサンで洗浄し、メタノール：水から２回再結晶化して、真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ２０１～２０３℃の黄色結晶として提供された。

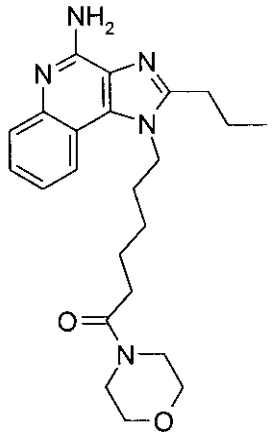
$C_{21}H_{27}N_5O_3$の分析計算値：Ｃ、６３．４６；Ｈ、６．８５；Ｎ、１７．６２．発見値Ｃ、６３．２４；Ｈ、６．８４；Ｎ、１７．５４．

【０１９３】

実施例６

１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化９１】



パートＡ

無水エタノール（４００ｍＬ）を－７８℃に冷却し、塩化チオニル（６３．３４ｍＬ、８６８．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応を－７８℃で１時間撹拌し、次に固形６－アミノカプロン酸（１００．０ｇ、７２３．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応が緩慢に周囲温度に暖まるまで放置し、一晩撹拌して次に減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル：ジエチルエーテルから再結晶化し、１３７ｇの６－アミノカプロン酸エチル塩酸塩が白色固体として提供された。

【０１９４】

パートＢ

炭酸カリウム（６．６２ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１６．７ｍＬ、０．１２０ｍｏｌ）をクロロホルム（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（１０．０ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）の溶液に撹拌しながら逐次添加した。１５分後、

６－アミノカプロン酸エチル塩酸塩（１１．２３ｇ、５７．５２ｍｍｏｌ）を緩慢に添加して反応を２時間撹拌し、水（２００ｍＬ）、飽和水性重炭酸ナトリウム、および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、精製なしにパートＣで使用した。

【０１９５】

パートＣ

実施例１のパートＣで述べられる方法に従ってパートＢからの材料を水素付加して、１５．０ｇの６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチルが提供された。

【０１９６】

パートＤ

オルト酪酸トリメチル（１５．０ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）をトルエン（４００ｍＬ）中の６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチル（１５．０ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、留出物を周期的に除去しながら、ディーン・スターク・トラップ下で反応を加熱して４．５時間還流した。反応を周囲温度に冷却させ、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチルが提供され、それを精製なしに使用した。

【０１９７】

パートＥ

水（５０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（４．３５ｇ、１０９ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール（１００ｍＬ）中のパートＤからの材料の溶液に添加し、反応を周囲温度で３時間撹拌した。追加的な水酸化ナトリウム（２．２ｇ、５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに１時間撹拌して、次に減圧下で濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）で希釈して１０％塩酸の添加によってｐＨ５に調節した。混合物をクロロホルムで３回抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、１２．４ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸が提供された。

【０１９８】

パートＦ

無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸（３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。塩化オキサリル（１．４４ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）を１５分間かけて滴下して添加した。得られた溶液を周囲温度に暖まるまで放置して１時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、モルホリン（２．４１ｍＬ、２７．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応を一晩撹拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、３．６ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０１９９】

パートＧ

窒素雰囲気下で、クロロホルム（１００ｍＬ）中の１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（３．６ｇ、９．１ｍｍｏｌ）の溶液をｍＣＰＢＡ（６．２９ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）で処理した。反応を２時間撹拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（３×）および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過した。濃水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．６０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を濾液に逐次添加した。反応を激しく２時間撹拌し、次に有機層を分離して飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５のジクロロメタン：メ

タノールで溶出）、続いて酢酸エチル：ヘキサンから再結晶化して、０．８４ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１４９～１５１℃の褐色針状晶として提供された。

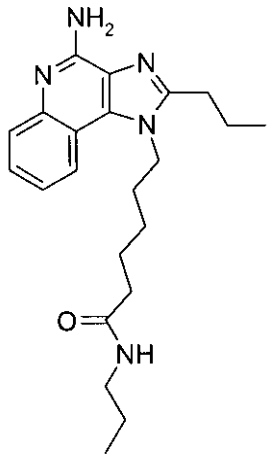
$C_{23}H_{31}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６７．４６；Ｈ、７．６３；Ｎ、１７．１２．発見値Ｃ、６７．２８；Ｈ、７．５６；Ｎ、１６．７５．

【０２００】

実施例７

６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミド

【化９２】



パートＡ

実施例６のパートＦで述べられる方法に従って、６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸（３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ、実施例６のパートＡ～Ｅで調製された）を塩化オキサリル（１．４５ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）およびｎ－プロピルアミン（２．２７ｍＬ、２７．６ｍｍｏｌ）で処理して、３．４ｇのＮ－プロピル－６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミドが提供された。ｎ－プロピルアミンの添加前に、酸塩化物溶液を０℃に冷却した。

【０２０１】

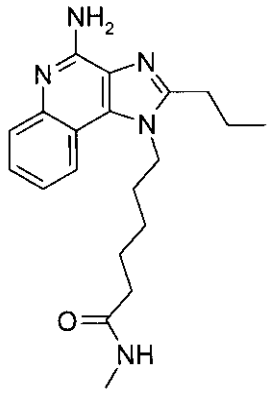
パートＢ

ｍＣＰＢＡ（６．４ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）をクロロホルム（７５ｍＬ）中のパートＡからの材料の溶液に添加した。反応を２時間撹拌して飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×）および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過した。濃水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）を濾液に添加した。塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．６５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）の添加前に、混合物を１０分間撹拌した。反応を激しく２時間撹拌し、次に有機層を分離して１０％水酸化ナトリウム（２×）および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９７：３から９５：５への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）、続いてメタノール：水から再結晶化して、０．４５ｇの６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミドがｍｐ１３９～１４１℃の褐色針状晶として提供された。

$C_{22}H_{31}N_5O \cdot 0.44H_2O$の分析計算値：Ｃ、６７．８５；Ｈ、８．２５；Ｎ、１７．９８．発見値Ｃ、６７．８０；Ｈ、８．２２；Ｎ、１７．８２．

【０２０２】

実施例８
６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルヘキサンアミド
【化９３】



パートＡ
水（２００ｍＬ）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム（７３．５５ｇ、４２２．４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（６５．９ｇ、４７６ｍｍｏｌ）の溶液を１５分間撹拌した。６－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチル（４０．０ｇ、１２１ｍｍｏｌ、実施例６のパートＡおよびＢで述べられるようにして調製された）、１，１’－ジ－ｎ－オクチル－４，４’－ビピリジニウムジブロミド（０．６５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（２００ｍＬ）、および水（４０ｍＬ）の混合物を５分間かけて添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加して有機層を分離し、水（３×１５０ｍＬ）で洗浄して炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、２５．１５ｇの６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチルが提供された。生成物を別の試行からの材料と混合した。
【０２０３】
パートＢ
ディーン・スターク・トラップ下で、トルエン（５００ｍＬ）中の６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチル（４４．０ｇ、１４６ｍｍｏｌ）の溶液を加熱して１．５時間還流し、次に周囲温度に冷却させた。オルト酪酸トリメチル（２９．２ｍＬ、１８２．５ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．３００ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を逐次添加し、反応を加熱して３時間還流し、周囲温度に冷却させ減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９７：３のジクロロメタン：メタノールで溶出）、３８ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチルが提供された。
【０２０４】
パートＣ
実施例３のパートＤで述べられる方法を使用して、６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチル（５．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）をメチルアミン（８ｍＬの４０％溶液）で処理した。７０℃で一晩撹拌した後、反応が完結した。ワークアップ手順に続いて、３．４２ｇのＮ－メチル－６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミドが得られた。
【０２０５】
パートＤ

ｍＣＰＢＡ（５．０ｇ、２９．０３ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中のＮ－メチル－６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミド（３．４２ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応を周囲温度で２時間撹拌し、次に１０％水性水酸化ナトリウムで洗浄した。酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．３９ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を逐次添加し、反応を激しく２時間撹拌した。有機層を分離して、１０％水酸化ナトリウム、飽和水性重炭酸ナトリウム、および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）、続いてメタノール：水から再結晶化して、１．０５５ｇの６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルヘキサンアミドがｍｐ１５８～１５９℃のベージュの針状晶として提供された。

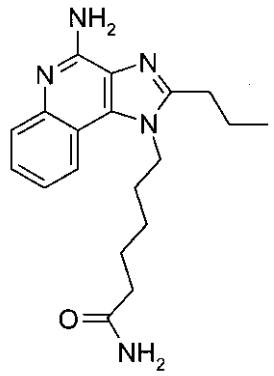
$C_{20}H_{27}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６７．９６；Ｈ、７．７０；Ｎ、１９．８１．発見値Ｃ、６７．６５；Ｈ、７．４５；Ｎ、１９．７４．

【０２０６】

実施例９

６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミド

【化９４】



パートＡ

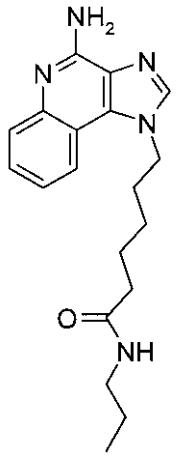
実施例６のパートＤで述べられる方法の変法に従って、トルエン（４００ｍＬ）中の６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチル（２５．１５ｇ、８３．４ｍｍｏｌ、実施例８のパートＡで調製された）の溶液をオルト酪酸トリメチル（１５．４ｍＬ、９６．２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）で処理した。５時間後、反応は完結せず周囲温度に一晩冷却させた。追加的なｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）およびオルト酪酸トリメチル（２．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応を加熱して２時間還流し、次にワークアップ手順を施して、２５．０ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチルが提供された。

【０２０７】

パートＢ

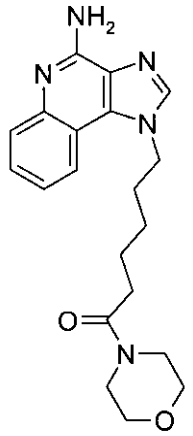
酢酸アンモニウム（２０ｇ）および６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチル（４．１１ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を密封容器内で１４０℃に一晩加熱した。反応を周囲温度に冷却させ、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加した。混合物をクロロホルム（３×）で抽出し、抽出物を合わせて減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）、１．７ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［

４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミドが提供された。
【０２０８】
パートＣ
実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミド（１．７ｇ、５．２ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（３．６１ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．４９ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を実施例８のパートＤで述べられるようにして精製し、０．１３７ｇの６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ヘキサンアミドがｍｐ２１０～２１１℃の黄褐色針状晶として提供された。
$C_{19}H_{25}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６７．２３；Ｈ、７．４２；Ｎ、２０．６３．発見値Ｃ、６６．９５；Ｈ、７．７６；Ｎ、２０．４３．
【０２０９】
実施例１０
６－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミド
【化９５】



パートＡ
トルエン（２００ｍＬ）中の６－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]ヘキサン酸エチル（１６．５ｇ、５４．７ｍｍｏｌ、実施例８のパートＡで述べられるようにして調製された）の溶液に、オルトギ酸トリエチル（１２．７４ｍＬ、７６．６４ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ）を逐次添加し、ディーン・スターク・トラップ下で反応を加熱して４時間還流し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、１６．４ｇの６－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチルが提供された。
【０２１０】
パートＢ
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチル（７．０ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）およびｎ－プロピルアミン（１１．１ｍＬ、１３５ｍｍｏｌ）の溶液を密封した高圧容器内で１０日間１００℃で加熱した。追加的なｎ－プロピルアミン（２０ｍＬ）を３日後、そして７日後に再度添加した。１０日後、反応を減圧下で濃縮して、７．０ｇの６－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミドが提供された。

【０２１１】
パートＣ
実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、６－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミド（７．０ｇ、２６ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（８．６８ｇ、３７．７ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（８．０１ｇ、４２．１ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、メタノール：水から２回再結晶化して、２．００ｇの６－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルヘキサンアミドがｍｐ１２８～１３０℃の褐色針状晶として提供された。
$C_{19}H_{25}N_5O \cdot 0.20H_2O$の分析計算値：Ｃ、６６．５２；Ｈ、７．４６；Ｎ、２０．４２．発見値Ｃ、６６．１２；Ｈ、７．３８；Ｎ、２０．１０．
【０２１２】
実施例１１
１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン
【化９６】



パートＡ
水（１５ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１．６６ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール（７５ｍＬ）中の６－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチル（１０．０ｇ、３２．１ｍｍｏｌ、実施例１０のパートＡで調製された）の溶液に添加し、反応を周囲温度で２時間撹拌して、次に減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、１０％塩酸の添加によってｐＨ５に調節した。混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、２．５ｇの６－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸が提供された。
【０２１３】
パートＢ
実施例６のパートＦで述べられる方法の変法に従って、６－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸（２．５ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（１．３９ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）およびモルホリン（２．３１ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）で処理した。塩化オキサリルとの反応は周囲温度で実施し、モルホリンとの反応は１時間後に完結した。ワークアップ手順に続いて、３．１ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが得られた。
【０２１４】
パートＣ
実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、１－（６－モルホリン－４－イル－６

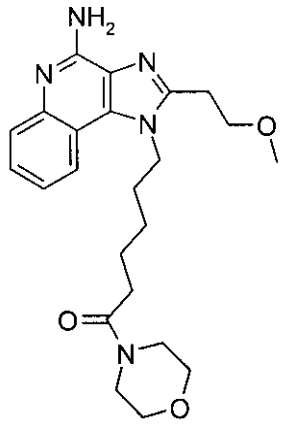
－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（３．０９ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（３．５４ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（３．２６ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）で処理した。実施例１０のパートＣで述べられるようにして粗製生成物を精製し、０．４２２ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１６６～１６８℃の褐色針状晶として提供された。
$C_{20}H_{25}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６５．３７；Ｈ、６．８６；Ｎ、１９．０６．発見値Ｃ、６５．０９；Ｈ、６．７５；Ｎ、１８．８７．

【０２１５】

実施例１２

２－（２－メトキシエチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化９７】



パートＡ

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の６－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチル（１０．０ｇ、３３．２ｍｍｏｌ、実施例８のパートＡで述べられるようにして調製された）の溶液に、塩化メトキシプロピオニル（４．８５ｇ、３９．８ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下して添加した。反応を周囲温度で１時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。トリエチルアミン（１８．４９ｇ、１３２．７ｍｍｏｌ）およびエタノール（２００ｍＬ）を添加し、得られた溶液を加熱して３時間還流した。溶剤を減圧下で除去した。ジクロロメタン（７５ｍＬ）を添加し、得られた溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、１２．０５ｇの６－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ヘキサン酸エチルが暗色油として提供された。

【０２１６】

パートＢ

実施例１１のパートＡで述べられる方法の変法に従って、６－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ヘキサン酸エチル（１２．０５ｇ、３２．６１ｍｍｏｌ）を水酸化ナトリウム（１．７０ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）で処理した。反応を周囲温度で一晩撹拌し、水性ワークアップ手順後に、８．３５ｇの６－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ヘキサン酸が提供された。

【０２１７】

パートＣ

実施例６のパートＦで述べられる方法の変法に従って、６－[２－（２－メトキシエチ

ル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ヘキサン酸（４．１ｇ、１２ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（１．８９ｍＬ、２１．６ｍｍｏｌ）およびモルホリン（３．１５ｍＬ、３６．０ｍｍｏｌ）で処理した。塩化オキサリルとの反応は周囲温度で実施し、モルホリンとの反応は２時間後に完結した。ワークアップ手順に続いて、４．５５ｇの２－（２－メトキシエチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが得られた。

【０２１８】

パートＤ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、２－（２－メトキシエチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（４．５５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（４．９７ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（３．６９ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を酢酸エチルから２回再結晶化して、１．１７ｇの２－（２－メトキシエチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１３１～１３２℃の褐色針状晶として提供された。

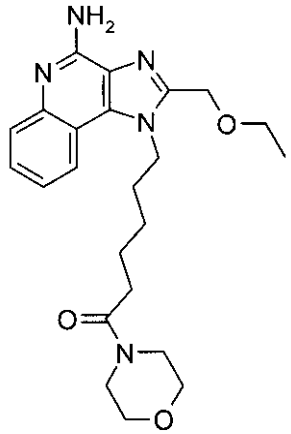
$C_{23}H_{31}N_5O_3 \cdot 0.14H_2O$の分析計算値：Ｃ、６４．５４；Ｈ、７．３７；Ｎ、１６．３６．発見値Ｃ、６４．１４；Ｈ、７．４３；Ｎ、１６．４０．

【０２１９】

実施例１３

２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化９８】



パートＡ

実施例８のパートＡで述べられる方法の変法に従って、６－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチル（２７．１ｇ、８１．８ｍｍｏｌ、実施例６のパートＡおよびＢで述べられるようにして調製された）をヒドロ亜硫酸ナトリウム（４９．８ｇ、２８６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４４．６ｇ、３２３ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．３０６ｇ、０．８１８ｍｍｏｌ）で処理した。反応を一晩撹拌した後、追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに１時間撹拌した。有機層が分離し、水で３回洗浄して減圧下で濃縮し、２４ｇの６－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチルが提供された。

【０２２０】

パートＢ

クロロホルム（１００ｍＬ）中の６－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ヘキサ

ン酸エチル（９．２５ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（５．１３ｍＬ、３６．８ｍｍｏｌ）を添加した。次に塩化エトキシアセチル（４．５１ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下して添加した。反応が周囲温度に暖まるまで放置して、加熱して一晩還流し減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９３：７のジクロロメタン：メタノールで溶出）、７．７３ｇの６－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチルが提供された。

【０２２１】

パートＣ

モルホリン（７ｍＬ）中の６－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサン酸エチル（４．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液を加熱して３日間還流し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮し、４．４ｇの２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０２２２】

パートＤ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（４．４ｇ、１１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．５４ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．７４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を実施例８のパートＤで述べられるようにして精製し、次に６０℃で２日間乾燥させ、１．０６１ｇの２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１６０～１６２℃のベージュの粉末として提供された。

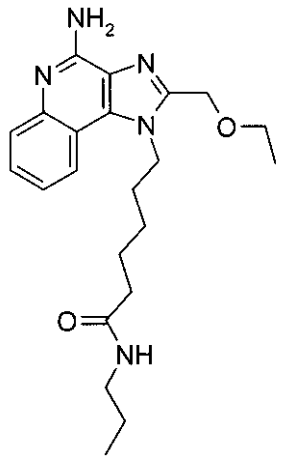
$C_{23}H_{31}N_5O_3 \cdot 0.47H_2O$の分析計算値：Ｃ、６３．６５；Ｈ、７．４２；Ｎ、１６．１４．発見値Ｃ、６３．６４；Ｈ、７．４２；Ｎ、１６．０５．

【０２２３】

実施例１４

６－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－Ｎ－プロピルヘキサンアミド

【化９９】



パートＡ

６－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ヘキサ

ン酸エチル（３．７３ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、実施例１３のパートＡおよびＢで調製された）、ｎ－プロピルアミン（５ｍＬ）、およびＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液を高圧容器内で３日間８０℃で加熱し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮した。実施例１３のパートＣで述べられるワークアップ手順に従って、４．１ｇの６－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－Ｎ－プロピルヘキサンアミドが提供された。

【０２２４】

パートＢ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、６－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－Ｎ－プロピルヘキサンアミド（４．１ｇ、１１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．７４ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．８５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９７：３のジクロロメタン：メタノールで溶出）、続いてメタノール：水から再結晶化して、０．５４８ｇの６－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－Ｎ－プロピルヘキサンアミドがｍｐ１６１～１６２℃のベージュの針状晶として提供された。

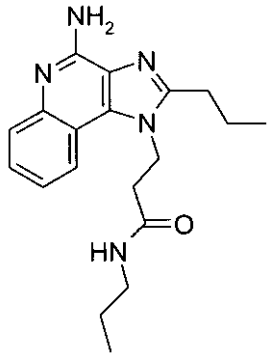
$C_{22}H_{31}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６６．４７；Ｈ、７．８６；Ｎ、１７．６２．発見値Ｃ、６６．２７；Ｈ、７．９４；Ｎ、１７．３８．

【０２２５】

実施例１５

３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド

【化１００】



パートＡ

クロロホルム（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（３０．０ｇ、１４４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１９．８７ｇ、１４３．８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５０．１ｍＬ、３５９ｍｍｏｌ）を撹拌しながら逐次添加した。１５分後、β－アラニンエチルエステル塩酸塩（２６．５ｇ、１７３ｍｍｏｌ）を緩慢に添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加し、混合物を１５分間撹拌した。有機層が分離し、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、２７．４ｇのエチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナートが黄色固体として提供され、それを精製なしに使用した。

【０２２６】

パートＢ

実施例８のパートＡで述べられる方法の変法に従って、エチルＮ－（３－ニトロキノリ

ン－４－イル）－β－アラニナート（２８．２ｇ、９７．５ｍｍｏｌ）をヒドロ亜硫酸ナトリウム（５０．９ｇ、２９２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５３．２ｇ、３８５ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．３６４ｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）で処理した。反応を一晩撹拌した後、追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに2時間撹拌した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（２．０ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに１時間撹拌した。ＴＬＣによる分析は反応が完結したことを示唆した。有機層が分離し、水で3回洗浄して減圧下で濃縮し、２０．７ｇのエチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２２７】

パートＣ

エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（１０．０ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）を実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（７．７１ｍＬ、４８．２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）の添加後、反応を加熱して１時間還流しワークアップ手順を施して、１２．３ｇの３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供され、それを精製なしに使用した。

【０２２８】

パートＤ

３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（３．４５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、ｎ－プロピルアミン（９．１ｍＬ、１１０ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液を高圧容器内で２日間８０℃で加熱し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮し、３．５ｇの３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドが提供された。

【０２２９】

パートＥ

実施例８のパートＤで述べられる方法の変法に従って、３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド（３．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．８５ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．７６ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）で処理した。反応が完結すると有機層が分離し、１０％水性重炭酸ナトリウムで洗浄して減圧下で濃縮した。粗製生成物を実施例８のパートＤで述べられるようにして精製し、１．０２６ｇの３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドが、ｍｐ１５７～１５８℃のベージュの針状晶として提供された。

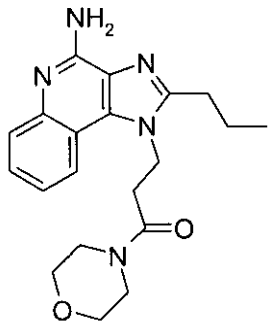
$C_{19}H_{25}N_5O \cdot 0.97H_2O$の分析計算値：Ｃ、６３．９４；Ｈ、７．６１；Ｎ、１９．６２．発見値Ｃ、６３．９５；Ｈ、７．６９；Ｎ、１９．５５．

【０２３０】

実施例１６

１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１０１】



パートＡ

実施例８のパートＡで述べられる方法の変法に従って、エチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナート（４１．６ｇ、１４４ｍｍｏｌ、実施例１５のパートＡで述べられるようにして調製された）をヒドロ亜硫酸ナトリウム（８７．６２ｇ、５０３．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７８．５ｇ、５６８ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．５４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）で処理した。反応を一晩撹拌した後、追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに１時間撹拌した。有機層が分離し、水（５×２００ｍＬ）で洗浄して硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、３３．３ｇのエチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２３１】

パートＢ

エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（３３．３ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（２５．６ｍＬ、１６１ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）の添加後、反応を加熱して２時間還流しワークアップ手順を施して、３７．１ｇの３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供され、それを精製なしに使用した。

【０２３２】

パートＣ

モルホリン（２０ｍＬ、０．２ｍｏｌ）中の３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を加熱して２日間還流し、周囲温度に冷却させ減圧下で濃縮して、５．２ｇの１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０２３３】

パートＤ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（５．２ｇ、１５ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（７．６４ｇ、４４．３ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（３．７９ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）、続いてメタノール：ジクロロメタンから再結晶化して、０．３５８ｇの１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１７２～１７３℃の黄色針状晶として提供された。

$C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot 0.2CH_3OH \cdot 0.2H_2O$の分析計算値：Ｃ、６４．２７；Ｈ、６

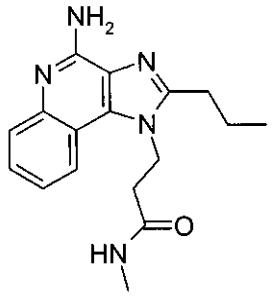
．９９；Ｎ、１８．５５．発見値Ｃ、６４．２０；Ｈ、６．９２；Ｎ、１８．６７．

【０２３４】

実施例１７

３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

【化１０２】



パートＡ

３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．２４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ、実施例１６のパートＡおよびＢで調製された）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）、およびメチルアミン（４０％水溶液として入手できる、８ｍＬ）の混合物を高圧容器内に密封し、８０℃で一晩加熱し減圧下で濃縮して、４．７ｇのＮ－メチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドが提供された。

【０２３５】

パートＢ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、Ｎ－メチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド（４．７ｇ、１３ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（６．５８ｇ、３８．２ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（３．２７ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を実施例８のパートＤで述べられるようにして精製し、０．６７４ｇの３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミドがｍｐ１７７～１７８℃の黄褐色粉末として提供された。

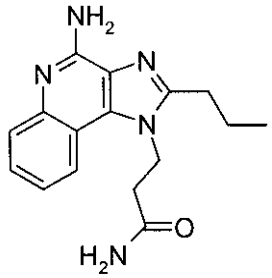
$C_{17}H_{21}N_5O \cdot 0.22H_2O$の分析計算値：Ｃ、６４．７５；Ｈ、６．８５；Ｎ、２２．２１．発見値Ｃ、６５．０１；Ｈ、６．９７；Ｎ、２２．２０．

【０２３６】

実施例１８

３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド塩酸塩

【化１０３】



パートA

実施例８のパートＡで述べられる方法の変法に従って、エチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナート（６２．０ｇ、２１４ｍｍｏｌ、実施例１５のパートＡで述べられるようにして調製された）をヒドロ亜硫酸ナトリウム（１３０．６ｇ、７５０．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１７ｇ、８４７ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．８０２ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）で処理した。反応を一晩撹拌した後、追加的な水（１００ｍＬ）、ジクロロメタン、およびヒドロ亜硫酸ナトリウム（２０．０ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに3時間撹拌した。有機層が分離して水（６×）、飽和水性重炭酸ナトリウム、および鹹水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、４０．２ｇのエチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２３７】

パートB

エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（１１．０ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）を実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（７．８ｍＬ、４９ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）の添加後、反応を加熱して１時間還流し、ワークアップ手順を施して、１０．６ｇの３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供され、それを精製なしに使用した。

【０２３８】

パートC

実施例９のパートＢで述べられる方法に従って、３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（５．０ｇ、１６ｍｍｏｌ）を酢酸アンモニウム（２５．０ｇ）で処理し、３．９ｇの３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドが提供され、それを精製なしに使用した。

【０２３９】

パートD

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド（３．９ｇ、１４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（６．１９ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．６ｇ、２４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をメタノールに溶解し、塩化水素（１．２５ｍＬのジエチルエーテル中１Ｍ溶液）を添加した。得られた固体を濾過して単離し、高真空下で一晩乾燥させ、０．４７７ｇの３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド塩酸塩がｍｐ２４２～２４３℃の黄褐色針状晶として提供された。

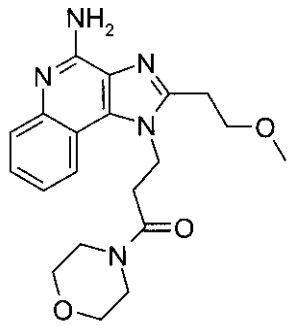
$C_{16}H_{19}N_5O \cdot 1.0HCl \cdot 0.04H_2O$の分析計算値：Ｃ、５４．８２；Ｈ、６．２９；Ｎ、１９．９８．発見値Ｃ、５４．８１；Ｈ、６．６６；Ｎ、１９．８１．

【０２４０】

実施例１９

２－（２－メトキシエチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１０４】



パートＡ

実施例１２のパートＡで述べられる方法を使用して、エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（９．８２ｇ、３７．９ｍｍｏｌ、実施例１８のパートＡで調製された）を塩化メトキシプロピオニル（５．５４ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）で処理した。トリエチルアミン（２１．１ｍＬ、１５１ｍｍｏｌ）との反応を加熱して６時間還流し、次にワークアップ手順を施して、１０．３ｇの３－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]プロパン酸エチルが提供された。

【０２４１】

パートＢ

３－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]プロパン酸エチル（４．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）、モルホリン（１３．４９ｍＬ、１５４．３ｍｍｏｌ）、および２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の溶液を高圧容器内で３日間１２０℃で加熱し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮し、５．６ｇの２－（２－メトキシエチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０２４２】

パートＣ

実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、２－（２－メトキシエチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（４．７ｇ、１３ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．７３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．２３ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を酢酸エチルから２回再結晶化して、０．２３３ｇの２－（２－メトキシエチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１２５～１２６℃のベージュの針状晶として提供された。

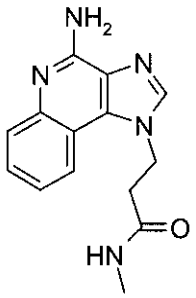
$C_{20}H_{25}N_5O_3 \cdot 0.29H_2O$の分析計算値：Ｃ、６１．８１；Ｈ、６．６３；Ｎ、１８．０２．発見値Ｃ、６１．５７；Ｈ、６．４５；Ｎ、１７．７６．

【０２４３】

実施例２０

３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミド

【化１０５】



パートＡ

実施例１０のパートＡで述べられる方法を使用して、エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（１０．０ｇ、３８．６ｍｍｏｌ、実施例１８のパートＡで調製された）をオルトギ酸トリエチル（８．９８ｍＬ、５４．０ｍｍｏｌ）で処理した。反応は３時間で完結した。反応混合物を濾過して沈殿物を除去し、次にワークアップ手順を施して、９．７ｇの３－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供された。

【０２４４】

パートＢ

３－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．７０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）、およびメチルアミン（４０％水溶液として入手できる、１０ｍＬ）の混合物を高圧容器内に密封し、１００℃で一晩撹拌して減圧下で濃縮し、４．４ｇの３－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミドが提供された。

【０２４５】

パートＣ

ｍＣＰＢＡ（８．９５ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中の３－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミド（４．４ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で１時間撹拌した。水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）を添加し、混合物を激しく１５分間撹拌した。塩化ｐ－トルエンスルホニル（５．９４ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）を１０分間かけて添加し、反応を２時間撹拌した。反応混合物を濾過して沈殿物を除去し、有機層を分離して飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をメタノールから再結晶化し、０．５３５ｇの３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルプロパンアミドがｍｐ＞２６０℃の灰色がかった針状晶として提供された。

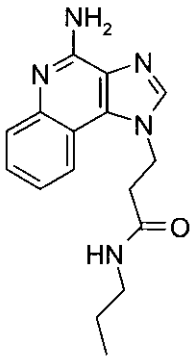
$C_{14}H_{15}N_5O \cdot 0.13H_2O$の分析計算値：Ｃ、６１．９０；Ｈ、５．６６；Ｎ、２５．７８．発見値Ｃ、６１．５１；Ｈ、５．３９；Ｎ、２５．４１．

【０２４６】

実施例２１

３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド

【化１０６】



パートＡ

実施例２０のパートＢで述べられる方法に従って、３－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（３．７５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、実施例２０のパートＡで述べられるようにして調製された）をｎ－プロピルアミン（１１．４ｍＬ、１３９ｍｍｏｌ）で処理し、３．９ｇの３－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドが提供された。

【０２４７】

パートＢ

ｍＣＰＢＡ（５．６ｇ、２４ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中の３－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド（３．９ｇ、１４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応を２時間撹拌し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄して濃水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）を添加した。塩化ｐ－トルエンスルホニル（５．１３ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）の添加前に、混合物を激しく５分間撹拌した。反応を激しく２時間撹拌し、次に有機層を分離し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×）および鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物を酢酸エチルから３回再結晶化し、０．４９６ｇの３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドがｍｐ２１２～２１４℃の褐色粉末として提供された。

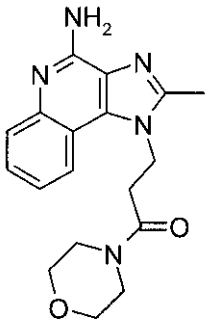
$C_{16}H_{19}N_5O \cdot 0.04H_2O$の分析計算値：Ｃ、６４．４７；Ｈ、６．４５；Ｎ、２３．４９．発見値Ｃ、６４．０９；Ｈ、６．６４；Ｎ、２３．５２．

【０２４８】

実施例２２

２－メチル－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１０７】



パートＡ

実施例１５のパートＡで述べられる方法の変法に従って、トリエチルアミン（９４．５ｍＬ、６７８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３７．４５ｇ、２７１．２ｍｍｏｌ）の存在下で、４－クロロ－３－ニトロキノリン（７６．１ｇ、３６５ｍｍｏｌ）をβ－アラニンエチルエステル塩酸塩（５０．０ｇ、３２６ｍｍｏｌ）で処理した。β－アラニンエチルエステル塩酸塩の添加前に、反応を０℃に冷却した。この添加後、反応を周囲温度で４時間撹拌し、ワークアップ手順を施して、１０５ｇのエチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２４９】

パートＢ

実施例１のパートＣで述べられる方法に従って、５％炭素上白金（１．０ｇ）の存在下で、エチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナート（５０．０ｇ、１７３ｍｍｏｌ）を水素付加した。反応を一晩水素圧下（４０ｐｓｉ、２．８×10^5Ｐａ）で進行させ、次にワークアップ手順を施して、４２．３ｇのエチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２５０】

パートＣ

実施例１０のパートＡで述べられる方法に従って、エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（１５．０ｇ、５７．８ｍｍｏｌ）をオルト酢酸トリメチル（１０．３ｍＬ、８１．０ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ）で処理し、１４．０ｇの３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが褐色固体として提供された。

【０２５１】

パートＤ

３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１０ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）の溶液を高圧容器内で３日間１００℃で加熱し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、４．８ｇの２－メチル－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０２５２】

パートＥ

実施例８のパートＤで述べられる方法の変法に従って、２－メチル－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（４．８ｇ、１５ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．９５ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（５．４９ｇ、２８．８ｍｍ

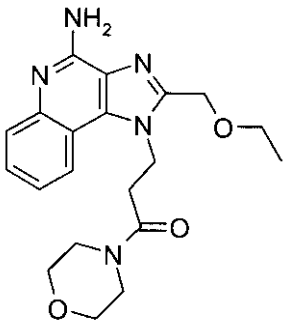
ｏｌ）で処理した。反応は水酸化アンモニウムの添加に先だって、１０％水性水酸化ナトリウムで洗浄しなかった。アミノ化反応を２時間撹拌した後、水を添加した。ワークアップ手順に続いてクロマトグラフィー精製を実施し、９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出した。得られた生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、２－メチル－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１６６～１６９℃の褐色針状晶として提供された。$C_{18}H_{21}N_5O_2$・０．５０H_2Oの分析計算値：Ｃ、６２．０５；Ｈ、６．３６；Ｎ、２０．１０．発見値Ｃ、６１．６７；Ｈ、６．６３；Ｎ、１９．９３．

【０２５３】

実施例２３

２－（エトキシメチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１０８】



パートＡ

実施例１２のパートＡで述べられる方法の変法に従って、エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（２０．０ｇ、７７．３ｍｍｏｌ、実施例２２のパートＡおよびＢで調製された）を塩化エトキシアセチル（１１．２９ｇ、９２．５ｍｍｏｌ）で処理した。ジクロロメタン（３００ｍＬ）中の反応を１．５時間撹拌し、トリエチルアミン（４３．０８ｍＬ、３０９．１ｍｍｏｌ）およびエタノール（３００ｍＬ）の添加後、反応を加熱して４時間還流し、次にワークアップ手順を施して、２５．０ｇの３－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供された。

【０２５４】

パートＢ

３－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（５．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１０ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）の溶液を高圧容器内で一晩９０℃で加熱した。ＨＰＬＣによる分析は反応が不完全であることを示唆した。次に反応を高圧容器内で一晩１１０℃で加熱し、周囲温度に冷却させて減圧下で濃縮し、５．１ｇの２－（エトキシメチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが提供された。

【０２５５】

パートＣ

実施例８のパートＤで述べられる方法の変法に従って、２－（エトキシメチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（５．１ｇ、１４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（５．５７ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（５．１４ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）で処理した。反応は水酸化アンモニウムの添加に先だって、１０％水性水酸化ナトリウムで洗浄しなかった。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによって

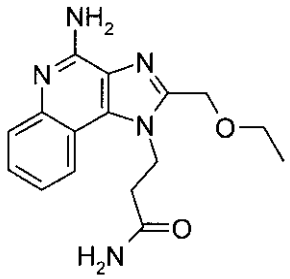
シリカゲル上で精製し（９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）、次に酢酸エチルで完全に粉砕し濾過して単離し、０．８４３ｇの２－（エトキシメチル）－１－（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１８７～１８９℃の灰色がかった針状晶として提供された。
$C_{20}H_{25}N_5O_3$の分析計算値：Ｃ、６２．６５；Ｈ、６．５７；Ｎ、１８．２６．発見値Ｃ、６２．２８；Ｈ、６．８３；Ｎ、１８．１９．

【０２５６】

実施例２４

３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］プロパンアミド

【化１０９】



パートＡ

酢酸アンモニウム（７ｇ）および３－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（５．０ｇ、１５ｍｍｏｌ、実施例２３のパートＡで調製された）を密封容器内で一晩１２５℃で撹拌した。反応を周囲温度に冷却させ、水（２０ｍＬ）を添加した。沈殿物が形成され、濾過して単離し飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し乾燥させて、２．４ｇの３－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］プロパンアミドが黄褐色粉末として提供された。

【０２５７】

パートＢ

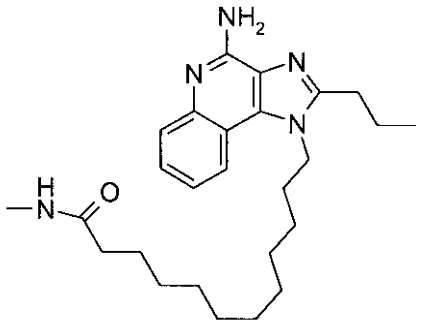
実施例８のパートＤで述べられる方法の変法に従って、３－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］プロパンアミド（２．４ｇ、８．１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（３．２４ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．９９ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）で処理した。反応は水酸化アンモニウムの添加に先だって、１０％水性水酸化ナトリウムで洗浄しなかった。アミノ化反応を２時間撹拌した後、１０％水性水酸化ナトリウム（２５ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（２５ｍＬ）を撹拌しながら逐次添加した。沈殿物が形成され、濾過して単離した。固体を２５％水性水酸化ナトリウムで２回完全に粉砕し、濾過して単離し、水洗して真空オーブン内で３日間乾燥させ、０．６８５ｇの３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］プロパンアミドがｍｐ＞２５０℃の黄褐色針状晶として提供された。
$C_{16}H_{19}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６１．３３；Ｈ、６．１１；Ｎ、２２．３５．発見値Ｃ、６１．０３；Ｈ、６．１１；Ｎ、２２．２４．

【０２５８】

実施例２５

１２－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルドデカンアミド

【化１１０】



パートＡ

エタノール（１５０ｍＬ）を０℃に冷却し、塩化チオニル（１６．５７ｍＬ、１３９．３ｍｍｏｌ）を１０分間かけて添加した。反応を０℃で１０分間撹拌し、次に１２－アミノドデカン酸（２５．０ｇ、１１６ｍｏｌ）を添加した。反応を周囲温度に暖まるまで放置して、わずかに高温で１時間撹拌し、周囲温度で２時間撹拌した。エタノールを減圧下で除去し、固形残留物を酢酸エチルから再結晶化した。結晶を濾過して単離し、ジエチルエーテルで洗浄して真空下で乾燥させ、３７．４ｇの１２－アミノドデカン酸エチル塩酸塩が白色固体として提供された。

【０２５９】

パートＢ

実施例１５のパートＡで述べられる方法の変法に従って、炭酸カリウム（１０．２８ｇ、７４．３８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２５．９ｍＬ、１８６ｍｍｏｌ）の存在下で、４－クロロ－３－ニトロキノリン（１５．５２ｇ、７４．４０ｍｍｏｌ）を１２－アミノドデカン酸エチル塩酸塩（２５．０ｇ、８９．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応を６時間撹拌した後、ＴＬＣによる分析は出発原料の存在を示唆し、追加的な１２－アミノドデカン酸エチル塩酸塩（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応を一晩撹拌しワークアップ手順を施して、３１．０ｇの１２－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ドデカン酸エチルが提供された。

【０２６０】

パートＣ

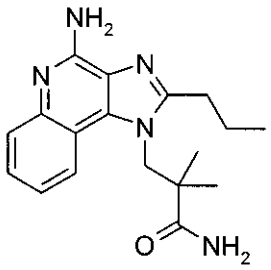
水（２５ｍＬ）およびエチルビオロゲンジブロミド（０．２７９ｇ、０．７４６ｍｍｏｌ）をパートＢからの材料の溶液に添加した。ヒドロ亜硫酸ナトリウム（４５．４ｇ、２６１ｍｍｏｌ）と、水（２００ｍＬ）中の炭酸カリウム（４０．７ｇ、２９５ｍｍｏｌ）の溶液とを添加し、反応を一晩撹拌した。ＴＬＣによる分析は反応が不完全であることを示唆した。追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに０．５時間撹拌した。有機層が分離し、水で３回洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、１２－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ドデカン酸エチルが提供された。

【０２６１】

パートＤ

１２－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ドデカン酸エチル（２０．０ｇ、５１．８ｍｍｏｌ）を実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（９．５３ｍＬ、５９．６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．５００ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の添加に先だって、反応を加熱して１０分間還流した。反応を加熱して還流した後、それを周囲温度に冷却させ、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ減圧下で濃縮して、２２．３ｇの１２－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）

ドデカン酸エチルが提供され、それを精製なしに使用した。
【０２６２】
パートＥ
１２－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ドデカン酸エチル（４．０ｇ、９．１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）、およびメチルアミン（４０％水溶液として入手できる、８ｍＬ）の混合物を高圧容器内に密封し、８０℃で一晩加熱した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解した。得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、３．８ｇのＮ－メチル－１２－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ドデカンアミドが提供された。
【０２６３】
パートＦ
実施例８のパートＤで述べられる方法に従って、Ｎ－メチル－１２－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ドデカンアミド（３．８ｇ、９．０ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（４．６５ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．３１ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を実施例８のパートＤで述べられるようにして精製し、１．０３６ｇの１２－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－メチルドデカンアミドがｍｐ１３５～１３７℃の褐色結晶質固体として提供された。
$C_{26}H_{39}N_5O$の分析計算値：Ｃ、７１．３６；Ｈ、８．９８；Ｎ、１６．０．発見値Ｃ、７１．１２；Ｈ、９．１８；Ｎ、１５．９０．
【０２６４】
実施例２６
３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド
【化１１１】



パートＡ
濃水酸化アンモニウム（１５０ｍＬの２９％）を高圧容器内で０℃に冷却し、ブロモピバル酸（３０．０ｇ、３５９ｍｍｏｌ）を１０分間かけて撹拌しながら添加した。反応を３０分間撹拌し、密封して３日間５５℃で加熱し周囲温度に冷却させた。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をエタノール（１５０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を減圧下で濃縮して残留物をトルエンに溶解し、それを減圧下で除去して白色固体が提供された。
【０２６５】
パートＢ
パートＡからの材料をエタノール（３００ｍＬ）に懸濁し、０℃に冷却した。塩化チオニル（４５．０ｍＬ、６１７ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。反応を周囲温度に暖まるまで放置して一晩撹拌し、加熱して１時間還流し周囲温度に冷却させた。揮発物を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルと混合した。得られた混合物を濾過して濾液を減圧下で濃縮し、３－アミノ－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが黄色油として提供され、それを精

製なしに使用した。

【０２６６】

パートＣ

ジクロロメタン（４００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（３５．０ｇ、１６８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（８４ｍＬ、０．６０ｍｏｌ）の懸濁液を０℃に冷却し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の３－アミノ－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（４０．０ｇ、０．２２０ｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。反応を０℃で３０分間、次に周囲温度で４時間撹拌した。ＴＬＣ分析による判定で反応は不完全であり、追加的な３－アミノ－２，２－ジメチルプロピオン酸エチル（１０．０ｇ、５５．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応を一晩撹拌し、別のＴＬＣ分析で反応が不完全であることが示唆された。追加的な３－アミノ－２，２－ジメチルプロピオン酸エチル（５．０ｇ、２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応を加熱して３時間還流した。炭酸カリウム（１０ｇ）を添加し、反応を加熱して２時間還流し、周囲温度で一晩撹拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）を添加し、反応を３日間撹拌した。有機層が分離し、水洗し（３×１００ｍＬ）、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、２，２－ジメチル－３－[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]プロパン酸エチルがオレンジ色の油として提供され、それを別の試行からの材料と混合して精製なしに使用した。

【０２６７】

パートＤ

２，２－ジメチル－３－[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]プロパン酸エチル（５９ｇ）、ヒドロ亜硫酸ナトリウム（１０９ｇ、５３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０３ｇ、７４４ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．５０ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（３５０ｍＬ）、および水（３５０ｍＬ）の混合物を周囲温度で一晩撹拌した。水性層を分離し、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を水（４×７５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、４６．１ｇの３－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが暗色油として提供された。

【０２６８】

パートＥ

３－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（８．２ｇ、２９ｍｍｏｌ）を実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（５．３ｇ、３６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．１０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の添加に先だって、反応を加熱して１０分間還流した。ワークアップ手順中に、溶液を炭酸カリウム上で乾燥させた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（１Ｌの溶出液あたり３ｍＬの濃水酸化アンモニウムを含有する９３：７のジクロロメタン：メタノールで溶出）、２．１ｇの２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルがオレンジ色の油として提供された。

【０２６９】

パートＦ

水性水酸化ナトリウム（１ｍＬの５０％）を２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（２．１ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、エタノール（５０ｍＬ）、および水（５ｍＬ）の混合物に添加した。反応を周囲温度で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を水（１０ｍＬ）で処理し、濃塩酸（＜１ｍＬ）の添加によってｐＨ６に調節した。水性層が分離し、ジクロロメタン（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、０．４５ｇの２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロピオン酸塩酸塩が黄色油として提供された。酸性水性層を減圧下で濃縮し、真空下で１時間５５℃で乾燥させ、

１．５ｇの２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸塩酸塩が黄色固体として提供された。

【０２７０】

パートＧ

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中のパートＦからの油と固体の懸濁液を０℃に冷却し、ジクロロメタン（４ｍＬ）中の塩化オキサリル（１．１ｍＬ、１１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。添加後、反応を周囲温度で３０分間撹拌し、減圧下で濃縮した。塩化オキサリルによる２回目の処理を上述のように実施した。残留物をジクロロメタン（７５ｍＬ）中に懸濁し、０℃冷却した。次にアンモニア（１０ｍＬのイソプロパノール中の２Ｍ）の溶液を２分間かけて添加した。反応を３０分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１００ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（２５ｍＬ）と混合した。水性層を分離し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、１．０ｇの２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドが黄色固体として提供され、それを別の試行からの材料と合わせた。

【０２７１】

パートＨ

実施例１のパートＦで述べられる方法の変法に従って、２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドをｍＣＰＢＡ（３．２４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（７５ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．５ｇ、１３ｍｍｏｌ）で処理した。ｍＣＰＢＡの添加前に反応を０℃に冷却した。添加後、反応を０℃で１５分間、周囲温度で１．７５時間撹拌した。反応は水酸化アンモニウムの添加に先だって洗浄しなかった。アミノ化反応を１時間撹拌した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）、トルエン：メタノールから再結晶化して真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、アセトニトリル：水から再結晶化し真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、０．５５３ｇの３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２１９～２２１℃の黄色固体として提供された。

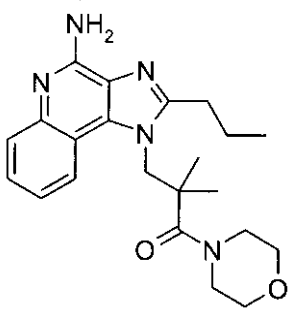
$C_{18}H_{23}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６６．４４；Ｈ、７．１２；Ｎ、２１．５２．発見値Ｃ、６６．１４；Ｈ、７．０４；Ｎ、２１．４１．

【０２７２】

実施例２７

１－（２，２－ジメチル－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１１２】



パートＡ

実施例２６のパートＡ～Ｄで述べられる方法に従って、３－[（３－アミノキノリン－

４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（７．１ｇ、２５ｍｍｏｌ）を調製し、実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って処理した。オルト酪酸トリメチル（４．０ｇ、２７ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．１０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の添加に先だって、反応を加熱して１０分間還流した。添加後、反応を加熱して４時間還流し、周囲温度で一晩放置した。ＴＬＣによる分析は反応が不完全であることを示唆し、それをさらに８時間加熱して還流し、周囲温度に３日間放置した。追加的なｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．１０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応を加熱して１１時間還流し、次に周囲温度に冷却させた。酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加し、得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、８ｇの２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルを暗色油として得て、それを精製なしに使用した。

【０２７３】

パートＢ

２，２－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（５．１ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびモルホリン（５ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）の溶液を加熱して一晩還流した。ＬＣ／ＭＳによる分析は、反応が不完全であることを示唆した。次に溶液を高圧容器内で一晩１６５℃で加熱した。再度、ＬＣ／ＭＳによる分析は反応が不完全であることを示唆した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をエタノール（３０ｍＬ）に溶解した。水性水酸化ナトリウム（１．３５ｍＬの５０％、２０．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応を１．５時間撹拌した。溶液を濃塩酸（約１ｍＬ）の添加によってｐＨ７に調節し、次に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し（７５ｍＬ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．５ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）の溶液を２分間かけて滴下して添加した。反応を３０分間撹拌して追加的な塩化オキサリル（０．５ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を添加した。反応を３０分間撹拌してジクロロメタン（７５ｍＬ）で希釈した。次にジクロロメタン（１０ｍＬ）中のモルホリン（４．０ｍＬ、４１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加し、反応を２時間撹拌した。反応をジクロロメタン（４５ｍＬ）で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（３×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。得られた暗色油をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９３：７のジクロロメタン：メタノールで溶出）、５．８ｇの１－（２，２－ジメチル－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが半固体として提供された。

【０２７４】

パートＣ

ｍＣＰＢＡ（８．７ｇ、３９ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１５０ｍＬ）中のパートＢからの材料の溶液に添加した。反応を周囲温度で１．７５時間撹拌し、次に５％水性水酸化ナトリウム（２×５０ｍＬ）で洗浄した。水酸化アンモニウム（１５０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．４ｇ、２３ｍｍｏｌ）を逐次添加し、反応を激しく２時間撹拌した。水性層を分離しジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を５％水酸化ナトリウム（２×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ、デカントして減圧下で濃縮した。粗製生成物をメタノール：水から数回再結晶化して、１．８４ｇの１－（２，２－ジメチル－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ２１２～２１４℃の黄色固体として提供された。

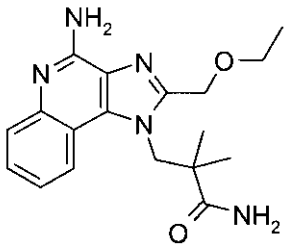
$C_{22}H_{29}N_5O_2 \cdot 0.15H_2O$の分析計算値：Ｃ、６６．３５；Ｈ、７．４２；Ｎ、１７．５９．発見値Ｃ、６６．１５；Ｈ、７．２５；Ｎ、１７．８２．

【０２７５】

実施例２８

３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミド

【化１１３】



パートＡ

実施例５のパートＣで述べられる方法の変法を使用して、３－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（１５．５ｇ、６０．２ｍｍｏｌ、実施例２６のパートＡ～Ｄで調製された）を塩化エトキシアセチル（８．７ｇ、７１ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（２４．４ｍＬ、１７５ｍｍｏｌ）で処理した。塩化エトキシアセチルとの反応は一晩撹拌し、トリエチルアミンとの反応はエタノール（１２５ｍＬ）中で加熱して４日間還流した。ワークアップ手順に続いて、粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（１００：０から９５：５への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）、７．９ｇの３－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが油として提供された。

【０２７６】

パートＢ

水性水酸化ナトリウム（１．５ｍＬの５０％、１９ｍｍｏｌ）を３－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（５．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）、エタノール（５０ｍＬ）、および水（５ｍＬ）の混合物に添加した。反応を２時間周囲温度で撹拌し、ＴＬＣによる分析は出発原料が存在することを示唆した。追加的な水性水酸化ナトリウム（０．５ｍＬの５０％）を添加し、反応を加熱して２時間還流し減圧下で濃縮した。エタノール（１００ｍＬ）を残留物に添加し、次に減圧下で除去して、３－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]－２，２－ジメチルプロパン酸が提供され、それを一晩真空下で乾燥させた。

【０２７７】

パートＣ

実施例２６のパートＧで述べられる方法の変法を使用して、パートＢからの材料を塩化オキサリル（２×２．６ｍＬ、５９．６ｍｍｏｌ）、続いてアンモニア（５ｍＬのメタノール中７Ｍ溶液）で処理した。反応は周囲温度で実施し、アンモニアとの反応を２時間撹拌した。水性水酸化ナトリウム（５ｍＬの５０％）および水（４５ｍＬ）を添加し、混合物を撹拌した。完全ではないが有機層が分離し、水性水酸化ナトリウム（１０ｍＬの２５％）と共に撹拌した。有機画分を分離し減圧下で濃縮して、３－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミドが淡褐色固体として提供された。

【０２７８】

パートＤ

実施例１のパートＦで述べられる方法の変法に従って、パートＣからの材料をｍＣＰＢＡ（５．４ｇ、２４ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（７５ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．１ｇ、２２ｍｍｏｌ）で処理した。ｍＣＰＢＡの添加前に反応を０℃に冷却した。添加後、反応が周囲温度に暖まるまで放置し、２．２５時間撹拌した。追加的なｍＣＰＢＡ（１．５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応を一晩撹拌した。反

応は水酸化アンモニウムの添加に先だって洗浄しなかった。アミノ化反応を２時間撹拌した。ジクロロメタン（１０×５０ｍＬ）によって抽出を実施した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９５：５から８０：２０への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）、エタノール：水から再結晶化して真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、０．４１７ｇの３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２４１～２４３℃の黄褐色結晶として提供された。

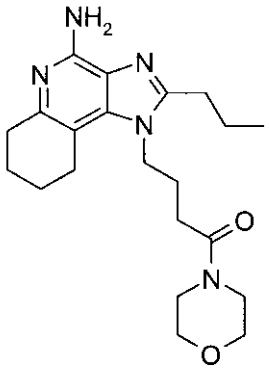
$C_{18}H_{23}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６３．３２；Ｈ、６．７９；Ｎ、２０．５１．発見値Ｃ、６３．２１；Ｈ、７．０８；Ｎ、２０．６２．

【０２７９】

実施例２９

１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１１４】



１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（０．６２ｇ、１．６ｍｍｏｌ、実施例１で述べられるようにして調製された）、酸化白金（ＩＶ）（０．２５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、およびトリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）の混合物をパール容器に入れ、水素圧下（５０ｐｓｉ、３．５×10^5Ｐａ）で２時間振盪した。ＬＣ／ＭＳによる分析は反応が不完全であることを示唆した。追加的な酸化白金（ＩＶ）（０．５ｇ）を添加し、反応を一晩継続した。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去し、残留物をメタノール（３５ｍＬ）に溶解した。水性水酸化ナトリウム（１０ｍＬの２５％）を溶液に添加し、混合物を１５分間撹拌して、次にジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈した。混合物をセライト濾過助剤の層を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、５％水性水酸化ナトリウム（２×２５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。得られた固体を水：アセトニトリルから再結晶化し、結晶を２５％水性水酸化ナトリウムで１時間完全に粉砕し、水で希釈して濾過して単離し、水：エタノールから再結晶化した。得られた結晶を真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、０．５７０６ｇの１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１８１～１８３℃の白色結晶として提供された。

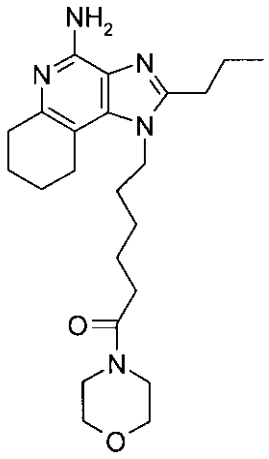
$C_{21}H_{31}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６５．４３；Ｈ、８．１１；Ｎ、１８．１７．発見値Ｃ、６５．３６；Ｈ、８．４０；Ｎ、１８．１１．

【０２８０】

実施例３０

１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１１５】



以下の修正を加えて実施例６で述べられる方法に従って、１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンの第２のバッチを調製した。パートＣでジクロロメタン（８００ｍＬ）中の６－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチル（１２２．９４ｇ、３７１．６ｍｍｏｌ）の溶液を水（８００ｍＬ）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム（２２６．４４ｇ、１．３０ｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０２．８６ｇ、１．４７ｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジヨージド（１．７３７ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。有機層が分離し、水洗し（４×）て硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１０６．７ｇの６－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチルが提供された。パートＧからの粗製生成物をメタノールから再結晶化し、熱酢酸エチルで２回完全に粉砕してヘキサンで完全に粉砕し、濾過して単離し、２０．９ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１５６～１５８℃の淡黄褐色粉末として提供された。

【０２８１】

１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（２．０ｇ、４．９ｍｍｏｌ）、酸化白金（ＩＶ）（１．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）、およびトリフルオロ酢酸（５０ｍＬ）の混合物をパール容器に入れ、水素圧下（５０ｐｓｉ、３．５×10^5Ｐａ）で２４時間振盪した。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去し、残留物を１０％水性水酸化ナトリウムと共に超音波処理した。得られた固体を別の試行からの材料と混合し、水から再結晶化した。結晶を濾過して単離し一晩８０℃で乾燥させ、０．９７８ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１６２～１６３℃の白色結晶質粉末として提供された。

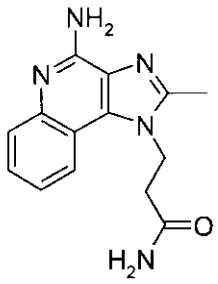
$C_{23}H_{35}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６６．８０；Ｈ、８．５３；Ｎ、１６．９３．発見値Ｃ、６６．５４；Ｈ、８．８５；Ｎ、１６．８７．

【０２８２】

実施例３１

３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド

【化１１６】



パートＡ
酢酸アンモニウム（４．０ｇ）および３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．５ｇ、１７ｍｍｏｌ、実施例２２のパートＡ～Ｃで述べられるようにして調製された）を密封容器内で３日間１３０℃で加熱した。反応を周囲温度に冷却させ、水を添加した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９０：１０から８５：１５への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）、２．２０ｇの３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドが黄褐色固体として提供された。

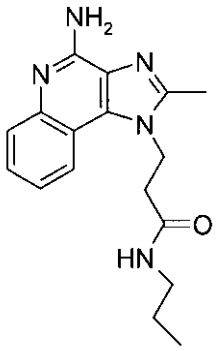
【０２８３】

パートＢ
ｍＣＰＢＡ（３．４８ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中の３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド（２．２０ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応を周囲温度で２時間撹拌し、０℃に冷却した。水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）を添加し、続いて塩化ｐ－トルエンスルホニル（３．２１ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）を５分間かけて添加した。反応を周囲温度で２時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９０：１０から８０：２０への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた固体を１０％水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し、水洗して真空オーブン内で一晩６０℃で乾燥させ、０．１４５ｇの３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミドがｍｐ２３７～２３９℃の灰色がかった粉末として提供された。
$C_{14}H_{15}N_5O$の分析計算値：Ｃ、５７．７８；Ｈ、６．０３；Ｎ、２４．０６．発見値Ｃ、５７．３８；Ｈ、５．８２；Ｎ、２４．２９．

【０２８４】

実施例３２
３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド

【化１１７】



パートＡ

実施例８のパートＡで述べられる方法の変法に従って、エチルＮ－（３－ニトロキノリン－４－イル）－β－アラニナート（６２．０ｇ、２１４ｍｍｏｌ、実施例２２のパートＡで述べられるようにして調製された）をヒドロ亜硫酸ナトリウム（１３０．５９ｇ、７５０．０４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１７ｇ、８４７ｍｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（０．８０２ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）で処理した。反応を一晩撹拌した後、追加的な水（１００ｍＬ）、ジクロロメタン（１００ｍＬ）、およびヒドロ亜硫酸ナトリウム（２０．０ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応をさらに３時間撹拌した。有機層が分離し、飽和水性重炭酸ナトリウムおよび鹹水で逐次水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、４０．２ｇのエチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナートが提供された。

【０２８５】

パートＢ

実施例１０のパートＡで述べられる方法に従って、エチルＮ－（３－アミノキノリン－４－イル）－β－アラニナート（９．０ｇ、３５ｍｍｏｌ）をオルト酢酸トリエチル（８．９１ｍＬ、４８．６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．２００ｇ）で処理し、６．１０ｇの３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチルが提供された。反応は２時間で完結し、ワークアップ手順中に沈殿物を有機層から濾過して除去した。

【０２８６】

パートＣ

プロピルアミン（２０ｍＬ）および３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（５．７７ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）を密封容器内で一晩１００℃で加熱した。反応を周囲温度に冷却させ減圧下で濃縮して、６．０ｇの３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドが提供された。

【０２８７】

パートＤ

実施例８のパートＤで述べられる方法の変法に従って、３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミド（６．０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（８．１５ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（７．５２ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）で処理した。反応は水酸化アンモニウムの添加に先だって、１０％水性水酸化ナトリウムで洗浄しなかった。粗製生成物を２回酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離した。次に固体をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）。次に生成物を１０％水性水酸化ナトリウムおよびアセトン（２×）で逐次完全に粉砕した。次に固体をカラムクロマトグラフィーによってシ

リカゲル上で再度精製した（９５：５から９０：１０への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた固体を１０％水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過し単離して水洗し一晩乾燥させて、０．４７７ｇの３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ－プロピルプロパンアミドがｍｐ１８８～１８９℃の灰色がかった粉末として提供された。

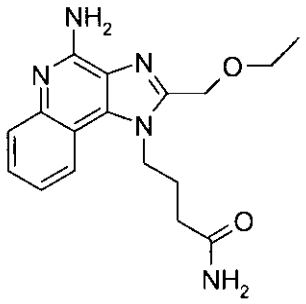
$C_{17}H_{21}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６５．５７；Ｈ、６．８０；Ｎ、２２．４９．発見値Ｃ、６５．２４；Ｈ、６．６７；Ｎ、２２．４４．

【０２８８】

実施例３３

４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ブタンアミド

【化１１８】



パートＡ

４－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ブタン酸エチル（１５．９ｇ、４６．６ｍｍｏｌ、実施例５のパートＡ～Ｃで述べられるようにして調製された）および酢酸アンモニウム（３５．０ｇ、４５５ｍｍｏｌ）を高圧容器内に密封し、１３０℃で２日間加熱した。ＬＣ／ＭＳによる分析は出発原料の存在を示唆し、追加的な酢酸アンモニウム（１５ｇ、１９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応を数時間１３０℃に加熱し、周囲温度に冷却させて３日間撹拌し、水（２００ｍＬ）中に注いだ。溶液が塩基性になるまで固体炭酸水素ナトリウムを添加した。溶液をジクロロメタン（３×１００ｍＬ、５×７５ｍＬ、次に約２０時間の連続抽出）で抽出した。抽出物を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、１０．３ｇの４－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ブタンアミドが淡黄色固体として提供された。

【０２８９】

パートＢ

実施例３のパートＥで述べられる方法の変法に従って、４－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ブタンアミド（４．３ｇ、１４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（６．１ｇ、２７ｍｍｏｌ）、濃水酸化アンモニウム（５０ｍＬの２９％）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（４．６ｇ、２４ｍｍｏｌ）で処理した。ｍＣＰＢＡ添加を０℃で実施し、反応はジクロロメタン（１５０ｍＬ）中で実施した。反応終了時に層が分離し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）および５％水性水酸化ナトリウム（１０ｍＬ）を有機層に添加した。水性層をジクロロメタン（１．３Ｌ）で抽出し、合わせた抽出物を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（４ｍＬ／Ｌの水酸化アンモニウムを含有する９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）、続いて少量の水を含有するエタノールから５回再結晶化した。得られた固体を水：アセトニトリル（５：１）から再結晶化し、真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、２５％水性水酸化アンモニウムで完全に粉砕し、水で希釈して濾過して単離し、エタノール：水から再結晶化し

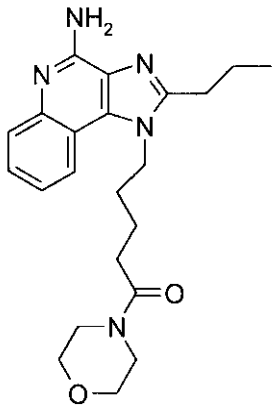
真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、０．４７０４ｇの４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ブタンアミドがｍｐ２３３～２３５℃の黄褐色結晶として提供された。
$C_{17}H_{21}N_5O_2 \cdot 0.07H_2O$の分析計算値：Ｃ、６２．１２；Ｈ、６．４８；Ｎ、２１．３１．発見値Ｃ、６１．７７；Ｈ、６．８３；Ｎ、２１．２２．

【０２９０】

実施例３４

１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１１９】



パートＡ

実施例６のパートＢで述べられる方法に従って、炭酸カリウム（６６．２３ｇ、４７９．３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１６７ｍＬ、１．２０ｍｏｌ）、および５－アミノ吉草酸エチル塩酸塩（１０４．４ｇ、５７５．２ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１０００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（１００．０ｇ、４７９．３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応を４時間実施し、１５１ｇの５－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルが提供された。

【０２９１】

パートＢ

ジクロロメタン（１Ｌ）中の５－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチル（１５１ｇ、４７６ｍｍｏｌ）の溶液を水（１Ｌ）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム（２４８．５ｇ、１．４２７ｍｏｌ）、炭酸カリウム（２５９．３ｇ、１．８７６ｍｏｌ）、およびエチルビオロゲンジブロミド（１．７８ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。ＴＬＣによる分析は出発原料の存在を示唆し、追加的なヒドロ亜硫酸ナトリウム（５．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）を反応に添加して、それをさらに１時間撹拌した。有機層が分離し、水洗して（３×）硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１３１．５１ｇの５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルが提供された。

【０２９２】

パートＣ

実施例１０のパートＡで述べられる方法を使用して、５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチル（２６．３ｇ、９１．５ｍｍｏｌ）をオルト酪酸トリメチル（１８．３ｍＬ、１１４ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．５ｇ）で処理した。反応は３時間で完結し、２８ｇの５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸エチルが褐色油として提供された。

【０２９３】

パートＤ

水（１００ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（２．２３ｇ、５５．９ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール（１００ｍＬ）中の５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸エチル（１４．６ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌し、濃縮してエタノールを除去しジクロロメタンで洗浄した。得られた溶液を１０％塩酸の添加によってｐＨ５に調節した。混合物をクロロホルムで２回抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１１．５ｇの５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸が提供された。

【０２９４】

パートＥ

実施例６のパートＦで述べられる方法の変法を使用して、５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸（５．１４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（２．５９ｍＬ、２９．７ｍｍｏｌ）およびモルホリン（４．３３ｍＬ、４９．５ｍｍｏｌ）で処理した。塩化オキサリル添加を周囲温度で実施し、モルホリンとの反応は３時間で完結した。ワークアップ手順に続いて、６．２ｇの１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが得られた。

【０２９５】

パートＦ

ｍＣＰＢＡ（６．５６ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中の１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（６．２ｇ、１６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で３時間撹拌した。水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）を添加した。塩化ｐ－トルエンスルホニル（６．０５６ｇ、３１．７６ｍｍｏｌ）を５分間かけて添加し、反応を１時間撹拌した。実施例８のパートＤで述べられるようにして、ワークアップ手順およびクロマトグラフィー精製を実施した。得られた油をアセトンで完全に粉砕し、濾過して単離し乾燥させて、１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１７８～１７９℃の黄褐色粉末として提供された。

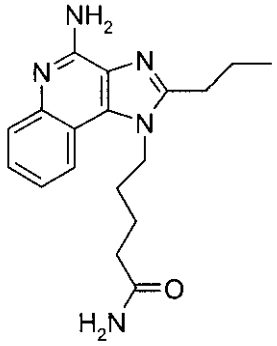
$C_{22}H_{29}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６６．８１；Ｈ、７．３９１；Ｎ、１７．７１．発見値Ｃ、６６．５０；Ｈ、７．３８；Ｎ、１７．４１．

【０２９６】

実施例３５

５－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミド

【化１２０】



パートＡ

５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸エチル（５．４ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）、実施例３４のパートＡ～Ｃで述べられるようにして調製された）および酢酸アンモニウム（１１．０ｇ、１４３ｍｍｏｌ）を高圧容器内に密封して２日間１３０℃で加熱し、次に周囲温度に冷却させた。水酸化アンモニウムを添加して混合物を中性ｐＨに調節した。次に混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出物を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、２．８ｇの５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミドが提供され、それを別の試行からの材料と合わせた。

【０２９７】

パートＢ

実施例３４のパートＦで述べられる方法の変法に従って、５－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミド（４．４ｇ、１４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（４．２８ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（５．２４ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）で処理した。アミノ化反応完結時に沈殿物が存在し、濾過して単離した。沈殿物をアセトンで完全に粉砕して超音波処理し、濾過して単離し真空オーブン内で８０℃で乾燥させ、１．２８ｇの５－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミドがｍｐ２０２～２０３℃の黄褐色粉末として提供された。

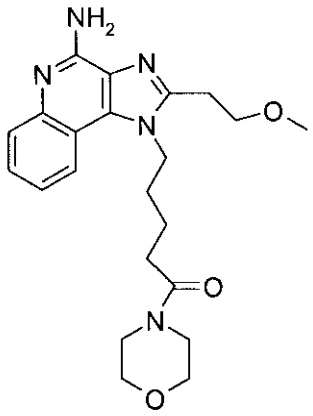
$C_{18}H_{23}N_5O \cdot 0.09H_2O$の分析計算値：Ｃ、６６．０９；Ｈ、７．１５；Ｎ、２１．４１．発見値Ｃ、６５．６９；Ｈ、７．４６；Ｎ、２１．２２．

【０２９８】

実施例３６

２－（２－メトキシエチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１２１】



パートＡ

５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチル（２３．０ｇ、８８．６ｍｍｏｌ、実施例３４のパートＡおよびＢで調製された）を実施例１２のパートＡで述べられる方法に従って処理した。塩化メトキシプロピオニル（１２．９７ｇ、１０６．３ｍｍｏｌ）の添加を０℃で実施し、反応を周囲温度で２時間撹拌した。トリエチルアミン（４９．４ｇ、３５４ｍｍｏｌ）との反応を加熱して４時間還流した。ワークアップ手順後、２８．６ｇの５－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ペンタン酸エチルが褐色油として得られた。

【０２９９】

パートＢ

実施例１１のパートＡで述べられる方法に従って、５－[２－（２－メトキシエチル）

－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ペンタン酸エチル（１５．１ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）を水酸化ナトリウム（２．２０ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）で処理した。反応を周囲温度で一晩撹拌し、水性ワークアップ手順後に、１０．２ｇの５－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ペンタン酸が提供された。

【０３００】

パートＣ

実施例６のパートＦで述べられる方法の変法に従って、５－[２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]ペンタン酸（５．５ｇ、１７ｍｍｏｌ）を処理した。塩化オキサリル（２．６３ｍＬ、３０．２ｍｍｏｌ）との反応を周囲温度で実施し３０分で完結した。モルホリン（４．４０ｍＬ、５０．４ｍｍｏｌ）との反応は３０分後に完結した。ワークアップ手順に続いて、６．５ｇの２－（２－メトキシエチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンが得られた。

【０３０１】

パートＤ

ｍＣＰＢＡ（６．６０ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１００ｍＬ）中の２－（２－メトキシエチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（６．５ｇ、１７ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で２時間撹拌した。反応を０℃に冷却し、水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）を添加した。クロロホルム（２０ｍＬ）中の塩化ベンゼンスルホニル（４．１１ｍＬ、３３．０ｍｍｏｌ）の溶液を２０分かけて添加し、反応が周囲温度に暖まるまで放置して２時間撹拌した。実施例８のパートＤで述べられるようにして、ワークアップ手順およびクロマトグラフィー精製を実施した。得られた生成物を１０％水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し、水洗して真空オーブン内で一晩乾燥させ、２－（２－メトキシエチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１２８～１２９℃の灰色がかった粉末として提供された。

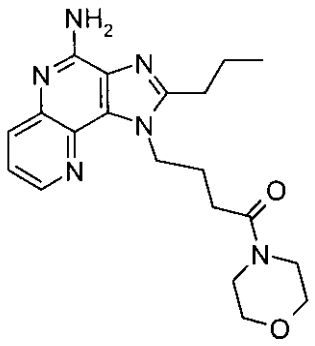
$C_{22}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.17H_2O$の分析計算値：Ｃ、６３．７４；Ｈ、７．１３；Ｎ、１６．８９．発見値Ｃ、６３．３３；Ｈ、７．３４；Ｎ、１６．７３．

【０３０２】

実施例３７

１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミン

【化１２２】



パートＡ

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロ［１，５］ナフチリジン（１０．０ｇ、４７．７ｍｍｏｌ）および４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（９．６ｇ、５７ｍ

ｍｏｌ）の懸濁液を５℃に冷却した。トリエチルアミン（１６．６ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応を周囲温度に暖まるまで放置して２時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水性画分をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１４．５ｇの４－（３－ニトロ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ブタン酸エチルが黄色固体として提供された。

【０３０３】

パートＢ

４－（３－ニトロ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ブタン酸エチル（５．０ｇ、１６ｍｍｏｌ）、５％炭素上白金（０．５０ｇ）、および酢酸エチル（８０ｍＬ）の混合物をパール容器に入れ、反応を水素圧下（３０ｐｓｉ、２．１×10^5Ｐａ）に２．５時間入れた。反応混合物をセライト濾材の層を通して濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－（３－アミノ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ブタン酸エチルが黄色油として提供された。

【０３０４】

パートＣ

ジクロロメタン（３５ｍＬ）中の４－（３－アミノ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ブタン酸エチル（２．０ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。塩化ブチリル（０．６８ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下して添加し、反応が周囲温度に暖まるまで放置して、９０分間撹拌し減圧下で濃縮した。トリエチルアミン（３．０ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）およびエタノール（３５ｍＬ）を添加し、得られた溶液を加熱して２日間還流した。ピリジン塩酸塩（０．１当量）を添加し、反応を加熱して一晩還流した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（７０ｍＬ）と飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）との間で分割した。水性層を分離しジクロロメタン（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、２．４３ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ブタン酸エチルが褐色油として提供された。

【０３０５】

パートＤ

水性水酸化ナトリウム（２．４ｍＬの６Ｍ）をエタノール（２５ｍＬ）中の４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ブタン酸エチル（２．３７ｇ、７．２６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で２時間撹拌し減圧下で濃縮した。残留物を水（１５ｍＬ）に溶解し、２Ｍ塩酸の添加によっｐＨ４に調節した。沈殿物が形成され、濾過して単離し、トルエンと混合してそれを減圧下で除去して、１．７８ｇの４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ブタン酸が黄褐色粉末として提供された。

【０３０６】

パートＥ

実施例６のパートＦの変法に従って、４－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ブタン酸（別の試行で調製された、５．３４ｍｍｏｌ）を処理した。１滴のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）を反応混合物に添加した。塩化オキサリル（１．４ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）の添加を周囲温度で実施し、反応を２時間撹拌した。追加的な塩化オキサリル（０．５ｍＬ）を添加し、反応をさらに１時間撹拌した。モルホリン（１．１７ｍＬ、１３．３ｍｍｏｌ）との反応を１時間撹拌した。ワークアップ手順に続いて、１．８０ｇの１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンが黄色固体として得られた。

【０３０７】

パートＦ

ｍＣＰＢＡ（１．１８ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）をクロロホルム（２５ｍＬ）中の１－（

４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン（１．８０ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で２時間撹拌した。水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）、続いて塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．０３ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応を１時間撹拌して飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）とジクロロメタン（７０ｍＬ）の間で分割した。水性層をジクロロメタン（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られた褐色固体をアセトニトリルで２回完全に粉砕し、次に米国バージニア州シャーロッツビルのバイオテージ（Ｂｉｏｔａｇｅ，Ｉｎｃ．（Ｃｈａｒｌｏｔｔｅｓｖｉｌｌｅ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ，ＵＳＡ））から入手できる）ホライゾン（ＨＯＲＩＺＯＮ）ＨＰＦＣシステム（自動化されたモジュラー高性能フラッシュ精製製品）を使用して、これもバイオテージ（Ｂｉｏｔａｇｅ，Ｉｎｃ．）から入手できるフラッシュ４０＋Ｍカートリッジを使用して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。溶出液の極性構成要素はクロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム８０：１８：２（ＣＭＡ）であった。１００：０から７５：２５への勾配でクロロホルム：ＣＭＡで溶出して精製を実施した。得られた固体を高真空下で８０℃で乾燥させ、０．５８３ｇの１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンがｍｐ１９６～１９７℃の灰色がかった粉末として提供された。

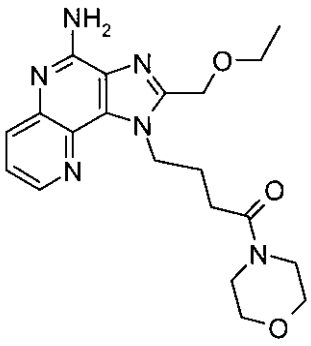
$C_{20}H_{26}N_6O_2$の分析計算値：Ｃ、６２．８１；Ｈ、６．８５；Ｎ、２１．９７．発見値Ｃ、６２．６０；Ｈ、７．０６；Ｎ、２２．００．

【０３０８】

実施例３８

２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミン

【化１２３】



パートＡ

実施例３７のパートＣで述べられる方法の変法に従って、４－（３－アミノ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ブタン酸エチル（２．５ｇ、９．１ｍｍｏｌ、実施例３７のパートＡおよびＢで調製された）を塩化エトキシアセチル（１．０２ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）で処理して環化した。トリエチルアミン（３．８ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）との反応を加熱して一晩還流し完結させた。ワークアップ手順に続いて、３．１１ｇのエチル４－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタン酸が褐色油として得られた。

【０３０９】

パートＢ

実施例３７のパートＤおよびＥの方法を使用して、エチル４－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタン酸（１．０ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を水性水酸化ナトリウム（２．９ｍＬの２Ｍ）、塩化オキサリル（０

．４２ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ）、およびモルホリン（０．３５ｍＬ、４．０ｍｍｏｌで処理した。塩化オキサリルとの反応は２時間で完結し、追加的な試薬は添加しなかった。ワークアップ手順に続いて、０．６４ｇの２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンが黄色固体として得られ、それを別の試行からの材料と合わせた。

【０３１０】

パートＣ

実施例３７のパートＦで述べられる方法を使用して、２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン（１．４２ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（０．９５８ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４ｍＬ）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（０．７７６ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）で処理した。クロマトグラフィー精製に続いて、得られた固体を高真空下で４８時間１２０℃で乾燥させ、０．６１４ｇの２－（エトキシメチル）－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンがｍｐ１５６～１５７℃の黄褐色粉末として提供された。

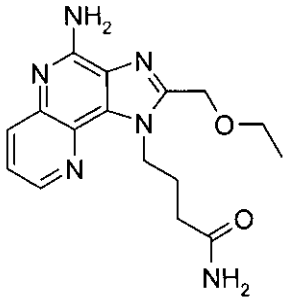
$C_{20}H_{26}N_6O_3 \cdot 0.3H_2O$の分析計算値：Ｃ、５９．４８；Ｈ、６．６４；Ｎ、２０．８１．発見値Ｃ、５９．５５；Ｈ、６．６３；Ｎ、２０．７０．

【０３１１】

実施例３９

４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタンアミド

【化１２４】



パートＡ

ジオキサン中のアンモニア（３３ｍＬの０．５Ｍ）の溶液をジクロロメタン（２０ｍＬ）中の塩化４－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタノイル（４．６４ｍｍｏｌ、実施例３８のパートＡおよびＢで述べられるようにして調製された）の溶液に添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。ＨＰＬＣによる分析は反応が不完全であることを示唆し、アンモニアガスを溶液に１０分間通して泡立てた。次に反応を１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水で完全に粉砕し濾過して単離し、１．０２ｇの４－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタンアミドが提供された。濾液をジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、追加的な０．３９ｇの生成物が提供された。合わせた固体を別の試行からの材料と混合した。

【０３１２】

パートＢ

ｍＣＰＢＡ（１．８０ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）をクロロホルム（５０ｍＬ）中の４－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－

イル］ブタンアミド（１．６３ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で３時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳによる分析は反応が不完全であることを示唆したので、追加的なｍＣＰＢＡ（１．２当量）を添加した。反応を２時間撹拌し、次に飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）およびクロロホルム（７５ｍＬ）で希釈した。水性層をジクロロメタン（２×３０ｍＬ）およびクロロホルム（１２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、２．３４ｇの４－［２－（エトキシメチル）－５－オキシド－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタンアミドがオレンジ色の固体として提供された。

【０３１３】

パートＣ

メタノール（２５ｍＬ）中のパートＢからの材料の溶液を０℃に冷却し、水酸化アンモニウム（１．８ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を添加した。塩化ベンゼンスルホニル（１．３ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）を滴下して添加し、反応を０℃で１時間撹拌し減圧下で濃縮した。残留物をメタノールで完全に粉砕し、濾過して単離し水性水酸化ナトリウム（２０ｍＬの２Ｍ）に溶解した。溶液を超音波処理して沈殿物を形成させ、それを濾過して単離し冷水で洗浄し、真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、０．４３２ｇの４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ブタンアミドがｍｐ２３１～２３２℃の淡黄色粉末として提供された。

$C_{16}H_{20}N_6O_2 \cdot 0.3H_2O$の分析計算値：Ｃ、５７．５８；Ｈ、６．２２；Ｎ、２５．１８．発見値Ｃ、５７．７６；Ｈ、６．３９；Ｎ、２５．１２．

【０３１４】

実施例４０～４５

パートＡ

窒素雰囲気下で、ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（３０．０ｇ、１３６ｍｍｏｌ）および４－アミノ酪酸エチル塩酸塩（３２ｇ、１９０ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（４７ｍＬ、３４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応を一晩撹拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をクロロホルム（５００ｍＬ）、水（２５ｍＬ）、および鹹水（２５ｍＬ）の間で分割した。有機層を分離して水：鹹水（１：１、３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られたオレンジ色の固体を酢酸エチル：ヘキサンから再結晶化し、高真空下で乾燥させて、２１．５ｇの４－[（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ]ブタン酸エチルが提供された。

【０３１５】

パートＢ

窒素雰囲気下で、４－[（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ]ブタン酸エチル（２１．５ｇ、６８ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（８．９０ｇ、１３６ｍｍｏｌ）、塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（１２．７ｇ、３４ｍｍｏｌ）、および９：１のアセトニトリル：水（２５０ｍＬ）の混合物を加熱して一晩還流させた。熱い反応混合物を濾過して、濾過ケークをアセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル：ヘキサンで完全に粉砕し、濾過して単離し、２１．５ｇのエチル４－［（５，６－ジメチル－８－ニトロテトラアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］ブタン酸が提供された。

【０３１６】

パートＣ

エチル４－［（５，６－ジメチル－８－ニトロテトラアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］ブタン酸（１０．０ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）、１０％炭素上のパラジウム（１．０ｇ）、およびアセトニトリル（３１０ｍＬ）の混合物を圧力容器に入れ、反応を水素圧下（３０ｐｓｉ、２．１×10^5Ｐａ）に一晩入れた。反応混合物をセライト濾材の層を通して濾過し、濾過ケークをメタノール（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－[（８－アミノ－５，６－ジメチルテトラアゾロ[１，５－ａ]ピリジ

ン－７－イル）アミノ]ブタン酸エチルが固体として提供された。この反応をもう一度繰り返した。

【０３１７】

パートＤ

実施例４０および４１では、窒素雰囲気下で、トルエン（３１０ｍＬ）中の４－[（８－アミノ－５，６－ジメチルテトラアゾロ[１，５－ａ]ピリジン－７－イル）アミノ]ブタン酸エチル（９．１ｇ、３１ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン塩酸塩（１．３４ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）およびオルト酪酸トリメチル（５．４２ｍＬ、３４．１ｍｍｏｌ）を撹拌しながら逐次添加した。反応を加熱して１．５時間還流し、周囲温度に一晩冷却させ、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム（３００ｍＬ）と飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）の間で分割した。水性層をクロロホルム（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×７５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、６．０ｇの４－（５，６－ジメチル－８－プロピル－７Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]テトラアゾロ[１，５－ａ]ピリジン－７－イル）ブタン酸エチルが白色固体として提供された。

【０３１８】

実施例４２および４３では、トルエン（１００ｍＬ）中の４－[（８－アミノ－５，６－ジメチルテトラアゾロ[１，５－ａ]ピリジン－７－イル）アミノ]ブタン酸エチル（４．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン塩酸塩（６６８ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）およびオルトプロピオン酸トリエチル（３．４ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応およびワークアップ手順は、実施例４０および４１で述べられるのと同様であった。粗製生成物を酢酸エチル：ヘキサンから再結晶化し、濾過して単離し、酢酸エチル：ヘキサンで洗浄し高真空下で乾燥させて、４．７ｇのエチル４－（８－エチル－５，６－ジメチル－７Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］テトラアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ブタン酸が灰色がかった結晶として提供された。

【０３１９】

実施例４４および４５では、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の４－[（８－アミノ－５，６－ジメチルテトラアゾロ[１，５－ａ]ピリジン－７－イル）アミノ]ブタン酸エチル（４．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。塩化エトキシアセチル（２．４６ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）を滴下して添加し、反応周囲温度に暖まるまで放置して、４時間撹拌した。追加的な塩化エトキシアセチル（０．５ｇ）を添加し、反応を３日間撹拌した。追加的な塩化エトキシアセチル（１．０ｇ）を再度添加し、反応を２時間撹拌して減圧下で濃縮した。

【０３２０】

パートＥ

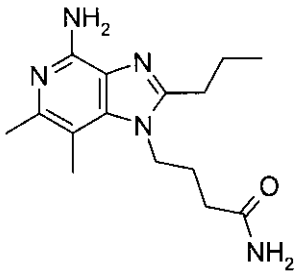
実施例４０～４３では、窒素雰囲気下で、エタノール（０．２Ｍ）中のパートＤからの材料の懸濁液に、水性水酸化ナトリウム（２．０当量の２Ｍまたは６Ｍ）を滴下して添加した。反応を１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物を少量の水（５～８ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を２Ｍ塩酸の添加によってｐＨ４に調節した。沈殿物が形成され、濾過して単離し、水洗して任意にトルエンと混合し、それを減圧下で除去した。得られた固体を真空下で２時間から数時間、任意に６０～７０℃で乾燥させた。

【０３２１】

実施例４４および４５では、エタノール（１５４ｍＬ）中のパートＤからの材料懸濁液に水性水酸化ナトリウム（３９ｍＬの２Ｍ）を滴下して添加し、反応を窒素下で２時間６０℃で加熱した。反応を周囲温度に冷却させ、１Ｎ塩酸の添加によってｐＨ７に調節し一晩放置した。溶剤を減圧下で除去した。トルエン（５０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）を２回添加し、減圧下で除去した。残留物を高真空下で乾燥させ、メタノール（２００ｍＬ）と混合し濾過して塩化ナトリウムを除去した。濾過ケークをメタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して固体が提供された。

【０３２２】
パートＦ
窒素雰囲気下で、ジクロロメタン（０．１Ｍ）と４滴のＤＭＦ中のパートＥからのブタン酸の懸濁液に、塩化オキサリル（３．０当量）を５分間かけて滴下して添加した。反応を１時間撹拌し、実施例４０、４１、４４、および４５で追加的な塩化オキサリル（０．５ｍＬ）を添加した。溶剤を減圧下で除去した。
【０３２３】
パートＧ
実施例４０、４２、および４４では、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン（０．１Ｍ）中のパートＦからの酸塩化物の懸濁液を０℃に冷却した。アンモニア（１．５当量のジオキサン中の０．５Ｍ溶液）を５分間かけて滴下して添加した。反応を１０分間撹拌し、次にアンモニアを溶液に１０分間通して泡立てた。反応を周囲温度で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水（実施例４０および４４）または水：酢酸エチル（実施例４２）で完全に粉砕し、濾過して単離し、水または水：酢酸エチルで洗浄して真空下で２～３時間任意に７０℃で乾燥させ、アミド生成物が固体として提供された。
【０３２４】
実施例４１、４３、および４５では、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン（０．１Ｍ）中のパートＦからの酸塩化物の懸濁液を０℃に冷却した。モルホリン（６．０当量）を５分間かけて滴下して添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。溶剤を減圧下で除去した。実施例４１では、残留物を酢酸エチルおよびメタノール（５ｍＬ）で完全に粉砕し（３０ｍＬ）、得られた固体を濾過して単離し、酢酸エチルで洗浄してクロロホルム（１００ｍＬ）と飽和水性炭酸水素ナトリウム（４０ｍＬ）の間で分割した。水性層を分離してクロロホルム（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して白色固体が提供された。実施例４３では、残留物を酢酸エチル：水で完全に粉砕し、得られた固体を濾過して単離し、酢酸エチルおよび水で洗浄して真空オーブン内で１時間７０℃で乾燥させた。実施例４５では、残留物に実施例４１で述べられる水性ワークアップ手順を施した。得られた固体を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、酢酸エチルで洗浄して高真空下で乾燥させ、白色固体が提供された。
【０３２５】
パートＨ
圧力容器に、パートＧからの材料、酸化白金（ＩＶ）（２０重量％）、およびトリフルオロ酢酸（０．１Ｍ）を装入し、混合物を水素圧下（５０ｐｓｉ、３．４×10^5Ｐａ）に入れて３日間にわたり振盪した。反応混合物を任意にセライト濾材パッドを通して濾過し（実施例４０）、濾過ケークをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を１Ｎ塩酸（５～１０ｍＬ）と混合し、１．５～３時間撹拌して０℃に冷却し、任意にクロロホルム（２０～３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を６Ｎ水酸化ナトリウム（実施例４０、４２、および４３）、６Ｎ水性炭酸カリウム（実施例４４および４５）、または飽和水性炭酸水素ナトリウム（実施例４１）の添加によって塩基性にした。実施例４０および４２では沈殿物が形成され、濾過して単離し、メタノールに溶解して減圧下で濃縮した。実施例４１および４３～４５では水性層が分離し、クロロホルム（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。下で各生成物の精製および特性決定について述べる。
【０３２６】
実施例４０
４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブタンアミド

【化１２５】



生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、メタノールで完全に粉砕して、濾過して単離し、メタノールおよびアセトニトリルで洗浄して、高真空下で一晩８０℃で乾燥させ、４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブタンアミドがｍｐ２２６．０～２２８．０℃の白色粉末として提供された。

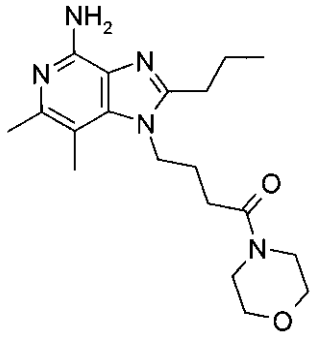
$C_{15}H_{23}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６２．２６；Ｈ、８．０１；Ｎ、２４．２０；発見値Ｃ、６１．９９；Ｈ、８．０７；Ｎ、２４．３６．

【０３２７】

実施例４１

６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化１２６】



生成物をホライゾン（ＨＯＲＩＺＯＮ）ＨＰＦＣシステムを使用してクロマトグラフィーによって精製し（９５：５から６０：４０への勾配でクロロホルム：ＣＭＡで溶出）、続いて酢酸エチルから再結晶化した。結晶を高真空下で乾燥させ、６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンがｍｐ１６４．０～１６５．０℃の白色粉末として提供された。

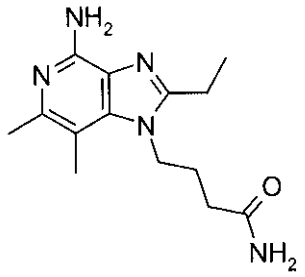
$C_{19}H_{29}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６３．４８；Ｈ、８．１３；Ｎ、１９．４８．発見値Ｃ、６３．３０；Ｈ、８．３３；Ｎ、１９．４９．

【０３２８】

実施例４２

４－（４－アミノ－２－エチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブタンアミド

【化１２７】



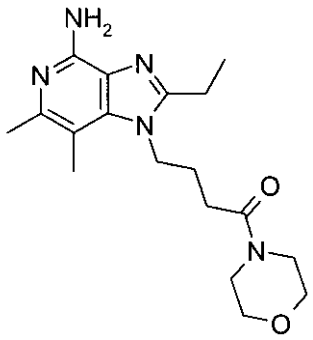
生成物をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し、１Ｎ水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し水洗して酢酸エチルで完全に粉砕し、高真空下で撹拌しながら１００℃で３時間乾燥させ、４－（４－アミノ－２－エチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブタンアミドがｍｐ２２８．０～２３０．０℃の白色粉末として提供された。
$C_{14}H_{21}N_5O \cdot 0.09H_2O$の分析計算値：Ｃ、６０．７１；Ｈ、７．７１；Ｎ、２５．２９．発見値Ｃ、６０．４５；Ｈ、８．０７；Ｎ、２５．５６．

【０３２９】

実施例４３

２－エチル－６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化１２８】



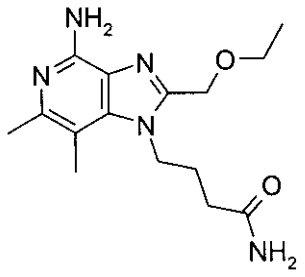
生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、高真空下で乾燥させ、アセトニトリルから２回再結晶化して、濾過して単離しアセトニトリルで洗浄し、高真空下で撹拌しながら１００℃で３時間乾燥させ、２－エチル－６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンがｍｐ２０９．０～２１０．０℃の白色粉末として提供された。
$C_{18}H_{27}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６２．５９；Ｈ、７．８８；Ｎ、２０．２７．発見値Ｃ、６２．４９；Ｈ、８．０９；Ｎ、２０．３４．

【０３３０】

実施例４４

４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタンアミド

【化１２９】



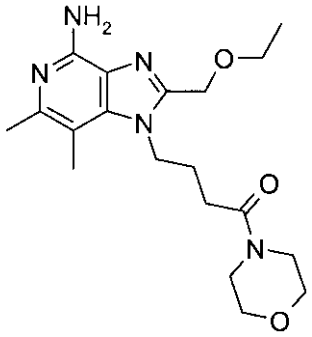
生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、酢酸エチルで洗浄して、１Ｎ水酸化ナトリウムと共に超音波で１分間処理し、濾過して単離し水洗して高真空下で一晩乾燥させ、４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタンアミドがｍｐ１９９．０～２００．０℃の白色粉末として提供された。
$C_{15}H_{23}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、５９．００；Ｈ、７．５９；Ｎ、２２．９３．発見値Ｃ、５８．７２；Ｈ、７．５３；Ｎ、２２．７６．

【０３３１】

実施例４５

２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化１３０】



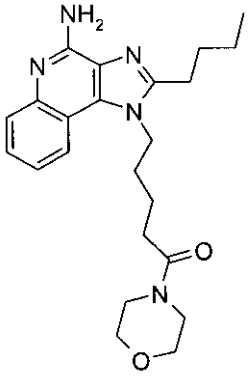
生成物を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し、酢酸エチルで洗浄して１Ｎ水酸化ナトリウム（５ｍＬ）と共に３０秒間超音波処理し、水（２０ｍＬ）およびクロロホルム（５０ｍＬ）で希釈した。水性層を分離し、クロロホルム（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を１Ｎ水酸化ナトリウム（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで完全に粉砕し、濾過して単離し高真空下で２時間７０℃で乾燥させ、２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（４－モルホリン－４－イル－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンがｍｐ１５６．０～１５８．０℃の白色粉末として提供された。
$C_{19}H_{29}N_5O_3$の分析計算値：Ｃ、６０．７８；Ｈ、７．７８５；Ｎ、１８．６５．発見値Ｃ、６０．４４；Ｈ、８．０７；Ｎ、１８．３２．

【０３３２】

実施例４６

２－ブチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１３１】



実施例３４のパートＣ、Ｄ、Ｅ、およびＦで述べられる方法を使用して、実施例３４のパートＡおよびＢで調製された５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルを処理した。トリメチルオルト吉草酸をパートＣでオルト酪酸トリメチルの代わりに使用した。パートＦからの生成物のクロマトグラフィー精製（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）に続いて、２－ブチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１４１～１４３℃の灰色がかった粉末として得られた。

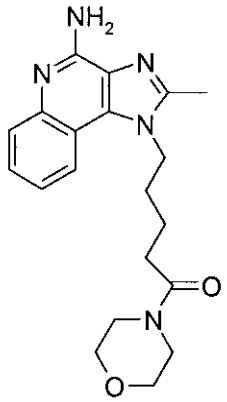
$C_{23}H_{31}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６７．４６；Ｈ、７．６３；Ｎ、１７．１０．発見値Ｃ、６７．３７；Ｈ、７．６６；Ｎ、１６．９０．

【０３３３】

実施例４７

２－メチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

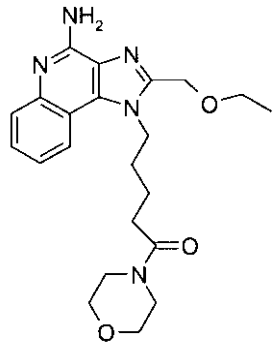
【化１３２】



パートＡ

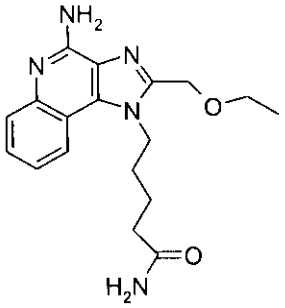
実施例３４のパートＣ、Ｄ、およびＥで述べられる方法を使用して、実施例３４のパートＡおよびＢで調製された５エチル５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルを２－メチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンに転換した。オルト酢酸トリメチルをパートＣでオルト酪酸トリメチルの代わりに使用し、反応を４時間加熱した。パートＥでは、塩化オキサリル（１．８当量）による処理を１５分ずつ３回実施した。１回目の添加前にＤＭＦ（５ｍＬ）を反応に添加した。

【０３３４】
パートＢ
実施例３６のパートＤで述べられる方法に従って、２－メチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン（８．４ｇ、２４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（７．１９ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）、および塩化ベンゼンスルホニル（５．９３ｍＬ、４６．５ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９０：１０のジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた生成物を１０％水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し水洗して真空オーブン内で一晩乾燥させ、０．４８７ｇの２－メチル－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ２１８～２１９℃の灰色がかった粉末として提供された。
$C_{20}H_{25}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６５．３７；Ｈ、６．８６；Ｎ、１９．０６．発見値Ｃ、６５．２０；Ｈ、７．０３；Ｎ、１８．９８．
【０３３５】
実施例４８
２－（エトキシメチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン
【化１３３】



実施例３６のパートＡ～Ｄで述べられる方法を使用して、実施例３４のパートＡおよびＢで調製された５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルを処理した。塩化エトキシアセチルをパートＡで塩化メトキシプロピオニルの代わりに使用した。パートＤからの生成物のクロマトグラフィー精製（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）に続いて、生成物を１０％水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し水洗して真空オーブン内で一晩乾燥させ、２－（エトキシメチル）－１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１２８～１２９℃の黄褐色固体として提供された。
$C_{22}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.54H_2O$の分析計算値：Ｃ、６２．７２；Ｈ、７．２０；Ｎ、１６．６２．発見値Ｃ、６２．７２；Ｈ、７．１６；Ｎ、１６．６０．
【０３３６】
実施例４９
５－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ペンタンアミド

【化１３４】



パートＡ

実施例３６のパートＡで述べられるようにして、実施例３４のパートＡおよびＢで調製された５－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）ペンタン酸エチルを処理した。塩化エトキシアセチルを塩化メトキシプロピオニルの代わりに使用した。５－（２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸エチル（６．０ｇ、１７ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（１５ｇ）を高圧容器内に密封し、１１０℃で４日間加熱して、次に周囲温度に冷却させた。水性水酸化ナトリウム（１０％）を添加し、次に混合物をジクロロメタン（３×）で抽出した。生成物がジクロロメタンから結晶化し、２回に分けて収集され、２．６４ｇの５－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ペンタンアミドがｍｐ１５７～１５８℃の灰色がかった固体として提供された。

$C_{18}H_{22}N_4O_2$の分析計算値：Ｃ、６６．２４；Ｈ、６．７９；Ｎ、１７．１７．発見値Ｃ、６５．９９；Ｈ、６．６７；Ｎ、１７．０８．

【０３３７】

パートＢ

実施例３６のパートＤで述べられる方法に従って、５－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ペンタンアミド（２．２５ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（２．７７ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）、および塩化ベンゼンスルホニル（１．７１ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９０：１０から８５：１５への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた生成物を１０％水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し水洗して真空オーブン内で一晩乾燥させ、０．７５２ｇの５－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］ペンタンアミドがｍｐ１９８～２００℃の黄褐色固体として提供された。

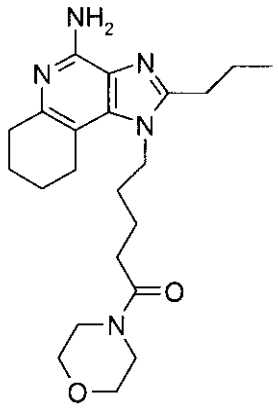
$C_{18}H_{23}N_5O_2$・０．２１H_2Oの分析計算値：Ｃ、６２．６４；Ｈ、６．８４；Ｎ、２０．２９．発見値Ｃ、６２．２６；Ｈ、６．８０；Ｎ、１９．９６．

【０３３８】

実施例５０

１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン

【化１３５】



１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（１．６６ｇ、４．１９ｍｍｏｌ、実施例３４で調製された）、酸化白金（ＩＶ）（１．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）、およびトリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）の混合物をパール容器に入れ、水素圧下（４０ｐｓｉ、２．８×10^5Ｐａ）で一晩振盪した。反応混合物をセライト濾材の層を通して濾過し、濾過ケークをエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９５：５のジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた固体を１０％水性水酸化ナトリウムで３回完全に粉砕し、濾過して単離し水洗して、０．４６８ｇの１－（５－モルホリン－４－イル－５－オキソペンチル）－２－プロピル－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンがｍｐ１５８～１６０℃の白色固体として提供された。

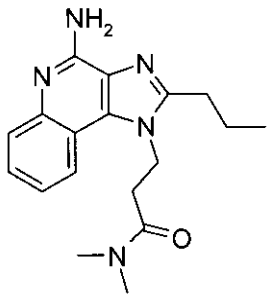
$C_{22}H_{33}N_5O_2$・０．０５H_2Oの分析計算値：Ｃ、６５．９９；Ｈ、８．３３；Ｎ、１７．４９．発見値Ｃ、６５．５９；Ｈ、８．６０；Ｎ、１７．７６．

【０３３９】

実施例５１

３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

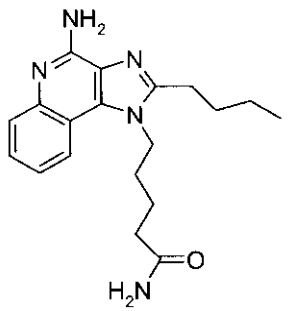
【化１３６】



パートＡ

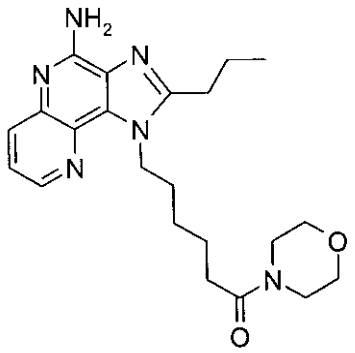
ジメチルアミン（１５ｍＬの４０％水性溶液）をＴＨＦ（７ｍＬ）中の３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（４．０２ｇ、１２．９ｍｍｏｌ、実施例１８のパートＢで調製された）の溶液に添加し、反応混合物を圧力容器内で一晩１１０℃で加熱した。反応を周囲温度に冷却させ減圧下で濃縮して、４．１ｇのＮ，Ｎ－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノ

リン－１－イル）プロパンアミドが暗褐色固体として提供された。
【０３４０】
パートＢ
実施例３６のパートＤで述べられる方法に従って、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）プロパンアミド（２．４０ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（３．１１ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）、および塩化ベンゼンスルホニル（１．９２ｍＬ、１５．１ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（９３：７のジクロロメタン：メタノールで溶出）、０．０９７ｇの３－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２０７～２０９℃の黄褐色粉末として提供された。
$C_{18}H_{23}N_5O \cdot 0.19H_2O$の分析計算値：Ｃ、６５．７５；Ｈ、７．０７；Ｎ、２１．３．発見値Ｃ、６５．７１；Ｈ、７．３８；Ｎ、２０．９．
【０３４１】
実施例５２
５－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミド
【化１３７】



パートＡ
５－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）ペンタン酸エチル（１０．０ｇ、２８．２ｍｍｏｌ、実施例４６で調製された）および酢酸アンモニウム（１０ｇ）を高圧容器内に密封し、１３０℃で２日間加熱し、次に周囲温度に冷却させた。飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、次に混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機画分を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび鹹水で逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、８．６ｇの５－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミドが提供された。
【０３４２】
パートＢ
実施例３６のパートＤで述べられる方法に従って、５－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミド（８．６ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（１０．７ｇ、４６．４ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（４０ｍＬ）、および塩化ベンゼンスルホニル（６．５９ｍＬ、５１．６ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製した（９０：１０から８０：２０への勾配でジクロロメタン：メタノールで溶出）。得られた生成物を１０％水性水酸化ナトリウムと共に３回、そして３０％水性水酸化ナトリウムと共に１回超音波処理し、濾過して単離し水洗して真空オーブン内で一晩乾燥させ、０．３６７ｇの５－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ペンタンアミドがｍｐ２１９～２２１℃の黄褐色固体として提供された。
$C_{19}H_{25}N_5O \cdot 0.21H_2O$の分析計算値：Ｃ、６６．５０；Ｈ、７．４６；Ｎ、２０

．４１．発見値Ｃ、６６．３４；Ｈ、７．８１；Ｎ、２０．０１．
【０３４３】
実施例５３
１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミン
【化１３８】



パートＡ
クロロホルム（１８０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロ［１，５］ナフチリジン（９．０ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）の懸濁液をおよそ０℃に冷却した。６－アミノヘキサン酸エチル塩酸塩（１２．６ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１６．６ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ）を撹拌しながら逐次添加し、反応を１５分間撹拌した。混合物をクロロホルム（１８０ｍＬ）で希釈し、１％水性炭酸ナトリウム（３×１２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、６－（３－ニトロ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）ヘキサン酸エチルが黄色油として提供された。
【０３４４】
パートＢ
実施例３７のパートＢで述べられる方法を使用してパートＡからの材料を水素化し、６－（３－アミノ[１，５]ナフチリジン－４－イルアミノ）エチルヘキサン酸が提供され、それをクロロホルム（６５０ｍＬ）に溶解して３つの部分に分割した（３００ｍＬ、１７５ｍＬ、および１７５ｍＬ）。
【０３４５】
パートＣ
パートＢからの１７５ｍＬの部分に、塩化ブチリル（３．６１ｍＬ、３４．７ｍｍｏｌ）を１０５分間かけて４回に分けて添加した。２時間の総反応時間後、溶剤を減圧下で除去した。残留物をおよそ０℃に冷却しながらアセトン（２ｍＬ／ｇ）で完全に粉砕し、得られた固体を濾過して単離し、風乾してエタノール（３３ｍＬ）に懸濁した。５０％（ｗ／ｗ）の水性水酸化ナトリウム（２．７８ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）および１１．４ｍＬの水の混合物を撹拌しながら添加し、得られた混合物を周囲温度で１０分間撹拌し、１時間８５℃で加熱して周囲温度に冷却させた。溶剤を減圧下で除去し、残留物をクロロホルム（９０ｍＬ）と脱イオン水（１５ｍＬ）の間で分割して１０分間撹拌した。１Ｎ塩酸の添加によって水性相をｐＨ５に調節し、次に有機相を分離して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、３．８ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸が提供された。
【０３４６】
パートＤ
１滴のＤＭＦを含有するジクロロメタン（３８ｍＬ）中の６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸（２．５６ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．０４ｍ

Ｌ、２３．４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。反応混合物を周囲温度で１．７５時間撹拌し、次に追加的な塩化オキサリル（０．３５ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応をさらに４５分間撹拌し、次に減圧下で濃縮して、塩化６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサノイルが提供された。

【０３４７】

パートＥ

モルホリン（１．７２ｍＬ、１９．６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ／ｇ）中のパートＤからの材料の溶液に添加し、反応を周囲温度で３０分間撹拌し、次にジクロロメタン（２０ｍＬ／ｇ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ／ｇ）で希釈した。有機画分を分離し減圧下で濃縮して、１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンが提供された。

【０３４８】

パートＦ

クロロホルム（４０ｍＬ）中のパートＥからの材料の溶液にｍＣＰＢＡ（純度７０～７７％、４．５２ｇ）を添加し、さらなるｍＣＰＢＡ（２．２６ｇ）の添加前に反応を３．２５時間撹拌した。撹拌をさらに４５分間継続し、次に反応をクロロホルム（３０ｍＬ／ｇ）で希釈して１％水性炭酸ナトリウムで２回洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（２５ｍＬ）に溶解し、水酸化アンモニウム（１３ｍＬの２８％）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．９３ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を逐次添加した。反応混合物を１５分間撹拌し、追加的なジクロロメタン（７５ｍＬ）を添加した。有機層が分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗製生成物（５．０６ｇ）をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（クロロホルム中の２．５％メタノールで溶出）、続いてアセトニトリル／水から再結晶化した。結晶を真空オーブン内において９０℃で３日間、そして１１２℃で４時間乾燥させて、１．２５ｇの１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンがｍｐ１４８～１５０℃の淡黄色固体として提供された。

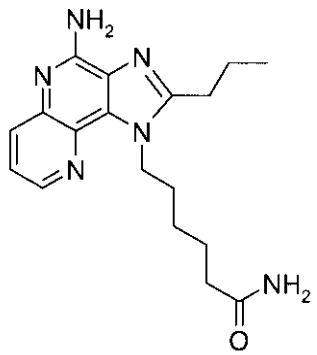
$C_{22}H_{30}N_6O_2$の分析計算値：Ｃ、６４．３７；Ｈ、７．３７；Ｎ、２０．４７．発見値Ｃ、６４．１９；Ｈ、７．５８；Ｎ、２０．７０．

【０３４９】

実施例５４

６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミド

【化１３９】



パートＡ

実施例５３のパートＡ～Ｄで述べられる方法に従って調製されたジクロロメタン（２０ｍＬ／ｇ）中の塩化６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリ

ジン－１－イル]ヘキサノイル（４．８ｍｍｏｌ）の溶液をおよそ０℃に冷却し、無水アンモニアを溶液に１０分間通して泡立てた。反応を周囲温度に暖めてさらに３０分間撹拌した。クロロホルム（２０ｍＬ／ｇ）および水（１５ｍＬ／ｇ）を反応に添加した。水性層を分離し、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を減圧下で濃縮した。粗製生成物をアセトニトリル（１９ｍＬ／ｇ）から再結晶化して、１．２０ｇの６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミドが提供された。

【０３５０】

パートＢ

実施例５３のパートＦで述べられる方法の変法を使用して、６－（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミド（１．２０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（２．４７ｇの純度７０～７７％）、続いて水酸化アンモニウム（４ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（０．７０ｇ）で処理した。アミノ化反応を１時間撹拌したところ沈殿物が存在し、濾過して単離しクロロホルムおよび水で洗浄した。沈殿物を挽き砕いて７０℃で３日間、次に９５℃で一晩乾燥させ、０．４６ｇの６－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミドがｍｐ２１６．５～２１７．５℃の白色固体として提供された。

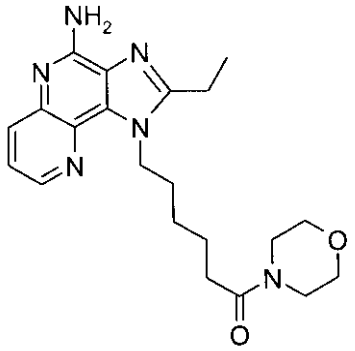
$C_{18}H_{24}N_6O$の分析計算値：Ｃ、６３．５１；Ｈ、７．１１；Ｎ、２４．６９．発見値Ｃ、６３．２９；Ｈ、７．１０；Ｎ、２４．６８．

【０３５１】

実施例５５

２－エチル－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミン

【化１４０】



パートＡ

実施例５３のパートＢからの３００ｍＬの部分に、塩化プロピオニル（５．１７ｍＬ、５９．５ｍｍｏｌ）を３回に分けて（各１９．８ｍｍｏｌ）４５～６０分間を開けて添加した。３時間の総反応時間後に、溶剤を減圧下で除去した。実施例５３のパートＣで述べられる方法に従って残留物を精製して単離し、５０％（ｗ／ｗ）水性水酸化ナトリウム（４．７６ｇ、５９．６ｍｍｏｌ）と１８．８ｍＬの水との混合物で処理した。次に実施例５３のパートＣの方法を使用して、３．５６ｇの６－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸を単離した。

【０３５２】

パートＤ

実施例５３のパートＤで述べられる方法を使用して、６－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸（３．４６ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（３．８７ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）で処理して、塩化６－[

２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサノイルを得て、それをジクロロメタンに溶解し（２０ｍＬ／ｇ）２つの等しい部分に分割した。

【０３５３】

パートＥ

モルホリン（１．２１ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）をパートＤからの１部分に添加して、反応を周囲温度で１５分間撹拌し、次にジクロロメタン（２０ｍＬ／ｇ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ／ｇ）で希釈した。有機画分が分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮して、２－エチル－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンが提供された。

【０３５４】

パートＦ

実施例５３のパートＦで述べられる方法を使用して、パートＥからの材料をｍＣＰＢＡ（４．９２ｇの純度７０～７７％）、続いて水酸化アンモニウム（９ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．４０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）で処理した。粗製生成物（３．２２ｇ）をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（クロロホルム中の２．５％メタノールで溶出）、続いてアセトニトリルから再結晶化した。結晶を真空オーブン内において９０℃で３日間、そして１１２℃で４時間乾燥させ、０．７９ｇの２－エチル－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンが、ｍｐ１６３～１６５℃の淡黄色固体として提供された。

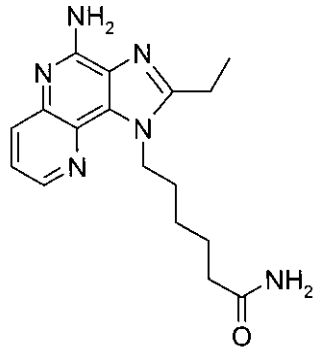
$C_{21}H_{28}N_6O_2$の分析計算値：Ｃ、６３．６１；Ｈ、７．１２；Ｎ、２１．２０．発見値Ｃ、６３．５２；Ｈ、７．２９；Ｎ、２１．４７．

【０３５５】

実施例５６

６－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミド

【化１４１】



パートＡ

実施例５５のパートＤからの溶液の第２の部分をおよそ０℃に冷却し、無水アンモニアを溶液に１０分間通して泡立てた。反応を周囲温度に暖めてさらに３０分間撹拌した。クロロホルム（３０ｍＬ／ｇ）および水（１５ｍＬ／ｇ）を反応に添加し、混合物を３０分間撹拌した。有機画分が分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をアセトニトリル（１０ｍＬ／ｇ）から再結晶化し、１．１８ｇの６－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミドが提供された。

【０３５６】

パートＢ

実施例５３のパートＦで述べられる方法の変法を使用して、６－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミド（１．１８ｇ、３．８ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（２．５４ｇの純度７０～７７％）、続いて水酸化アンモニウム（４ｍＬ）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（０．７２ｇ）で処理した。アミノ化反応を１５分間撹拌したところ沈殿物が存在し、濾過して単離した。沈殿物をホライゾン（ＨＯＲＩＺＯＮ）ＨＦＰＣシステムを使用してクロマトグラフィーによって精製し（シリカカートリッジ、クロロホルム中の０～５５％ＣＭＡで溶出）、３日間９０℃で乾燥させ、０．３４ｇの６－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミドがｍｐ２２０～２２１℃の淡黄色固体として提供された。

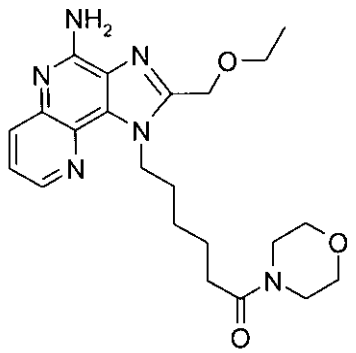
$C_{17}H_{24}N_6O_2 \cdot 0.1H_2O$の分析計算値：Ｃ、６２．２１；Ｈ、６．８２；Ｎ、２５．６１．発見値Ｃ、６１．６９；Ｈ、６．８９；Ｎ、２５．５４．

【０３５７】

実施例５７

２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミン

【化１４２】



パートＡ

塩化エトキシアセチル（１．５５ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）を実施例５３のパートＢからの溶液の１７５ｍＬの部分に添加した。１時間の総反応時間後、溶剤を減圧下で除去した。実施例５３のパートＣで述べられる方法に従って、残留物をおよそ０℃に冷却しながら酢酸エチル（２ｍＬ／ｇ）で完全に粉砕し、得られた固体を濾過して単離し、風乾して５０％（ｗ／ｗ）水性水酸化ナトリウム（２．７８ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）と１１．８ｍＬの水との混合物で処理した。ワークアップ中に有機および酸性水性相の間に固体が存在した。固体を濾過して単離しメタノールで完全に粉砕し、濾過して単離し減圧下で乾燥させ、有機相から単離された材料と合わせて、３．２５ｇの６－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸が提供された。

【０３５８】

パートＢ

実施例５３のパートＤで述べられる方法を使用して、６－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサン酸（３．２３ｇ、９．４ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（３．２９ｍＬ、３７．７ｍｍｏｌ）で処理し、塩化６－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサノイルを得た。反応は２時間で完結した。

【０３５９】

パートＣ

実施例５３のパートＥで述べられる方法を使用して、パートＢからの材料をモルホリン（２．０６ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）で処理し、２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジンが提供された。

【０３６０】

パートＤ

実施例５３のパートＦで述べられる方法を使用して、パートＣからの材料をｍＣＰＢＡ（８．１５ｇの純度７０～７７％）、続いて水酸化アンモニウム（１５ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．３２ｇ）で処理した。粗製生成物（５．９１ｇ）をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（クロロホルム中の２％メタノールで溶出）、続いてアセトニトリル／水から再結晶化した。結晶を真空オーブン内において９０℃で３日間、そして１１２℃で４時間乾燥させ、０．６３ｇの２－（エトキシメチル）－１－（６－モルホリン－４－イル－６－オキソヘキシル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－４－アミンがｍｐ１６８～１７０℃の淡黄色固体として提供された。

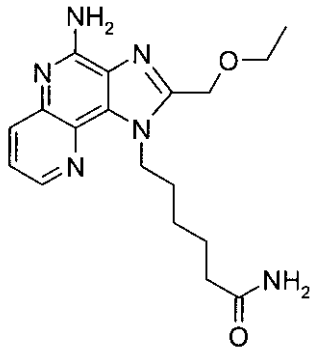
$C_{22}H_{30}N_6O_3$：の分析計算値Ｃ、６１．９５；Ｈ、７．０９；Ｎ、１９．７０．発見値Ｃ、６１．８０；Ｈ、７．１３；Ｎ、１９．９６．

【０３６１】

実施例５８

６－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ヘキサンアミド

【化１４３】



パートＡ

実施例５７のパートＡおよびＢで述べられる方法に従って調製されたジクロロメタン（２０ｍＬ／ｇ）中の塩化６－[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ][１，５]ナフチリジン－１－イル]ヘキサノイルの溶液（５．８ｍｍｏｌ）をおよそ０℃に冷却し、無水アンモニアを溶液に１０分間通して泡立てた。反応を周囲温度に暖めてさらに３０分間撹拌した。クロロホルム（２０ｍＬ／ｇ）および水（１５ｍＬ／ｇ）を反応に添加した。固体が存在し、濾過して単離して、０．９６ｇの６－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ヘキサンアミドが提供された。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をクロロホルム（７５ｍＬ）と１％水性炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）の間で分割した。有機画分を減圧下で濃縮し、残留物をアセトニトリルで完全に粉砕し濾過して単離して、追加的な０．７４ｇの生成物が提供された。２つの固体を合わせ、次のステップで使用した。

【０３６２】

パートＢ

実施例５３のパートＦで述べられる方法の変法を使用して、６－［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル）ヘキサンアミ

ド（１．７０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（３．３４ｇの純度７０～７７％）、続いて水酸化アンモニウム（５．５ｍＬ）、および塩化ｐ－トルエンスルホニル（０．９５ｇ）で処理した。アミノ化反応を１時間撹拌したところ沈殿物が存在し、濾過して単離しクロロホルムおよび水で洗浄した。沈殿物を２－プロパノール（７．５ｍＬ／ｇ、９７℃）で完全に粉砕し、混合物が熱い内に濾過した。単離された固体を真空下で一晩、次に真空オーブン内で６日間６５℃で乾燥させた。次に生成物を１Ｍ水性水酸化ナトリウム中で１５分間超音波処理し、濾過して単離し、脱イオン水で洗浄して真空オーブン内で３日間９０℃で乾燥させ、０．３２ｇの６－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］［１，５］ナフチリジン－１－イル］ヘキサンアミドがｍｐ２１５～２１７℃の黄色固体として提供された。

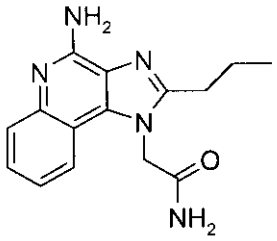
$C_{18}H_{24}N_6O_2 \cdot 0.37H_2O$の分析計算値：Ｃ、５９．５４；Ｈ、６．８７；Ｎ、２３．１５．発見値Ｃ、５９．６６；Ｈ、７．００；Ｎ、２３．４４．

【０３６３】

実施例５９

２－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）アセトアミド

【化１４４】



パートＡ

無水ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の３－アミノ－４－クロロキノリン［サリー（Ｓｕｒｒｅｙ）ら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、７３、２４１３～２４１６ページ（１９５１）参照］、（１３．２ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２２．３ｍＬ、０．１６０ｍｏｌ）を撹拌しながら添加した。次にジクロロメタン（５０ｍＬ）中の塩化ブチリル（１３ｍＬ、１２５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加し、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。メタノール（２５ｍＬ）を添加し、反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次に放置した。水性層が分離し、ジクロロメタン（７５ｍＬ）で抽出し、次に合わせた有機画分を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物（２２．８ｇ）をトルエン（４５ｍＬ）およびヘキサン（１５ｍＬ）の混合物から再結晶化し、９．２のＮ－（４－クロロキノリン－３－イル）ブタンアミドが褐色針状晶として提供された。

【０３６４】

パートＢ

Ｎ－（４－クロロキノリン－３－イル）ブタンアミド（５．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）およびグリシンエチルエステル塩酸塩（１０．０ｇ、７２ｍｍｏｌ）の無希釈混合物を固体が融解するまで、ヒートガンで穏やかに加熱した。反応に続いてＬＣ／ＭＳを実施し、出発原料が残らなくなるまでさらにもう２回短時間熱をかけた。ジクロロメタン（１００ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を全ての固体が溶解するまで撹拌した。水性層を分離し、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）および水で逐次洗浄し、

炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物（３．６ｇ）を熱トルエン（１５０ｍＬ）に溶解し、トシル酸ピリジニウム（１００ｍｇ）を添加した。反応をディーン・スターク・トラップ下で加熱して１時間還流し、周囲温度で３日間放置して、加熱して２時間還流し、周囲温度に冷却してジクロロメタン（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、３．２ｇの（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）酢酸エチルが淡褐色固体として提供された。

【０３６５】

パートＣ

ｍＣＰＢＡ（４．７０ｇの７５％、２７．３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）中の（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）酢酸エチル（３．２ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液に５分間かけて添加し、それをおよそ０℃に冷却した。反応混合物を低温で１０分間、次に室温で１時間撹拌し、その時点でＬＣ／ＭＳによる分析は、反応が完結していないことを示唆した。反応混合物を１時間撹拌したがなおも不完全であり、追加的なｍＣＰＢＡ（１．０ｇ）を添加した。反応をさらに３０分間撹拌し、次に水性層を分離してジクロロメタン（２×３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３３ｍＬ）および２５％水性水酸化ナトリウム（２ｍＬ）の混合物で２回洗浄し、次に０℃に冷却した。激しく撹拌しながら、水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）を添加し、次にジクロロメタン（１５ｍＬ）中の塩化ベンゼンスルホニル（２．４ｍＬ、１９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。反応混合物を１５分間撹拌し、周囲温度に暖めて次に２時間撹拌した。水性層を分離し、ジクロロメタン（２×３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３３ｍＬ）および２５％水性水酸化ナトリウム（２ｍＬ）の混合物で２回洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し（シリカゲル、溶出液１Ｌあたり３ｍＬの水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中の５％メタノールで溶出）、続いてエタノール／水から３回再結晶化した。結晶を真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）酢酸エチルがｍｐ１７０～１７２℃の黄褐色針状晶として提供された。

$C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot 0.27H_2O \cdot 0.14C_2H_5OH$の分析計算値：Ｃ、６４．１７；Ｈ、６．６１；Ｎ、１７．３３．発見値Ｃ、６３．９３；Ｈ、６．６０；Ｎ、１７．１０．

【０３６６】

パートＤ

密封した圧力容器内で、（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）酢酸エチル（０．８０ｇ）、メタノール（３５ｍＬの７Ｎ）中のアンモニア溶液、および塩化アンモニウム（０．５０ｇ）を１５０℃で２０時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、固体残留物を飽和水性重炭酸ナトリウムで１時間完全に粉砕し、濾過して単離し水洗した。固体をメタノール／水から再結晶化し、結晶を２５％水性水酸化ナトリウム（２×２５ｍＬ）および水（２×２５ｍＬ）で逐次洗浄し、真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、０．１２０ｇの２－（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）アセトアミドがｍｐ＞３００℃の淡黄褐色結晶として提供された。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ２８４（Ｍ＋H^+）；

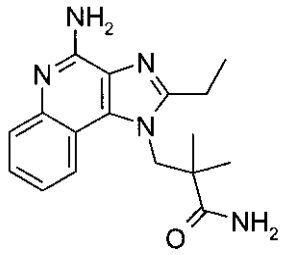
$C_{15}H_{17}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６３．５９；Ｈ、６．０５；Ｎ、２４．７２．発見値Ｃ、６３．２９；Ｈ、５．８８；Ｎ、２５．０７．

【０３６７】

実施例６０

３－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド

【化１４５】



パートＡ

オルト酪酸トリメチルの代わりにオルトプロピオン酸トリエチルを使用して、実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って、３－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（実施例２６のパートＡ～Ｄ参照、３．６ｇ、１２ｍｍｏｌ）を処理した。オルトプロピオン酸トリエチル（４．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．０３０ｇ）の添加に先だって、反応を加熱して１５分間還流した。反応を加熱して３時間還流した後、それを減圧下で濃縮したが、^{1}ＨＮＭＲによって不完全であることが分かった。油をトルエン（１００ｍＬ）に溶解し濃硫酸（１滴）を添加した。反応を加熱して２時間還流し放置冷却した。トリエチルアミン（５ｍＬ）を添加し、反応を加熱して２時間還流し周囲温度に冷却させ、飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３５ｍＬ）で洗浄して、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して濃縮し、３．６ｇの３－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが油として提供された。

【０３６８】

パートＢ

およそ０℃に冷却されたジクロロメタン（１００ｍＬ）中の３－（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（３．６ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（４．８ｇの７５％、２２ｍｍｏｌ）を数分間かけて添加した。反応混合物を低温で１０分間、次に周囲温度で３時間撹拌した。次に反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３４ｍＬ）および２５％水性水酸化ナトリウム（１ｍＬ）の混合物で２回洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して、次に０℃に冷却した。イソシアン酸トリクロロアセチル（１．７ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応を低温で１５分間撹拌し、周囲温度に暖めて１時間撹拌した。溶剤を減圧下で除去し残留物をメタノール（５０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液にナトリウムメトキシド（６．５ｍＬのメタノール中２５％溶液、３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌しておよそ０℃に３０分間冷却した。沈殿物が形成され、濾過して単離し、１．２ｇの３－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチルが提供された。

【０３６９】

パートＣ

水酸化カリウム（１６ｍＬのメタノール中０．５Ｍ溶液）の溶液を３－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（１．２ｇ、３．７ｍｍｏｌ）に添加し、得られた溶液を加熱して５日間還流し、周囲温度に冷却させた。塩化水素（８．５ｍＬのジエチルエーテル中１Ｎ溶液）を添加し、反応を３０分間撹拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解した。ジクロロメタン（５ｍＬ）中の塩化オキサリル（０．７０ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、溶液を一晩周囲温度で撹拌して、次に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、アンモニア（１０ｍＬの１，４－ジオキサン中の０．５Ｍ溶液）を添加した。反応を１５分間撹拌し、次に追加的なアンモニア

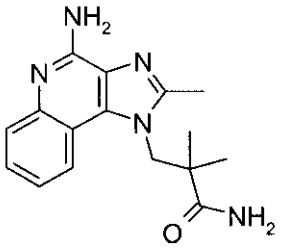
（１０ｍＬのメタノール中の７Ｎ溶液）を添加した。反応を２時間撹拌し減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンと共に５分間撹拌し、濾過して単離し、メタノール／水から再結晶化した。得られた針状晶を真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、３－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２７９～２８１℃の淡黄色針状晶として提供された。
ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ３１２（Ｍ＋Ｈ$^+$）；
$C_{17}H_{21}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６４．３５；Ｈ、６．８８；Ｎ、２２．０７．発見値Ｃ、６４．１４；Ｈ、７．２２；Ｎ、２２．４６．

【０３７０】

実施例６１

３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド

【化１４６】



パートＡ

オルト酪酸トリメチルの代わりにオルト酢酸トリメチルを使用して、実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って、３－[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（実施例２６のパートＡ～Ｄ参照、６．３ｇ、２ｍｍｏｌ）を処理した。オルト酢酸トリメチル（３．８ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．０５０ｇ）の添加に先だって、反応を加熱して１５分間還流した。ワークアップ手順中に溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３５ｍＬ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させた。生成物、２，２－ジメチル－３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（７．３ｇ）を精製なしに使用した。

【０３７１】

パートＢ

実施例６０のパートＢで述べられる方法を使用して、２，２－ジメチル－３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）プロパン酸エチル（７．２ｇ、２２ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（９．６ｇの７７％純度材料）、続いてイソシアン酸トリクロロアセチル（３．１ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）、続いてナトリウムメトキシド（２０ｍＬの２５％メタノール中の）で処理した。沈殿物の収集後、濾液を減圧下で濃縮して残留物をメタノール（５０ｍＬ）と混合した。得られた固体を濾過して単離し、単離された固体を合わせて、２．３ｇの３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチルが提供された。

【０３７２】

パートＣ

３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（１．７ｇ、５．４ｍｍｏｌ）とメタノール（５０ｍＬ）の混合物に水酸化カリウム（２０ｍＬのメタノール中の０．５Ｍ溶液）の溶液を添加し、得られた溶液を加熱して１日間還流して放置冷却し、周囲温度で３日間撹拌し、加熱して１日間還流して放置冷却した。塩化水素（１１ｍＬのジエチルエーテル中の１Ｎ溶液

）を添加し、反応を１５分間撹拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（５０ｍＬ）および３滴のＤＭＦに溶解した。ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の塩化オキサリル（０．９６ｍＬ、１１ｍｍｏｌ）の溶液を迅速に添加し、溶液を周囲温度で３日間撹拌して、次に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、アンモニア（１５ｍＬの１，４－ジオキサン中の０．５Ｍ溶液）を添加した。反応を３０分間撹拌し、次に追加的なアンモニア（１０ｍＬのメタノール中の７Ｎ溶液）を添加した。反応を周囲温度で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。固体残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）と共に１５分間撹拌し、濾過して単離し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）で洗浄して、メタノール中に数ｍＬの０．５Ｍ水酸化カリウムを含有するメタノール／水から再結晶化した。得られた結晶を別の試行からの材料と混合し、合わせた固体を真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、水洗して（３×１５ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）、水（７ｍＬ）、およびメタノール中の０．５Ｎ水酸化カリウム（３ｍＬ）の混合物から再結晶化した。結晶を真空オーブン内で一晩８０℃で乾燥させ、３－（４－アミノ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２８４～２８７℃の淡黄色結晶として提供された。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ２９８（Ｍ＋Ｈ$^+$）；

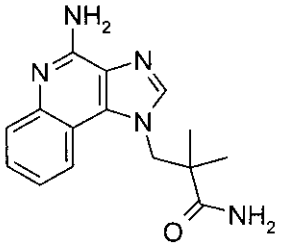
$C_{16}H_{19}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６４．６３；Ｈ、６．４４；Ｎ、２３．５５．発見値Ｃ、６４．３７；Ｈ、６．３７；Ｎ、２３．５４．

【０３７３】

実施例６２

３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド

【化１４７】



パートＡ

オルト酪酸トリメチルの代わりにオルトギ酸トリメチルを使用して、実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って、３－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（実施例２６のパートＡ～Ｄ参照、５．３ｇ、１８ｍｍｏｌ）を処理した。オルトギ酸トリメチル（３．０ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．０５０ｇ）の添加に先だって、反応を加熱して１５分間還流した。反応を加熱して一晩還流し、周囲温度に冷却させて飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３５ｍＬ）で洗浄し、１０％塩酸（５ｍＬ）を含有する水（４５ｍＬ）で抽出した。炭酸カリウムの添加によって酸性抽出物を塩基性にし、次にジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、４．３ｇの３－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが油として提供された。

【０３７４】

パートＢ

実施例６０のパートＢで述べられる方法の変法を使用して、３－（１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（４．３ｇ、１４ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（６．３ｇの７７％純度材料）、続いてイソシアン酸トリクロロ

アセチル（２．０ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）で処理した。追加的なイソシアン酸トリクロロアセチル（１．０ｍＬ）の添加とさらに２時間の撹拌前に、イソシアネートとの反応を２時間撹拌した。ナトリウムメトキシド（１１ｍＬのメタノール中の２５％）との反応後、溶剤を減圧下で除去した。残留物をメタノール（２５ｍＬ）と混合し、混合物を０℃に冷却して濾過し、１．６１ｇの３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチルを固体として単離した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）と混合した。沈殿物が形成され、濾過して単離し濃塩酸と混合してｐＨ７に調節した。沈殿物を再度濾過して単離し、ジクロロメタンに溶解した。得られた溶液を炭酸カリウム上で乾燥させ濾過して減圧下で濃縮し、追加的な１．５１ｇの３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチルが油として提供された。

【０３７５】

パートＣ

実施例６１のパートＣで述べられる方法の変法を使用して、３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（１．６１ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を水酸化カリウム（２２ｍＬの０．５Ｍ）で処理し、反応を加熱して一晩還流した。さらなる塩化オキサリル（１．０ｍＬ）およびＤＭＦ（３滴）を添加する前に、ジクロロメタン（合計５５ｍＬ）中の塩化オキサリル（０．９６ｍＬ）との反応を１時間撹拌し、次に反応を一晩撹拌した。アンモニアとの反応および炭酸水素ナトリウムによる処理後に単離された沈殿物を別の試行からの材料と合わせ、メタノール／水から再結晶化した。得られた固体を濾過して単離し、メタノール（３５ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、および濃塩酸（０．８３ｍＬ）の混合物中で穏やかに加熱した。混合物を濾過して少量の不溶性材料を除去し、濾液中に沈殿物が形成された。沈殿物を濾過して単離し、メタノール／水から２回再結晶化して、真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、酢酸エチル／メタノール／水から４回再結晶化し、最後の２回の結晶化に先だって２０ミクロンフィルターを通して濾過した。得られた結晶を真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、３－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２８７～２８９℃の白色結晶として提供された。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ２８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）；

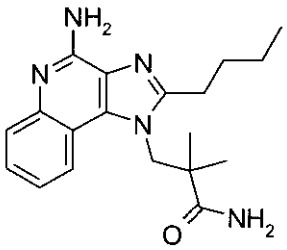
$C_{15}H_{17}N_5O \cdot 1.0HCl \cdot 1.0H_2O$の分析計算値：Ｃ、５３．３３；Ｈ、５．９７；Ｎ、２０．７３．発見値Ｃ、５３．２５；Ｈ、５．８５；Ｎ、２０．６０．

【０３７６】

実施例６３

３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド

【化１４８】



パートＡ

オルト酪酸トリメチルの代わりにオルト吉草酸トリメチルを使用して、実施例８のパートＢで述べられる方法の変法に従って、３－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（実施例２６のパートＡ～Ｄ参照、９．０ｇ、３１．

３ｍｍｏｌ）を処理した。トリメチルオルト吉草酸（６．１ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．０５０ｇ）の添加に先だって、反応を加熱して１５分間還流し、次にわずかに冷却した。反応を加熱して５時間還流し、周囲温度に冷却させて一晩撹拌し、減圧下で濃縮して、１１．２ｇの３－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチルが提供された。

【０３７７】

パートＢ

実施例６０のパートＢで述べられる方法の変法を使用して、３－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸エチル（１１．０ｇ、３１ｍｍｏｌ）をｍＣＰＢＡ（１３．６ｇの７７％純度材料）、続いてイソシアン酸トリクロロアセチル（４．４ｍＬ、３７ｍｍｏｌ）で処理した。追加的なイソシアン酸トリクロロアセチル（４．４ｍＬ）の添加と３日間の撹拌前に、イソシアネートとの反応を１．５時間撹拌した。追加的なイソシアン酸トリクロロアセチル（０．５ｍＬ）を添加し、反応を４時間撹拌した。メタノール（５０ｍＬ）の添加後、溶液を一晩撹拌し、次に溶剤を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタンに溶解し（１５０ｍＬ）、溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（２×３５ｍＬ）で洗浄して炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（溶出液１Ｌあたり２ｍＬの水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中の５％メタノールで溶出）、１１．４ｇの３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチルが半固体として提供された。

【０３７８】

パートＣ

実施例６０のパートＣで述べられる方法の変法を使用して、３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（７．６ｇ、２１ｍｍｏｌ）を水酸化カリウム（４４ｍＬの０．５Ｍ）で処理し、４時間還流した後、追加的な水酸化カリウム（２２ｍＬ）を添加した。反応を加熱して５日間還流した後、追加的な水酸化カリウム（１１ｍＬ）を添加し、反応をさらに４時間加熱した。塩化オキサリル（３．７ｍＬ、４２ｍｍｏｌ）との反応を一晩撹拌した後、追加的な塩化オキサリル（１．０ｍＬ）を添加し、次に反応を２時間撹拌した。メタノール中のアンモニア（３５ｍＬ）の添加後、反応を１時間撹拌し、次に濃縮した。残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと共に３０分間撹拌し、濾過して単離し、メタノール／水から３回再結晶化した。第１の再結晶化中に、水の添加に先だってメタノール中の溶液を２０ミクロンフィルターを通して濾過した。得られた結晶を真空オーブン内で一晩７０℃で乾燥させ、１．６０ｇの３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２３１～２３３℃の淡黄褐色結晶として提供された。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ３４０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）；

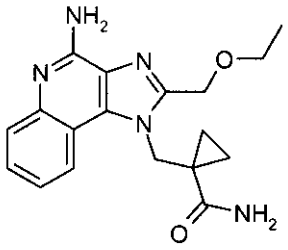
$C_{19}H_{25}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６７．２３；Ｈ、７．４２；Ｎ、２０．６３．発見値Ｃ、６６．８５；Ｈ、７．５６；Ｎ、２０．６７．

【０３７９】

実施例６４

１－｛［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボキサミド

【化１４９】



パートＡ
エチルシアノ酢酸（１５．０ｍＬ、１４１ｍｍｏｌ）を炭酸カリウム（４８．７ｇ、３５３ｍｍｏｌ）およびアセトン（２００ｍＬ）の混合物に添加し、得られた混合物に１，２－ジブロモエタン（１３．４ｍＬ、１５５ｍｍｏｌ）を８分間かけて滴下して添加した。反応を加熱して一晩還流した。ＴＬＣによる分析はエチルシアノ酢酸の存在を示唆し、追加的な１，２－ジブロモエタン（１．８ｍＬ、０．１５当量）を添加した。反応混合物を加熱してさらに４時間還流し、セライト濾材の層を通して濾過した。濾過ケークをアセトン（２００ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、１－シアノシクロプロパンカルボン酸エチルが約１０モル％の１，２－ジブロモエタンを含有するオレンジ色の油として提供された。

【０３８０】

パートＢ
酸化白金（ＩＶ）（０．９８ｇ）および濃塩酸（２５ｍＬ）をエタノール（２２５ｍＬ）中のパートＡからの材料の溶液に添加し、混合物をパール装置上で水素圧下（４０ｐｓｉ、２．８×10^5Ｐａ）に入れて２０時間振盪し、次にセライト濾材の層を通して濾過した。濾過ケークをメタノール（２００ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をメタノールに３回溶解して濃縮し、次にトルエンに２回溶解して濃縮し、１－（アミノメチル）シクロプロパンカルボン酸エチル塩酸塩を濃稠な淡黄色油として得た。

【０３８１】

パートＣ
ジクロロメタン（４５０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（２４．５ｇ、１１８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４１ｍＬ、２９４ｍｍｏｌ）の懸濁液を５℃に冷却し、ジクロロメタン（２００ｍＬ）中のパートＢからの材料の溶液を１５分間かけて添加した。反応を５℃で１時間撹拌して周囲温度に暖まるまで放置し、一晩撹拌して飽和水性炭酸水素ナトリウム（２５０ｍＬ）で洗浄した。水性層をジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られたオレンジ色の油をアセトニトリルから再結晶化して、２１．４７ｇの１－{[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル}シクロプロパンカルボン酸エチルが明るい黄色固体として提供された。

【０３８２】

パートＤ
酢酸エチル中の５％炭素上白金（０．８０ｇ）および１－{[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル}シクロプロパンカルボン酸エチル（８．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の懸濁液をパール装置上で水素圧下（３０ｐｓｉ、２．１×10^5Ｐａ）に３時間入れ、セライト濾材の層を通して濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、エチル１－{［（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ］メチル}シクロプロパンカルボン酸が黄色固体として提供された。

【０３８３】

パートＥ
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中のパートＤからの材料の溶液を０℃に冷却し、塩化エトキシアセチル（２．９ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下して添加した。反応が緩慢に周囲温度になるまで放置し、一晩撹拌して減圧下で濃縮し、１－[（｛３－[（エトキシアセチル）アミノ]キノリン－４－イル｝アミノ）メチル]シクロプロパンカルボン酸エチル塩酸塩が提供された。

【０３８４】

パートＦ
トリエチルアミン（１０．６ｍＬ、７６．２ｍｍｏｌ）をエタノール（１００ｍＬ）中のパートＥからの溶液に添加し、反応を６０℃で一晩加熱した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）で洗浄した。水性画分をジクロロメタン（２×３５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１－｛[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]メチル｝シクロプロパンカルボン酸エチルが褐色の半固体として提供された。

【０３８５】

パートＧ
水性水酸化ナトリウム（８．５ｍＬの６Ｍ）をエタノール（８０ｍＬ）中のパートＦからの材料の溶液に添加し、反応を周囲温度で３時間撹拌して減圧下で濃縮した。残留物を水（６０ｍＬ）と混合し、２Ｍ塩酸の添加によってｐＨ５に調節した。沈殿物は形成されず、混合物をｐＨ１２に調節し、ジエチルエーテル（３×２０ｍＬ）で洗浄した。溶液をｐＨ４に調節し、沈殿物が形成され、濾過して単離し乾燥させて、４．３６ｇの１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボン酸が提供された。濾液をｐＨ７に調節してクロロホルム（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮しオレンジ色の固体が提供された。固体をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し、追加的な１．７６ｇの１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボン酸が提供された。

【０３８６】

パートＨ
１滴のＤＭＦを含有するジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボン酸（２．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化オキサリル（１．６ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下して添加した。反応混合物を２時間撹拌し、次に減圧下で濃縮して、塩化１－｛[２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]メチル｝シクロプロパンカルボニルが提供された。

【０３８７】

パートＩ
ジクロロメタン（３５ｍＬ）中のパートＨからの材料の溶液を０℃に冷却し、１，４－ジオキサン中のアンモニア（１８．５ｍＬの０．５Ｍ）の溶液を添加した。反応を１０分間撹拌し、次にアンモニアガスを溶液に１０分間通して泡立てた。次に反応を密封して緩慢に周囲温度に暖まるまで放置し、一晩撹拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物を１Ｍ水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕して、濾過して単離し、１．７０ｇの１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボキサミドが灰色がかった固体として提供された。

【０３８８】

パートＪ
ｍＣＰＢＡ（１．６８ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）をクロロホルム（２５ｍＬ）中の１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボキサミド（１．７０ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加し、

反応を周囲温度で２時間撹拌して、次に０℃に冷却した。水酸化アンモニウム（５ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．１０ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応を５℃で１時間撹拌し、次に濾過して沈殿物を単離した。沈殿物を２Ｍ水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離し、熱アセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離しエタノールから再結晶化した。結晶を真空オーブン内で一晩８５℃で乾燥させ、０．７８ｇの１－｛［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロプロパンカルボキサミドがｍｐ２３０．５～２３２．５℃の黄褐色針状晶として提供された。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；

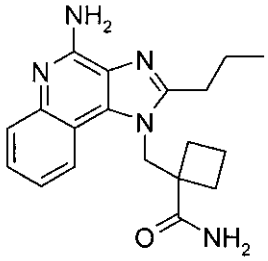
$C_{18}H_{21}N_5O_2$の分析計算値：Ｃ、６３．７０；Ｈ、６．２４；Ｎ、２０．６３．発見値Ｃ、６３．６５；Ｈ、６．３１；Ｎ、２０．５７．

【０３８９】

実施例６５

１－［（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミド

【化１５０】



パートＡ

実施例６４のパートＡで述べられる方法を使用して、エチルシアノ酢酸（４５ｍＬ、４２０ｍｍｏｌ）を１，３－ジブロモプロパン（５１ｍＬ、５１０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１４６ｇ、１．０６ｍｏｌ）で処理し、１－シアノシクロブタンカルボン酸エチルが約１５モル％の１，２－ジブロモプロパンを含有するオレンジ色の油として提供された。

【０３９０】

パートＢ

酸化白金（ＩＶ）（２．０ｇ）および濃塩酸（７０ｍＬ）の存在下で、実施例６４のパートＢで述べられる方法を使用して、パートＡからの材料を２８時間水素化（３０ｐｓｉ、２．１×１０^{5}Ｐａ）し、１－（アミノメチル）シクロブタンカルボン酸エチル塩酸塩が濃稠な淡黄色油として提供された。

【０３９１】

パートＣ

実施例６４のパートＣで述べられる方法の変法を使用して、パートＢからの材料を４－クロロ－３－ニトロキノリン（７３．６ｇ、３５３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１４７ｍＬ、１．０６ｍｏｌ）で処理した。粗製生成物を３つの部分に分割し、各部分をクロマトグラフィーによって１７５ｇのシリカゲル上で精製した（ヘキサン中の２５～４０％酢酸エチルで溶出）。得られた黄色～オレンジ色の固体をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し、２７．５６ｇの１－｛[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル｝シクロブタンカルボン酸エチルが明黄色固体として提供された。

【０３９２】

パートＤ

５％炭素上白金（１．０ｇ）の存在下で、実施例６４のパートＤで述べられる方法を使

用して、１－{[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル}シクロブタンカルボン酸エチル（１０．０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）を水素化し（３５ｐｓｉ、２．４×１０^{5}Ｐａ）、１－{[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]メチル}シクロブタンカルボン酸エチルが黄色固体として提供された。

【０３９３】

パートＥ

オルト酪酸トリメチル（５．０ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）およびピリジン塩酸塩（０．１４ｇ、１．２ｍｍｏｌ）をトルエン（１００ｍＬ）中のパートＤからの材料の懸濁液に添加して、反応を加熱して２時間還流し、周囲温度に冷却させ減圧下で濃縮した。粗製生成物をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し、７．５５ｇの１－[（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）メチル]シクロブタンカルボン酸エチルが白色固体として提供された。

【０３９４】

パートＦ

水性水酸化ナトリウム（７ｍＬの６Ｍ）をエタノール（６０ｍＬ）中の１－[（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）メチル]シクロブタンカルボン酸エチル（７．５５ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を周囲温度で１時間撹拌して減圧下で濃縮した。残留物を水（４０ｍＬ）に溶解し、２Ｍ塩酸の添加によってｐＨ７に調節した。沈殿物が形成され、濾過して単離し真空オーブン内で２時間７０℃で乾燥させ、６．７６ｇの１－［（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸が黄褐色固体としてが提供された。

【０３９５】

パートＧ

実施例６４のパートＨおよびＩで述べられる方法を使用して、１－［２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸（１．７５ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（１．４ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、続いてアンモニアで処理し、最終生成物、１－［（２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミドを灰色がかった固体（１．８１ｇ）として単離した。

【０３９６】

パートＨ

実施例６４のパートＪで述べられる方法を使用して、パートＧからの材料をｍＣＰＢＡ（１．７３ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（６ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．１３ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）で処理した。反応完結時に、混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液をクロロホルム（２０ｍＬ）で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（４０ｍＬ）で洗浄した。水性画分をクロロホルム（２×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離した。得られた固体をクロロホルム中の１０％メタノールに溶解し、活性炭で処理した。濾過後、溶液をクロマトグラフィーによってホライゾン（ＨＯＲＩＺＯＮ）ＨＰＦＣシステム上で精製し（４０＋Ｍカートリッジ、クロロホルム中の０～５５％ＣＭＡで溶出）、得られた白色固体をアセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し、真空オーブン内において８５℃で乾燥させ、０．８５９ｇの１－［（４－アミノ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミドがｍｐ２３４～２３７℃の白色粉末として提供された。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；

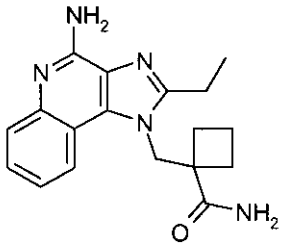
$C_{19}H_{23}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６７．６３；Ｈ、６．８７；Ｎ、２０．７６．発見値Ｃ、６７．４３；Ｈ、７．１２；Ｎ、２１．００．

【０３９７】

実施例６６

１－［（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミド

【化１５１】



パートＡ

実施例６５のパートＥで述べられる方法を使用して、１－{[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]メチル}シクロブタンカルボン酸エチル（６ｍｍｏｌ）をオルトプロピオン酸トリエチル（１．６ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ）およびピリジン塩酸塩（３５ｍｇ）で処理し、最終生成物、１－[（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル）メチル]シクロブタンカルボン酸エチル（１．８６ｇ、５．５１ｍｍｏｌ）を白色固体として単離し、それを実施例６５のパートＦの方法に従って水酸化ナトリウム（１．８ｍＬの６Ｍ）で処理した。実施例６５のパートＦの方法に従って、生成物、１－［（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸を黄褐色固体として（１．４９ｇ）単離した。

【０３９８】

パートＢ

実施例６４のパートでＨ述べられる方法の変法を使用して、１－［２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸（１．４９ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０ｍＬ）中の塩化オキサリル（１．２ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）で処理した。反応を１．５時間撹拌した後、追加的な塩化オキサリル（０．６ｍＬ）を添加した。生成物をカルボン酸および酸塩化物の混合物として継続してそれを実施例６４のパートＩの方法に従って処理し、０．６６ｇの１－［（２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミドが灰色がかった固体として提供された。

【０３９９】

パートＣ

実施例６４のパートＪで述べられる方法を使用して、パートＢからの材料をｍＣＰＢＡ（０．６９ｇ、２．８ｍｍｏｌ）、続いて水酸化アンモニウム（３ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（０．４５ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）で処理した。反応完結時に沈殿生成物を濾過して単離し、１Ｍ水性水酸化ナトリウムで完全に粉砕し、濾過して単離した。得られた黄褐色固体をクロマトグラフィーによってホライゾン（ＨＯＲＩＺＯＮ）ＨＰＦＣシステム上で精製し（４０＋Ｍカートリッジ、クロロホルム中の０～６５％ＣＭＡで溶出）、得られた白色固体を熱アセトニトリルで完全に粉砕し、濾過して単離し真空オーブン内で８５℃で乾燥させ、０．２１８ｇの１－［（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボキサミドがｍｐ２２７～２３０℃の白色粉末として提供された。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；

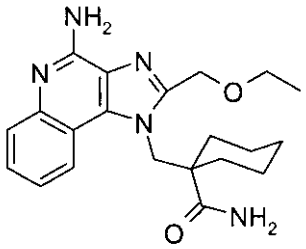
$C_{18}H_{21}N_5O$の分析計算値：Ｃ、６６．８５；Ｈ、６．５５；Ｎ、２１．６６．発見値Ｃ、６６．９２；Ｈ、６．７２；Ｎ、２１．８３．

【０４００】

実施例６７

１－｛［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボキサミド

【化１５２】



パートＡ

炭酸カリウム（３０．４ｇ、０．２２０ｍｏｌ）および１，５－ジブロモペンタン（１３．６ｍＬ、０．１００ｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）中のエチルシアノ酢酸（１０．６ｍＬ、０．１００ｍｏｌ）の溶液に逐次添加し、反応を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの間で分割し、有機画分が分離し、水洗して硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１－シアノシクロヘキサンカルボン酸エチルが提供された。

【０４０１】

パートＢ

酸化白金（ＩＶ）（１．７２ｇ）を濃塩酸（２０ｍＬ）およびエタノール（２００ｍＬ）中の１－シアノシクロヘキサンカルボン酸エチル（１７．１５ｇ、９４．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加して、混合物をパール装置上で水素圧下に入れ２０時間振盪した。溶剤を減圧下で除去し残留物を水で希釈した。得られた混合物を固体炭酸ナトリウムの添加によってｐＨ７に調節し、次にジクロロメタンで数回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、５．６７ｇのエチル１－（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸が無色の油として提供された。水の一部を水性層から除去し、ジクロロメタンを添加した。混合物を周囲温度で一晩撹拌して有機画分が分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、１１．６９ｇの１－（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸エチル塩酸塩が白色固体として提供された。

【０４０２】

パートＣ

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロキノリン（１０．９６ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）の溶液をおよそ０℃に冷却し、トリエチルアミン（２２．０ｍＬ、１５８ｍｍｏｌ）と、ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の１－（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸エチル塩酸塩（１１．６５ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）の溶液とを逐次添加した。反応を４時間撹拌し溶剤を減圧下で除去した。残留物を脱イオン水（５０ｍＬ）中で１時間撹拌し、混合物をジクロロメタンで数回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られたオレンジ色の油をクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（ジクロロメタン中の３～５％メタノールで溶出）、１１．７２ｇの１－｛[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル｝シクロヘキサンカルボン酸エチルが、放置すると固化するオレンジ色の油として提供された。

【０４０３】

パートＤ

アセトニトリル（１００ｍＬ）中の５％炭素上白金（１．２ｇ）および１－｛[（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ]メチル｝シクロヘキサンカルボン酸エチル（１１．７ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）の懸濁液をパール装置上で水素圧下（３ａｔｍ、２．１×10^5Ｐａ）に５時間入れ、セライト濾材の層を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、

９．６０ｇの１－｛[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]メチル｝シクロヘキサンカルボン酸エチルが放置すると固化するオレンジ色の油として提供された。

【０４０４】

パートＥ

アセトニトリル（１０ｍＬ）中の塩化エトキシアセチル（３．９５ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）の溶液をアセトニトリル（２００ｍＬ）中の１－｛[（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ]メチル｝シクロヘキサンカルボン酸エチル（９．６０ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、得られた混合物を周囲温度で５時間撹拌した。沈殿物が存在し、濾過して単離し冷アセトニトリルで洗浄し、真空下で一晩乾燥させて、１０．１８ｇの１－[（｛３－[（エトキシアセチル）アミノ]キノリン－４－イル｝アミノ）メチル]シクロヘキサンカルボン酸エチル塩酸塩が提供された。

【０４０５】

パートＦ

水酸化ナトリウム（２．７１ｇ、６７．７ｍｍｏｌ）を９：１エタノール／水（３０ｍＬ）中の１－[（｛３－[（エトキシアセチル）アミノ]キノリン－４－イル｝アミノ）メチル]シクロヘキサンカルボン酸エチル塩酸塩（１０．１５ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、溶液を加熱して数時間還流した。エタノールを減圧下で除去し、得られた溶液を水で希釈して、３Ｍ塩酸の添加によってｐＨ４～５に調節した。次に混合物をジクロロメタンで数回抽出した。水性画分をｐＨ７に調節し、さらに数回ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、５．７３ｇの１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボン酸が提供された。

【０４０６】

パートＧ

過剰な塩化オキサリルをクロロホルム中の１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボン酸（１．３０ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加し、反応混合物をアルゴン雰囲気下で一晩６０℃で加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残留物にクロロホルムを添加した。過剰なアンモニア（１，４－ジオキサン中の０．５Ｍ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、１．３０ｇの１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボキサミドが提供された。

【０４０７】

パートＨ

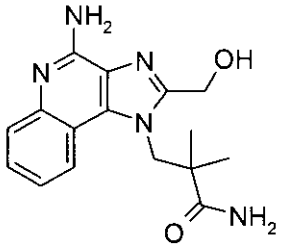
ｍＣＰＢＡ（９５３ｍｇの７７％純度材料、４．２５ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１５ｍＬ）中の１－｛［２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボキサミド（１．３０ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応を１時間周囲温度で撹拌した。水酸化アンモニウム（１５ｍＬ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（７４２ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を激しく２時間撹拌した。水性画分を分離しクロロホルムで数回抽出した。合わせた有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（ジクロロメタン中の２～７％メタノールで溶出）、続いてアセトニトリルから再結晶化して、１－｛［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］メチル｝シクロヘキサンカルボキサミドがｍｐ２２１～２２３℃の黄褐色結晶質固体として提供された。ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ３８２（Ｍ＋Ｈ$^+$）；

$C_{20}H_{25}N_5O_3$（０．２５当量のNH_4を含む）の分析計算値：Ｃ、６５．３５；Ｈ、７．３１；Ｎ、１９．０５．発見値Ｃ、６４．８７；Ｈ、６．８５；Ｎ、１８．９５．

【０４０８】

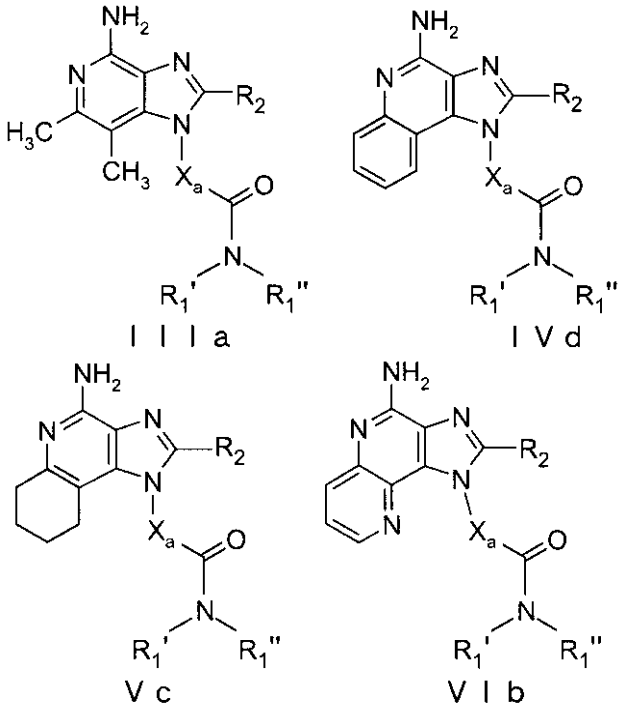
実施例６８

３－［４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド
【化１５３】



三臭化ホウ素（１５ｍＬのジクロロメタン中の１Ｎ溶液）を１，２－ジクロロエタン（３５ｍＬ）中の３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド（１．１ｇ、３．２ｍｍｏｌ、実施例２８）の溶液に添加した。反応を加熱して３５分間還流し、およそ０℃に冷却して、水酸化カリウム溶液（９０ｍＬのメタノール中の０．５Ｎ溶液）の添加によってｐＨ８に調節した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をメタノール（５０ｍＬ）と混合し濾過して単離した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３５ｍＬ）と共に一晩撹拌した。得られた固体を濾過して単離し、別の試行からの材料と合わせカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製し（１％水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中の２０％メタノールで溶出）、真空オーブン内で３時間６０℃で乾燥させ、３－［４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミドがｍｐ２０１～２０３℃の白色結晶として提供された。
ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ３１４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）；
$C_{16}H_{19}N_5O \cdot 0.47H_2O \cdot 0.24CH_3OH$の分析計算値：Ｃ、５９．２２；Ｈ、６．３３；Ｎ、２１．２６．発見値Ｃ、５９．３７；Ｈ、６．３５；Ｎ、２１．２６．
【０４０９】
例示的な化合物
実施例で上述したものをはじめとする特定の例示的な化合物は以下の式（ＩＩＩａ、ＩＶｄ、Ｖｃ、またはＶＩｂ）、および以下のR_1’、R_1”、X_a、およびR_2置換基を有し、表の各行は、式ＩＩＩａ、ＩＶｄ、Ｖｃ、またはＶＩｂに合致して具体的な発明の実施態様を表す。

【化１５４】



ＩＩＩａ　ＩＶｄ

Ｖｃ　ＶＩｂ

【０４１０】

【表１】

R_1'	R_1''	X_a	R_2
水素	水素	－（CH_2）－	メチル
水素	水素	－（CH_2）－	エチル
水素	水素	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
水素	水素	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
水素	水素	－（CH_2）－	エトキシメチル
水素	水素	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	メチル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	エチル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
水素	水素	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	メチル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	エチル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
水素	水素	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	メチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－プロピル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－ブチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エトキシメチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2$－	２－メトキシエチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	メチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－プロピル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－ブチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エトキシメチル
水素	水素	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	２－メトキシエチル
水素	メチル	－（CH_2）－	メチル
水素	メチル	－（CH_2）－	エチル
水素	メチル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
水素	メチル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
水素	メチル	－（CH_2）－	エトキシメチル
水素	メチル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
水素	メチル	－（CH_2）$_2$－	メチル
水素	メチル	－（CH_2）$_2$－	エチル

【０４１１】

【表２】

（〔表１〕のつづき）

水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
水素	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	メチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－プロピル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－ブチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エトキシメチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	２－メトキシエチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	メチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－プロピル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－ブチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エトキシメチル
水素	メチル	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	２－メトキシエチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	メチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－プロピル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－ブチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エトキシメチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	２－メトキシエチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	メチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
メチル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル

【０４１２】

【表３】

（〔表１〕のつづき）

メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
メチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
エチル	水素	－(CH_2)－	メチル
エチル	水素	－(CH_2)－	エチル
エチル	水素	－(CH_2)－	ｎ－プロピル
エチル	水素	－(CH_2)－	ｎ－ブチル
エチル	水素	－(CH_2)－	エトキシメチル
エチル	水素	－(CH_2)－	２－メトキシエチル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	メチル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	エチル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	ｎ－プロピル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	ｎ－ブチル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	エトキシメチル
エチル	水素	－$(CH_2)_2$－	２－メトキシエチル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	メチル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	エチル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	ｎ－プロピル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	ｎ－ブチル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	エトキシメチル
エチル	水素	－$(CH_2)_3$－	２－メトキシエチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル

【０４１３】

【表４】

（〔表１〕のつづき）

エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
エチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
エチル	メチル	－（CH_2）－	メチル
エチル	メチル	－（CH_2）－	エチル
エチル	メチル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
エチル	メチル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
エチル	メチル	－（CH_2）－	エトキシメチル
エチル	メチル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	メチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	エチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	メチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	エチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
エチル	メチル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
エチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	メチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	エチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）$_2$－	メチル
ｎ－プロピル	水素	－（CH_2）$_2$－	エチル

【０４１４】

【表５】

（〔表１〕のつづき）

ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	メチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	メチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	メチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	メチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル

【０４１５】

【表６】

（〔表１〕のつづき）

ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
ｎ－プロピル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	メチル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	エチル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	水素	－(CH_2)－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	メチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	エチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	メチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	エチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	水素	－$(CH_2)_3$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル

【０４１６】

【表７】

（〔表１〕のつづき）

ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	水素	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	メチル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	エチル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	メチル	－(CH_2)－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	メチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	エチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	メチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	エチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	メチル	－$(CH_2)_3$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
ｎ－ブチル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	水素	－(CH_2)－	メチル
フェニル	水素	－(CH_2)－	エチル
フェニル	水素	－(CH_2)－	ｎ－プロピル
フェニル	水素	－(CH_2)－	ｎ－ブチル
フェニル	水素	－(CH_2)－	エトキシメチル
フェニル	水素	－(CH_2)－	２－メトキシエチル
フェニル	水素	－$(CH_2)_2$－	メチル
フェニル	水素	－$(CH_2)_2$－	エチル

【０４１７】

【表８】

（〔表１〕のつづき）

フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
フェニル	水素	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	メチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	エトキシメチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	メチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	エトキシメチル
フェニル	水素	－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	メチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－プロピル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	ｎ－ブチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	エトキシメチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）－	２－メトキシエチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	メチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	エトキシメチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	メチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－プロピル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	ｎ－ブチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	エトキシメチル
フェニル	メチル	－（ＣＨ$_2$）$_3$－	２－メトキシエチル

【０４１８】

【表９】

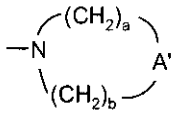
（〔表１〕のつづき）

フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
フェニル	メチル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル

【０４１９】

実施例で上述したものをはじめとする特定の例示的な化合物は、以下の式（ＩＩＩｂ、ＩＶｅ、Ｖｄ、またはＶＩｃ）および

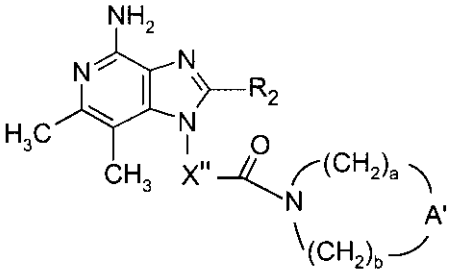
【化１５５】



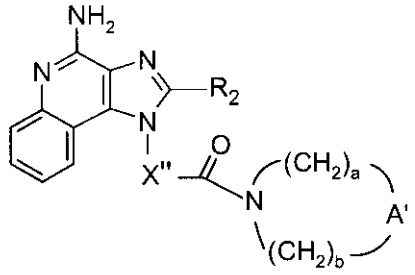
、

Ｘ”、およびR_2置換基を有し、表の各行は式ＩＩＩｂ、ＩＶｅ、Ｖｄ、またはＶＩｃに合致して具体的な発明の実施態様を表す。

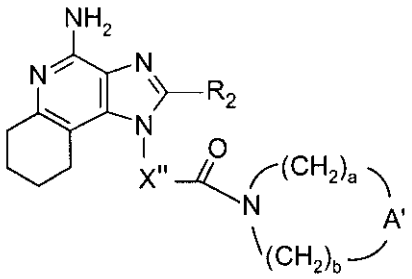
【化１５６】



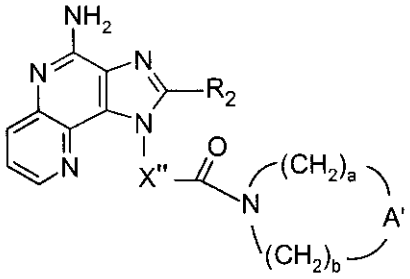
ＩＩＩｂ



ＩＶｅ



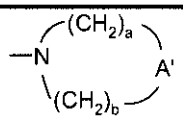
Ｖｄ



ＶＩｃ

【０４２０】

【表１０】

	X"	R_2
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	メチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	エチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	エトキシメチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	メチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	メチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
ピロリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
ピロリジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	メチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	エチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	エトキシメチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	メチル

【０４２１】

【表１１】

（〔表１０〕のつづき）

ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	メチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
ピペリジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	メチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－プロピル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－ブチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エトキシメチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	２－メトキシエチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	メチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－プロピル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－ブチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エトキシメチル
ピペリジン－１－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	２－メトキシエチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	メチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	エチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	エトキシメチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	メチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル

【０４２２】

【表１２】

（〔表１０〕のつづき）

４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	メチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
４－アセチルピペラジン－１－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル

【０４２３】

【表１３】

（〔表１０〕のつづき）

モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	メチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	エチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	エトキシメチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	メチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	エチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	メチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	エチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
モルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	メチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－プロピル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	ｎ－ブチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	エトキシメチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2$－	２－メトキシエチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	メチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－プロピル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	ｎ－ブチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	エトキシメチル
モルホリン－４－イル	－CH_2C（CH_3）$_2CH_2$－	２－メトキシエチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	メチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	エチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	ｎ－プロピル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	ｎ－ブチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	エトキシメチル

【０４２４】

【表１４】

（〔表１０〕のつづき）

１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）－	２－メトキシエチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	メチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	エチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－プロピル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	ｎ－ブチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	エトキシメチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_2$－	２－メトキシエチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	メチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	エチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－プロピル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	ｎ－ブチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	エトキシメチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－（CH_2）$_3$－	２－メトキシエチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	メチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－プロピル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	ｎ－ブチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	エトキシメチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2$－	２－メトキシエチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	メチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エチル

【０４２５】

【表１５】

（〔表１０〕のつづき）

１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－プロピル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	ｎ－ブチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	エトキシメチル
１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル	－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－	２－メトキシエチル

【０４２６】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導

生体外（ｉｎ ｖｉｔｒｏ）ヒト血液細胞系を使用して、サイトカイン誘導を評価する。活性は、テスターマン（Ｔｅｓｔｅｒｍａｎ）ら、「免疫調節物質イミキモドおよびＳ－２７６０９によるサイトカイン誘導（Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ ｂｙ ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ ａｎｄ Ｓ－２７６０９）」、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ、５８、３６５～３７２ページ（１９９５年９月）で述べられるようにして、培地内に分泌されるインターフェロン（α）および腫瘍壊死因子（α）（それぞれＩＦＮ－αおよびＴＮＦ－α）の測定に基づく。

【０４２７】

培養のための血液細胞の調製

静脈穿刺によって、健康なヒトドナーからの全血をＥＤＴＡを含有する真空採血管またはシリンジ内に採取する。ミズーリ州セントルイスのシグマ（Ｓｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ））からのヒストパク（ＨＩＳＴＯＰＡＱＵＥ）－１０７７、またはニュージャージー州ピスカタウェイのアマーシャム・バイオサイエンシズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）からのフィコール・パク・プル（Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ Ｐｌｕ）を使用して、濃度勾配遠心分離によって末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を全血から分離する。血液をダルベッコ・リン酸緩衝食塩水（ＤＰＢＳ）またはハンクス平衡塩類溶液（ＨＢＳＳ）で１：１に希釈する。代案としては、濃度勾配媒体を含有するシグマ（Ｓｉｇｍａ）からのアキュスピン（Ａｃｃｕｓｐｉｎ）またはフロリダ州ロングウッドのグレイナー・バイオワン（Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｂｉｏ－Ｏｎｅ，Ｉｎｃ．（Ｌｏｎｇｗｏｏｄ，ＦＬ））からのロイコセップ（ＬｅｕｃｏＳｅｐ）遠心分離フリット管に全血を入れる。ＰＢＭＣ層を収集してＤＰＢＳまたはＨＢＳＳで２回洗浄し、完全ＲＰＭＩ中で4×10^6細胞／ｍＬに再懸濁する。試験化合物を含有する等容量の完全ＲＰＭＩ培地を含有する９６ウェル平底滅菌組織培養プレートに、ＰＢＭＣ懸濁液を入れる。

【０４２８】

化合物の調製

化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中で可溶化する。培養ウェルへの添加のために、ＤＭＳＯ濃度は１％の最終濃度を超えてはならない。化合物は概して３０～０．０１４μＭの範囲の濃度で試験される。対照には、細胞サンプルと培地のみ、細胞サンプルとＤＭＳＯのみ（化合物なし）、および細胞サンプルと参照化合物が含まれる。

【０４２９】

インキュベーション

完全ＲＰＭＩを含有する第１のウェルに試験化合物の溶液を６０μＭで入れ、一連の３倍希釈をウェル内で行う。次にＰＢＭＣ懸濁液を等容量でウェルに添加して、試験化合物

濃度を所望の範囲（通常３０～０．０１４μＭ）にする。ＰＢＭＣ懸濁液の最終濃度は２×１０^{6}細胞／ｍＬである。プレートを滅菌プラスチック蓋で覆い、穏やかに混合し、次に５％二酸化炭素雰囲気内で１８～２４時間３７℃でインキュベートする。

【０４３０】

分離

インキュベーションに続いてプレートを４℃で１０分間１０００ｒｐｍ（およそ２００×ｇ）で遠心分離する。無細胞の培養上清を除去して、滅菌ポリプロピレン管に移す。サンプルを分析まで－３０～－７０℃に保つ。サンプルをＥＬＩＳＡによってＩＦＮ－αについて、ＩＧＥＮ／バイオベリス（ＢｉｏＶｅｒｉｓ）アッセイによってＴＮＦ－αについて分析する。

【０４３１】

インターフェロン（α）および腫瘍壊死因子（α）の分析

ＩＦＮ－α濃度は、ニュージャージー州ピスカタウェイのＰＢＬバイオメディカル・ラボラトリーズ（ＰＢＬ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ））からのヒト複数サブタイプ比色分析サンドイッチＥＬＩＳＡ（カタログ番号４１１０５）によって判定される。結果はｐｇ／ｍＬで表わされる。

【０４３２】

ＴＮＦ－α濃度は、メリーランド州ゲイサーズバーグのバイオベリス社（ＢｉｏＶｅｒｉｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ））[以前はアイジェン・インターナショナル（ＩＧＥＮ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）として知られていた]、からのオリジェンＭシリーズ（ＯＲＩＧＥＮ Ｍ－Ｓｅｒｉｅｓ）イムノアッセイによって判定され、アイジェン（ＩＧＥＮ）Ｍ－８分析器上で読み取られる。イムノアッセイはカリフォルニア州カマリロのバイオソース・インターナショナル（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（Ｃａｍａｒｉｌｌｏ，ＣＡ．））からのヒトＴＮＦ－α捕捉および検出抗体ペア（カタログ番号ＡＨＣ３４１９およびＡＨＣ３７１２）を使用する。結果はｐｇ／ｍＬで表わされる。

【０４３３】

アッセイデータおよび分析

全体で、アッセイのデータ出力は、化合物濃度（ｘ－軸）の関数としてのＴＮＦ－αおよびＩＦＮ－α（ｙ－軸）の濃度の値からなる。

【０４３４】

データの分析は二段階を有する。第一に、平均ＤＭＳＯ（ＤＭＳＯ対照ウェル）または実験バックグラウンド（通常ＩＦＮ－αでは２０ｐｇ／ｍＬ、ＴＮＦ－αでは４０ｐｇ／ｍＬ）のより大きい方が、各読み取りから差し引かれる。バックグラウンドを差し引くことで、負の値が得られる場合、読み取りは「＊」として報告され、確実には検出可能でないとされる。引き続く計算および統計では、「＊」はゼロとして取り扱われる。第二に、バックグラウンドを差し引いた全ての値を単一の調節比で乗じて、実験毎の変動を減少させる。調節比は、過去の６１の実験（無調節読み取り）に基づく参照化合物の期待面積で除した新規実験の参照化合物面積である。これは用量－応答曲線の形状を変化させることなく、新規データの読み取り（ｙ－軸）の倍率変更をもたらす。使用される参照化合物は２－[４－アミノ－２－エトキシメチル－６，７，８，９－テトラヒドロ－α，α－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－１－イル]エタノール水和物（米国特許第５，３５２，７８４号明細書、実施例９１）であり、期待面積は過去の６１実験からのメジアン用量値の合計である。

【０４３５】

最小有効濃度は、特定の実験および化合物について、バックグラウンドを差し引いた参照調節結果に基づいて計算される。最小有効濃度（μモル濃度）は、試験されたサイトカインについて、固定サイトカイン濃度に応答を誘発する最も低い試験された化合物濃度である（通常ＩＦＮ－αでは２０ｐｇ／ｍＬ、ＴＮＦ－αでは４０ｐｇ／ｍＬ）。最大応答（ｐｇ／ｍＬ）は用量応答曲線で得られた最大の応答である。

【０４３６】

ここで引用した完全な特許の開示、特許文献、および公報は、その全体を個々に編入したものとする。本発明の範囲と精神を逸脱することなく本発明の様々な変更と修正が可能であることは、当業者には明らかである。本発明はここに記載される例証的な実施態様および実施例によって不当に制限されないものとし、このような実施例および実施態様は例としてのみ提示され、本発明の範囲は、以下で述べる請求の範囲によってのみ制限されるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/09880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 471/02, 471/06
US CL : 546/82, 118
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)
U.S. : 546/82, 118

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)
WEST, STN: Registry, Chemical Abstracts

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,664,260 A (CHARLES et al) 16 December 2003 (16.12.2003), claims.	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 September 2005 (01.09.2005)

Date of mailing of the international search report
15 NOV 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
D. Margaret Seaman

Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61K 31/437		
A61P 31/12	***(2006.01)***	A61K 31/4375		
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	１１１	
A61P 37/02	***(2006.01)***	A61P 31/12		
A61P 31/04	***(2006.01)***	A61P 35/00		
A61P 33/06	***(2006.01)***	A61P 37/02		
A61P 31/10	***(2006.01)***	A61P 31/04		
A61P 33/02	***(2006.01)***	A61P 33/06		
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P 31/10		
A61P 37/08	***(2006.01)***	A61P 33/02		
A61P 17/00	***(2006.01)***	A61P 35/02		
A61P 11/06	***(2006.01)***	A61P 37/08		
A61P 27/16	***(2006.01)***	A61P 17/00		
A61P 7/00	***(2006.01)***	A61P 11/06		
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P 27/16		
A61P 17/14	***(2006.01)***	A61P 7/00		
A61P 17/02	***(2006.01)***	A61P 25/00		
A61P 31/20	***(2006.01)***	A61P 17/14		
A61P 31/16	***(2006.01)***	A61P 17/02		
A61P 31/06	***(2006.01)***	A61P 31/20		
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P 31/16		
		A61P 31/06		
		A61P 25/28		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,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,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100127085
弁理士 越阪部 倫子
(72)発明者 クレプスキー，ラリー アール.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７，スリーエム センター
(72)発明者 デラリア，ジョセフ エフ.，ジュニア
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７，スリーエム センター
(72)発明者 ダフィー，ダニエル イー.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７，スリーエム センター
(72)発明者 アモス，デイビッド ティー.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７，スリーエム センター
(72)発明者 ジンマーマン，バーンハルト エム.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボック

ス　３３４２７，スリーエム　センター
(72)発明者　モザー，ウィリアム　エイチ.
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７，スリーエム　センター

Ｆターム(参考)　4C065 AA04 AA05 AA18 BB05 BB09 CC02 CC09 DD03 DD04 EE02
EE03 HH01 JJ07 KK02 KK09 LL01 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16
ZA34 ZA51 ZA59 ZA89 ZB05 ZB07 ZB13 ZB26 ZB27 ZB33
ZB35 ZB37 ZB38 ZC02