

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-31024

(P2010-31024A)

(43) 公開日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 105C	4C065
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 37/02 (2006.01)	A61K 31/437	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 37/02	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 35/00	

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-223107 (P2009-223107)	(71) 出願人	505005049
(22) 出願日	平成21年9月28日 (2009.9.28)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(62) 分割の表示	特願2003-551145 (P2003-551145)		ズ カンパニー
	の分割		アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133
原出願日	平成14年6月7日 (2002.6.7)		-3427, セント ポール, ポスト オ
(31) 優先権主張番号	10/013, 059		フィス ボックス 33427, スリーエ
(32) 優先日	平成13年12月6日 (2001.12.6)		ム センター
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100111903
			弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオエーテル置換イミダゾキノリン

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】免疫反応調整剤として有用な化合物を同定すべく数々試みた、サイトカイン生合成、又は他の機序を誘導することで免疫反応を調節する化合物を見だし、化合物を提供する。

【解決手段】1位にチオエーテル官能基を含有するイミダゾキノリン化合物およびテトラヒドロイミダゾキノリン化合物が免疫反応調整剤として有用である。さまざまなサイトカインの生合成を誘導することができ、ウイルス疾患および腫瘍性疾患をはじめとする多種多様な症状の治療に役立つものである。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [2 - (メチルチオ)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [4 - (エチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルエチル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロフェニル) チオ] ブチル } - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、

10

20

30

40

50

- 1 - [4 - (シクロペンチルスルホニル)ブチル] - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル] ブチル } - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [4 - (シクロヘキシルチオ)ブチル] - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [4 - (ブチルチオ)ブチル] - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] ブチル } - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [4 - (ブチルスルホニル)ブチル] - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (エチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (エチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [4 - (シクロヘキシルスルホニル)ブチル] - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (フェニルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (プロピルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (プロピルチオ)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(2 - メチルプロピル) スルホニル] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(2 - メチルプロピル) チオ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (エチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (エチルチオ)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 2 - メチル - 1 - [6 - (メチルスルホニル)ヘキシル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
- 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、

10

20

30

40

50

1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - メチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - メチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 2 - メチル - 1 - { 4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンと、
 からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

20

【請求項 2】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1位にチオエーテル官能基を有するイミダゾキノリン化合物ならびにこのような化合物を含有する製剤組成物に関する。本発明の別の一態様は、これらの化合物を、動物においてサイトカイン合成を誘導するための免疫調節薬として用いること、さらにはウイルス疾患や腫瘍性疾患をはじめとする疾患の治療に用いることに関する。

30

【背景技術】

【0002】

1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン環系に関しての信頼できる初の報告である、バックマン (Backman) ら、J . Org . Chem . 15、1278 ~ 1284 (1950) には、抗マラリア薬として使用できる可能性のある 1 - (6 - メトキシ - 8 - キノリニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンの合成について説明されている。その後、さまざまな置換 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンの合成事例が報告された。たとえば、鎮痙攣・心臓脈管作用剤の可能性のある 1 - [2 - (4 - ピペリジル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンという化合物が、ジャイン (Jain) ら、J . Med . Chem . 11、第 87 ~ 92 ページ (1968) によって合成された。また、何種類かの 2 - オキソイミダゾ [4 , 5 - c] キノリンがバラノフ (Baranov) ら、Chem . Abs . 85、94362 (1976) によって報告され、特定の 2 - オキソイミダゾ [4 , 5 - c] キノリンがベレニ (Berenyi) ら、J . Heterocyclic Chem . 18、1537 ~ 1540 (1981) によって報告されている。

40

【0003】

後になって、特定の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンおよびその 1 - 置換誘導体ならびに 2 - 置換誘導体が抗ウイルス薬や気管支拡張薬、免疫調節薬として有用であることが明らかになった。これについては特に、いずれも本願明細書に援用する米国特許第 4 , 689 , 338 号、同第 4 , 698 , 348 号、同第 4 , 929 , 624 号、同第 5 , 037 , 986 号、同第 5 , 268 , 376 号、同第 5 , 346 , 905 号

50

、同第 5 , 3 8 9 , 6 4 0 号に記載されている。

【 0 0 0 4 】

依然としてイミダゾキノリン環系に関心が持たれている。

【 0 0 0 5 】

1 位にエーテル含有置換基を有する特定の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ナフチリジン - 4 - アミン、1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - アミン、1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが周知である。これについては、米国特許第 5 , 2 6 8 , 3 7 6 号、同第 5 , 3 8 9 , 6 4 0 号、同第 5 , 4 9 4 , 9 1 6 号および国際公開第 9 9 / 2 9 6 9 3 号パンフレットに記載されている。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

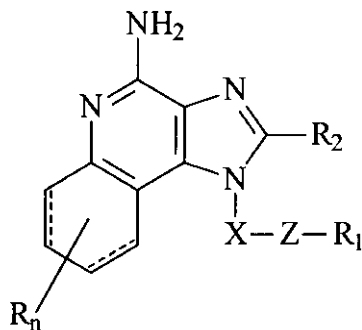
免疫反応調整剤として有用な化合物を同定すべく上記のごとく数々の試みがなされているにもかかわらず、サイトカイン生合成または他の機序を誘導することで免疫応答を調節する機能のある化合物に対する需要が依然としてある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本願発明者らは、動物においてサイトカイン生合成を誘導するのに役立つ新たなクラスの化合物を見出した。したがって、本発明は、1 位にチオエーテル含有置換基を有するイミダゾキノリン - 4 - アミンおよびテトラヒドロイミダゾキノリン - 4 - アミン化合物を提供するものである。この化合物は式 (I) および (I I) によって定義されるが、その詳細については下記において定義する。これらの化合物は共通の一般構造式

【 化 1 】



(式中、X、Z、R₁、R₂およびRは、式 (I) および (I I) で表される各クラスの化合物について本願明細書において定義されるとおりである) で表される。

【 0 0 0 8 】

式 (I) および (I I) の化合物は、動物への投与時にサイトカイン生合成を誘導するか、そうでなければ免疫応答を調節する機能を有することから、免疫反応調整剤として有用なものである。こうした機能がゆえに上記の化合物は、このような免疫応答の変化要因であるウイルス疾患や腫瘍などの多種多様な症状の治療に役立つものとなる。

【 0 0 0 9 】

本発明はさらに、免疫応答調整化合物を含有する製剤組成物ならびに、式 (I) または (I I) の化合物を動物に投与することで、この動物でサイトカイン生合成を誘導する方法、この動物でのウイルス感染を治療する方法および / またはこの動物での腫瘍性疾患を治療する方法を提供するものである。

【 0 0 1 0 】

さらに、本発明は、本発明の化合物の合成方法を提供するものである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

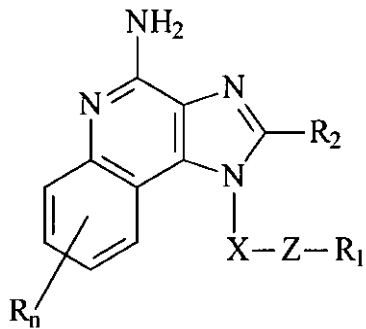
上述したように、本願発明者らは、動物においてサイトカイン生合成を誘導し、免疫応答を調整する特定の化合物を見出した。このような化合物は、以下に示すような式(I)および(II)で表される。

【0012】

本発明のイミダゾキノリン化合物は、1位にチオエーテル官能基を有するものであり、式(I)

【化2】

10



(I)

20

(式中、

Xは、 $-CHR_3-$ 、 $-CHR_3-$ アルキル-または $-CHR_3-$ アルケニル-であり、

Zは、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

R_1 は、

- アルキルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルケニルと、
- R_4 -アリールと、
- R_4 -ヘテロアリールと、
- R_4 -ヘテロシクリルと、

30

からなる群から選択され、

R_2 は、

- 水素と、
- アルキルと、
- アルケニルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルキル-Y-アルキルと、
- アルキル-Y-アルケニルと、
- アルキル-Y-アリールと、
- OH、
- ハロゲン、
- $N(R_3)_2$ 、
- $CO-N(R_3)_2$ 、
- $CO-C_{1-10}$ アルキル、

40

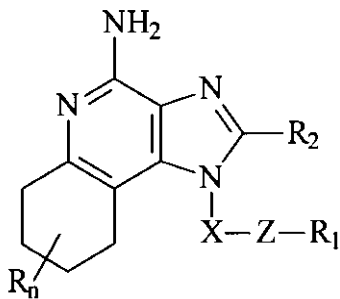
50

- CO - O - C₁₋₁₀アルキル、
 - N₃、
 - アリール、
 - ヘテロアリール、
 - ヘテロシクリル、
 - CO - アリール、
 - CO - ヘテロアリールからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換された -
 アルキルまたはアルケニルと、
 からなる群から選択され、

各 R₃ は独立に H または C₁₋₁₀アルキルであり、
 R₄ はアルキルまたはアルケニルであり、
 各 Y は独立に - O - または - S (O)₀₋₂ - であり、
 n は 0 から 4 であり、
 存在する R の各々は独立に、C₁₋₁₀アルキルと、C₁₋₁₀アルコキシと、ヒドロキシと、
 ハロゲンと、トリフルオロメチルと、からなる群から選択される) で表されるが、
 あるいはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 3 】

また、本発明は、1 位にチオエーテル含有置換基を持つテトラヒドロイミダゾキノリン
 化合物も含む。このようなテトラヒドロイミダゾキノリン化合物は、式 (I I)
 【 化 3 】



(I I)

(式 中、

X は、- CHR₃ -、- CHR₃ - アルキル - または - CHR₃ - アルケニル - であり、

Z は、- S -、- SO - または - SO₂ - であり、

R₁ は、

- アルキルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルケニルと、
- R₄ - アリールと、
- R₄ - ヘテロアリールと、
- R₄ - ヘテロシクリルと、からなる群から選択され、

R₂ は、

- 水素と、
- アルキルと、
- アルケニルと、
- アリールと、

- ヘテロアリアルと、
- ヘテロシクリルと、
- アルキル - Y - アルキルと、
- アルキル - Y - アルケニルと、
- アルキル - Y - アリアルと、
 - OH、
 - ハロゲン、
 - N (R₃)₂、
 - CO - N (R₃)₂、
 - CO - C₁₋₁₀アルキル、
 - CO - O - C₁₋₁₀アルキル、
 - N₃、
 - アリアル、
 - ヘテロアリアル、
 - ヘテロシクリル、
 - CO - アリアル、
 - CO - ヘテロアリアルからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換された -

10

アルキルまたはアルケニルと、
からなる群から選択され、

各 R₃ は独立に H または C₁₋₁₀アルキルであり、

R₄ はアルキレンまたはアルケニレンであり、

Y は - O - または - S (O)₀₋₂ - であり、

n は 0 から 4 であり、

存在する R の各々は独立に、C₁₋₁₀アルキルと、C₁₋₁₀アルコキシと、ヒドロキシと、ハロゲンと、トリフルオロメチルと、からなる群から選択される) で表されるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 1 4 】

化合物の調製

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、X および n は上記のとおり定義される反応スキーム I に従って調製可能なものである。

30

【 0 0 1 5 】

反応スキーム I のステップ (1) では、式 X の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンを式 H O - X - N H₂ のアミンと反応させて式 X I の 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンを得る。この反応については、トリエチルアミンの存在下でクロロホルムまたはジクロロメタンなどの好適な溶媒に式 X の化合物を入れて得た溶液にアミンを加え、任意に加熱することで実施できる。式 X の多くのキノリンが周知の化合物である (たとえば、米国特許第 4 , 6 8 9 , 3 3 8 号および当該公報中で引用されている引例を参照のこと)。式 H O - X - N H₂ の多くのアミンが市販のものであり、その他のアミンについては周知の合成経路で容易に調製可能である。

40

【 0 0 1 6 】

反応スキーム I のステップ (2) では、式 X I の 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンを塩素化して式 X I I の 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンを得る。従来の塩素化剤を使用することができる。このとき、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で式 X I の化合物と塩化チオニルとを混合して反応を実施するようにすると好ましい。この反応については周囲温度で実施してもよいし、加熱しても構わない。あるいは、反応をニートで実施してもよい。

【 0 0 1 7 】

反応スキーム I のステップ (3) では、式 X I I の 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンを還元して式 X I I I のキノリン - 3 , 4 - ジアミンを得る。この還元については炭素に白金を担持したものなどの従来の不均一系水素化触媒を使って行うようにすると好ましい。この反応は、トルエンなどの好適な溶媒中にて P a r r 装置で都合よく行うことのできる

50

ものである。

【0018】

反応スキーム I のステップ (4) では、式 X I I I のキノリン - 3, 4 - ジアミンをカルボン酸またはその等価物と反応させ、式 X I V の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリンを得る。好適なカルボン酸等価物としては、オルトエステルおよび 1, 1 - ジアルコキシアルキルアルカノエートがあげられる。このカルボン酸または等価物については、式 X I V の化合物で所望の R_2 置換基が得られるような形で選択する。たとえば、オルトギ酸トリエチルを用いると R_2 が水素の化合物が得られ、オルト吉草酸トリメチルを用いると R_2 がブチルの化合物が得られる。この反応は、溶媒の非存在下で行ってもよいし、トルエンなどの不活性溶媒中で実施することも可能なものである。このとき、反応の副生物として形成されるアルコールまたは水を除去すべく十分に加熱しながら反応を実施する。任意にピリジン塩酸塩などの触媒を含むようにすることも可能である。

10

【0019】

あるいは、(i) 式 X I I I のジアミンを式 $R_2C(O)Cl$ または $R_2C(O)Br$ のハロゲン化アシルと反応させた上で (ii) 環化してステップ (4) を実施してもよい。パート (i) では、ジアミンをピリジンなどの好適な溶媒に加えた溶液にハロゲン化アシルを添加する。この反応については周囲温度で実施することが可能である。パート (ii) では、パート (i) の生成物をピリジン中でピリジン塩酸塩の存在下にて加熱する。

【0020】

反応スキーム I のステップ (5) では、N - オキシドを形成できる従来の酸化剤を用いて、式 X I V の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリンを酸化させ、式 X V の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得る。好ましくは、式 X I V の化合物をクロロホルムまたはジクロロメタンなどの好適な溶媒に入れた溶液を周囲温度にて 3 - クロロペルオキシ安息香酸で処理する。

20

【0021】

反応スキーム I のステップ (6) では、式 X V の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドをアミノ化し、式 X V I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。ステップ (6) では、(i) 式 X V の化合物をアシル化剤と反応させた後、(ii) この生成物をアミノ化剤と反応させる必要がある。ステップ (6) のパート (i) では式 X V の N - オキシドをアシル化剤と反応させる必要がある。好適なアシル化剤としては、塩化アルキルスルホニルまたは塩化アールルスルホニル (塩化ベンゼンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化 p - トルエンスルホニルなど) があげられる。塩化アールルスルホニルが好ましい。Para - 塩化トルエンスルホニルが最も好ましい。ステップ (6) のパート (ii) ではパート (i) の生成物を過剰なアミノ化剤と反応させる必要がある。好適なアミノ化剤としては、アンモニア (水酸化アンモニウムの形態など) ならびにアンモニウム塩 (炭酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウムなど) があげられる。水酸化アンモニウムが好ましい。この反応については、式 X V の N - オキシドをジクロロメタンまたはクロロホルムなどの不活性溶媒に溶解し、この溶液にアミノ化剤を加えた後、徐々にアシル化剤を加えて実施するのが好ましい。

30

【0022】

反応スキーム I のステップ (7) では、式 X V I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを式 $R_1 - SNa$ の化合物と反応させ、式 I の亜属 (subgenus) である式 X V I I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。この反応は、N, N - ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの好適な溶媒中で式 X V I の化合物を式 $R_1 - SNa$ の化合物と混合して実施できるものである。この反応については周囲温度で実施してもよいし、加熱 (60 ~ 80) しても構わない。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

40

【0023】

反応スキーム I のステップ (8) では、従来の酸化剤を用いて式 X V I I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを酸化させ、式 I の亜属である式 X V I I I の

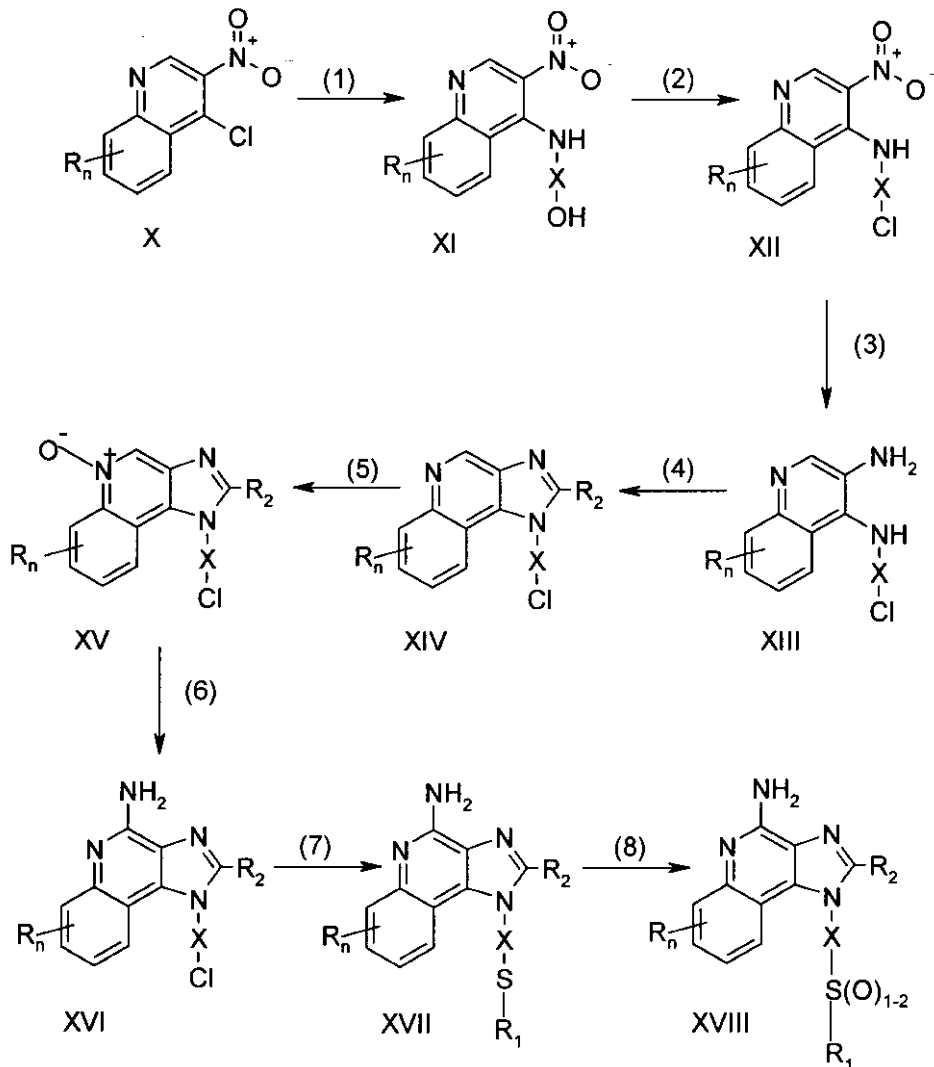
50

1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得る。好ましくは、式XVIIの化合物をクロロホルムまたはジクロロメタンなどの好適な溶媒に入れた溶液を周囲温度にて3-クロロペルオキシ安息香酸で処理する。このとき、反応に用いる3-クロロペルオキシ安息香酸の使用量を調節して酸化の度合いを制御する。すなわち、1当量を適宜使用するとスルホキシドが得られ、2当量を適宜使用するとスルホンが得られる。生成物またはその薬学的に許容される塩を従来の方法で単離することが可能である。

【化4】

反応スキームI

10



20

30

40

【0024】

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、Xおよびnが上記にて定義したとおりである反応スキームIに従って調製可能なものである。

【0025】

反応スキームIのステップ(1)では、反応スキームIのステップ(7)の方法でXIIの3-ニトロキノリン-4-アミンを式R₁-SNaの化合物と反応させ、式XIXの3-ニトロキノリン-4-アミンを得る。

【0026】

反応スキームIのステップ(2)では、反応スキームIのステップ(3)の方法でXIXの3-ニトロキノリン-4-アミンを還元し、式XXのキノリン-3,4-ジアミ

50

ンを得る。

【0027】

反応スキーム I I のステップ (3) では、反応スキーム I のステップ (4) の方法で式 X X のキノリン - 3 , 4 - ジアミンを環化し、式 X X I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを得る。

【0028】

反応スキーム I I のステップ (4) では、従来の酸化剤を用いて式 X X I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを酸化させ、式 X X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得る。好ましくは、式 X X I の化合物をクロロホルムまたはジクロロメタンなどの好適な溶媒に入れた溶液を周囲温度にて少なくとも 3 当量の 3 - クロロ

10

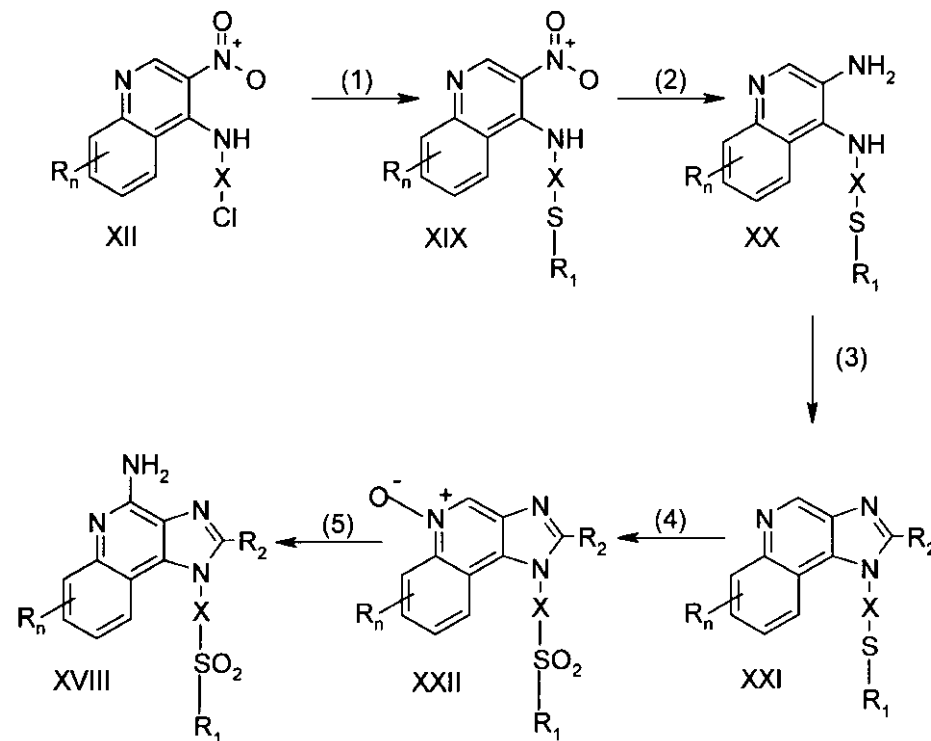
ロロペルオキシ安息香酸で処理する。

【0029】

反応スキーム I I のステップ (5) では、反応スキーム I のステップ (6) の方法の間に式 X X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドをアミノ化し、式 I の垂属である式 X V I I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【化 5】

反応スキーム I I



20

30

40

【0030】

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、Xおよびnが上記にて定義したとおりである反応スキーム I I I に従って調製可能なものである。

【0031】

反応スキーム I I I のステップ (1) では、式 X I の 3 - ニトロ - 4 - アミノ - キノリン - 1 - イルアルコールを従来の方法で tert - ブチルジメチルシリル基によって保護する。好ましくは、クロロホルムなどの好適な溶媒中でトリエチルアミンならびに触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で式 X I の化合物を tert - ブチルジメチルシ

50

リルクロリドと混合する。

【0032】

反応スキーム I I I のステップ (2) では、反応スキーム I のステップ (3) の方法で式 X X I I I の保護された 3 - ニトロ - 4 - アミノ - キノリン - 1 - イルアルコールを還元し、式 X X I V の保護された 3 , 4 - ジアミノ - キノリン - 1 - イルアルコールを得る。

【0033】

反応スキーム I I I のステップ (3) では、反応スキーム I のステップ (4) の方法で式 X X I V の保護された 3 , 4 - ジアミノ - キノリン - 1 - イルアルコールを環化し、式 X X V の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを得る。

10

【0034】

反応スキーム I I I のステップ (4) では、反応スキーム I のステップ (5) の方法で式 X X V の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを酸化させ、式 X X V I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得る。

【0035】

反応スキーム I I I のステップ (5) では、反応スキーム I のステップ (6) の方法で式 X X V I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドをアミノ化し、式 X X V I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。

【0036】

反応スキーム I I I のステップ (6) では、式 X X V I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンから保護基を除去し、式 X X V I I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。好ましくは、式 X X V I I の化合物をテトラヒドロフランなどの好適な溶媒に入れた溶液をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理する。式 X X V I I I の化合物の中には周知のものがおり、たとえば、ゲルシュター (G e r s t e r) 、米国特許第 4 , 6 8 9 , 3 3 8 号およびゲルシュター (G e r s t e r) ら、米国特許第 5 , 6 0 5 , 8 9 9 号を参照のこと。

20

【0037】

反応スキーム I I I のステップ (7) では、式 X X V I I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを従来の方法で塩素化し、式 X V I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。式 X X V I I I の化合物を塩化チオニルでニートに加熱してもよい。あるいは、式 X X V I I I の化合物を N , N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒に入れた溶液にトリエチルアミンの存在下で、オキシ塩化リンを制御した状態で添加することも可能である。

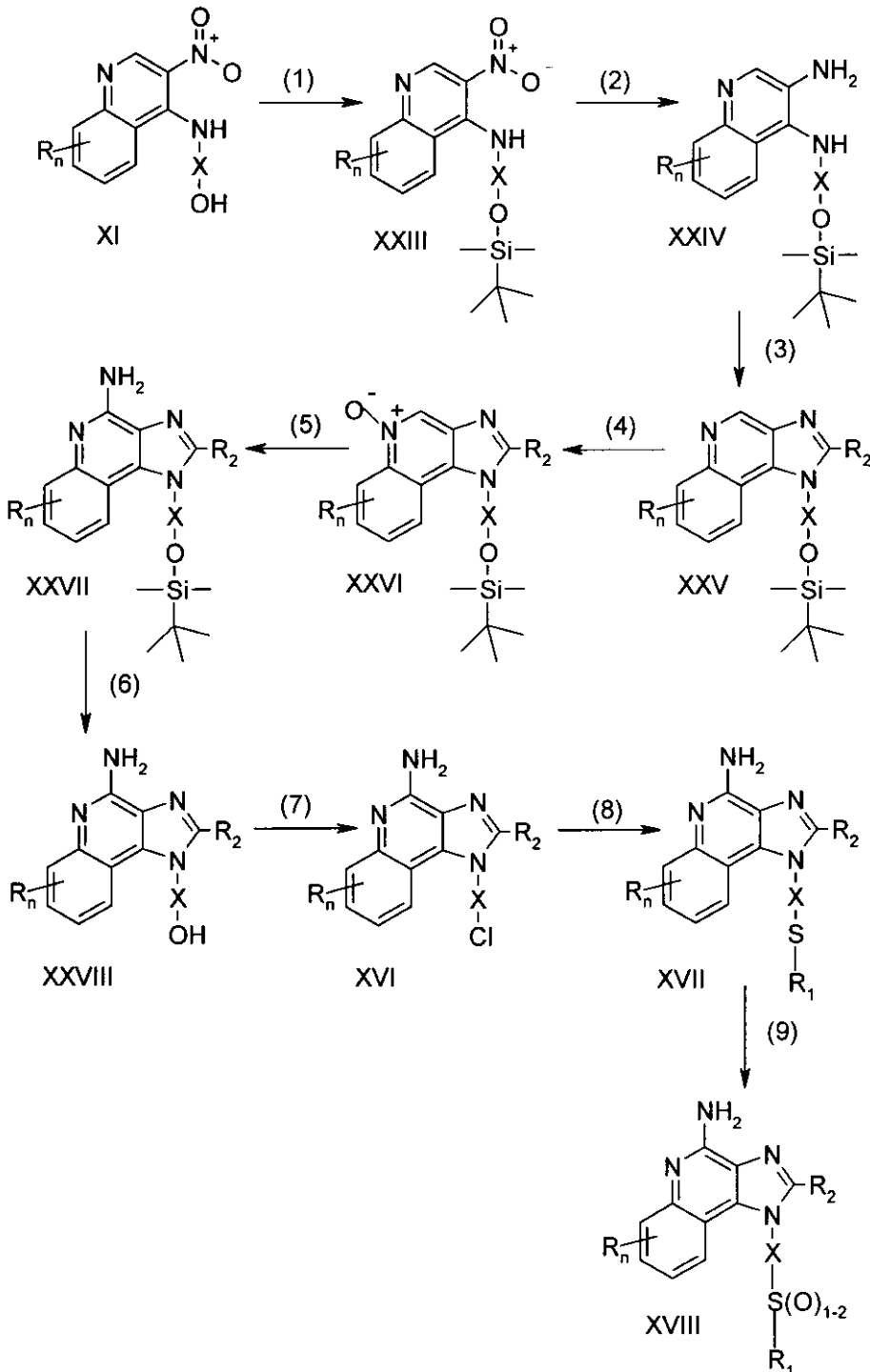
30

【0038】

反応スキーム I I I のステップ (8) および (9) については、それぞれ反応スキーム I のステップ (7) および (8) と同様に実施可能である。

【化6】

反応スキーム I I I



10

20

30

40

50

【0039】

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、Xおよびnが上記にて定義したとおりであり、BOCがtert-ブトキシカルボニルである反応スキームIVに従って調製可能なものである。

【0040】

反応スキームIVのステップ(1)では、式XXIXの6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イルアルコールのヒドロキシ基を反応スキームIIIのステップ(1)の方法でtert-ブチルジメチルシリル基によって保護

する。式 X X I X の化合物は周知であるか、周知の合成方法を用いて調製可能であり、たとえば、ニコライデス (N i k o l a i d e s) ら、米国特許第 5, 3 5 2, 7 8 4 号およびリンズトロム (L i n d s t r o m)、米国特許第 5, 6 9 3, 8 1 1 号ならびに当該公報中で引用されている引例を参照のこと。

【 0 0 4 1 】

反応スキーム I V のステップ (2) では、式 X X X の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンのアミノ基を従来の方法で保護し、式 X X X I の保護された 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを得る。好ましくは、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中でトリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下にて式 X X X の化合物をジ - t e r t - ブチルジカーボネートで処理する。この反応は高温 (6 0) にて実施可能なものである。

10

【 0 0 4 2 】

反応スキーム I V のステップ (3) では、式 X X X I の化合物の t e r t - ブチルジメチルシリル保護基を反応スキーム I I I のステップ (6) の方法で除去し、式 X X X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 イルアルコールを得る。

【 0 0 4 3 】

反応スキーム I V のステップ (4) では、式 X X X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 イルアルコールを式 X X X I I I のスルホン酸メタンに変換する。好ましくは、式 X X X I I の化合物をジクロロメタンなどの好適な溶媒に入れた溶液をトリエチルアミンの存在下にて塩化メタンスルホニルで処理する。この反応は低温 (- 1 0) にて実施可能なものである。

20

【 0 0 4 4 】

反応スキーム I V のステップ (5) では、式 X X X I I I のスルホン酸メタンを式 R₁ S H のチオールで式 X X X I V のチオエーテルを得る。好ましくは、式 X X X I I I の化合物を N , N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒に入れた溶液をトリエチルアミンの存在下にてチオールと反応させる。この反応は高温 (8 0) にて実施可能なものである。

【 0 0 4 5 】

反応スキーム I V のステップ (6) では、t e r t - ブトキシカルボニル保護基を酸性条件下での加水分解により除去し、式 I I の亜属である式 X X X V の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。好ましくは、式 X X X I V の化合物をジクロロメタンなどの好適な溶媒に入れた溶液を、塩酸をジオキサソニンに入れた溶液で周囲温度にて処理する。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

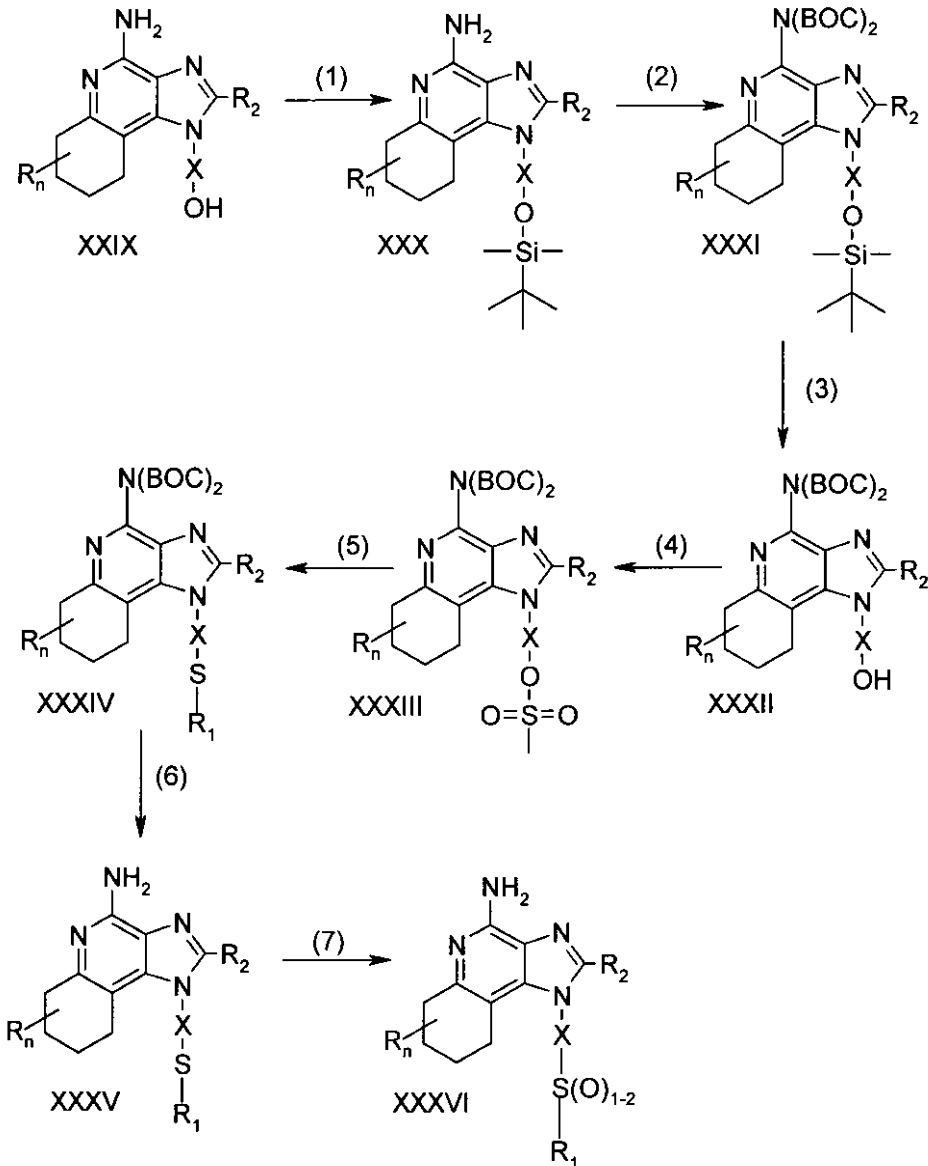
30

【 0 0 4 6 】

反応スキーム I V のステップ (7) では、反応スキーム I のステップ (8) の方法で式 X X X V のチオエーテルを酸化させ、式 I I の亜属である式 X X X V I のスルホンまたはスルホキシドを得る。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【化 7】

反応スキーム I V



10

20

30

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物は、 R 、 R_1 、 R_2 、 X および n が上記にて定義したとおりである反応スキーム V に従って調製可能なものである。

【 0 0 4 8 】

反応スキーム V のステップ (1) では、式 XXXIX の 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イルアルコールを反応スキーム III のステップ (7) の方法で塩素化し、式 XXXVII の化合物を得る。

40

【 0 0 4 9 】

反応スキーム V のステップ (2) では、式 XXXVII の化合物を反応スキーム I のステップ (7) の方法で式 R_1-SNa の化合物と反応させ、式 II の垂属である式 XXXV のチオエーテルを得る。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【 0 0 5 0 】

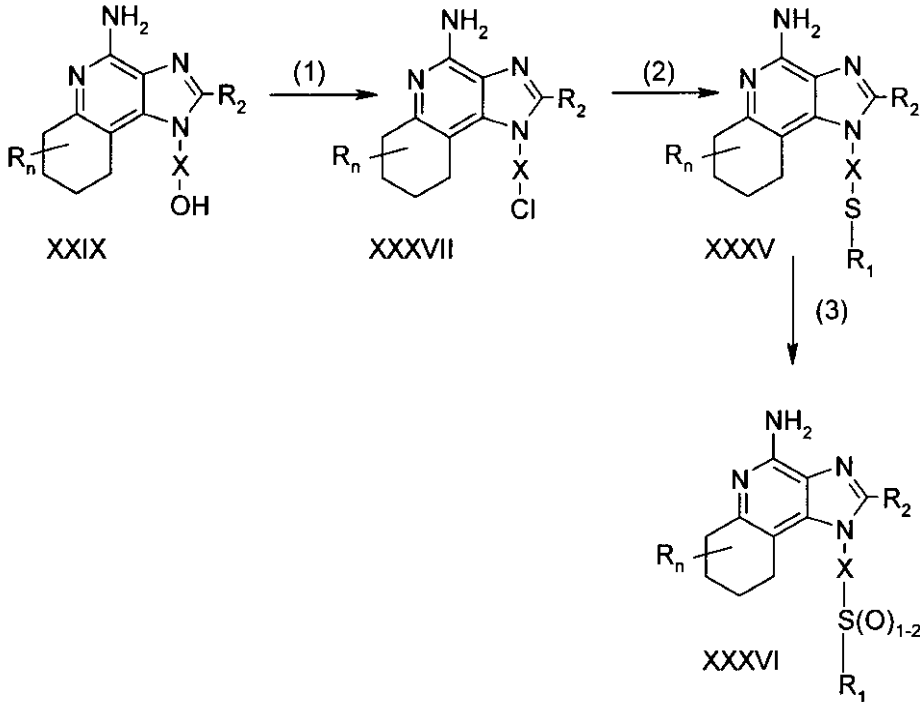
反応スキーム V のステップ (3) では、式 XXXV のチオエーテルを反応スキーム I のステップ (8) の方法で酸化させ、式 II の垂属である式 XXXVI のスルホンまたはス

50

ルホキシドを得る。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【化 8】

反応スキーム V



10

20

【0051】

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、X、Zおよびnが上記にて定義したとおりである反応スキームVIに従って調製可能なものである。

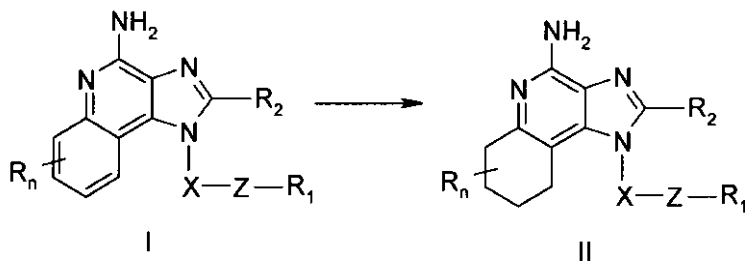
【0052】

反応スキームVIでは、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを還元し、式IIの6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを得る。この還元は、式Iの化合物をトリフルオロ酢酸に溶解させ、触媒量の酸化白金(IV)を加えた後、この混合物を水素圧力下において実施される。この反応はParr装置で都合よく行うことのできるものである。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

30

【化 9】

反応スキーム VI



40

【0053】

本発明の化合物は、R、R₁、R₂、Xおよびnが上記にて定義したとおりであり、Phがフェニルである反応スキームVIIに従って調製可能なものである。

50

【0054】

反応スキームV I Iのステップ(1)では、式X X X V I I Iの2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを従来の塩素化剤で塩素化し、式X X X I Xの2, 4 - ジクロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを得る。好ましくは、式X X X V I I Iの化合物をオキシ塩化リンと混合して加熱する。式X X X V I I Iのいくつかの2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンは周知であり、それ以外のものは周知の合成方法で調製可能である。たとえば、ニコライデス(Nikolaid es)ら、米国特許第5, 352, 784号および当該公報中で引用されている引例を参照のこと。

【0055】

反応スキームV I Iのステップ(2)では、式X X X I Xの2, 4 - ジクロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを式H O - X - N H₂のアミンと反応させ、式X X X Xの2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを得る。この反応は、N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中でトリエチルアミンの存在下にてアミンを式X X X I Xの化合物の溶液に添加し、任意に加熱を行うことで実施可能である。

【0056】

反応スキームV I Iのステップ(3)では、式X X X Xの2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンをナトリウムフェノキシドと反応させ、式X X X X Iの3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを得る。1, 2 - ジメトキシエタンなどの好適な溶媒中でフェノールを水素化ナトリウムと反応させ、フェノキシドを形成する。続いてこのフェノキシドを高温にて式X X X Xの化合物と反応させる。

【0057】

反応スキームV I Iのステップ(4)では、式X X X X Iの3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを従来の塩素化剤で塩素化し、式X X X X I Iの3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを得る。好ましくは、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中でN - クロロコハク酸イミドをトリフェニルホスフィンと反応させてホスフィノクロリド(phosphino chlorid e)を形成した後、これを式X X X X Iの化合物と反応させる。

【0058】

反応スキームV I Iのステップ(5)では、式X X X X I Iの3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを従来の方法で還元し、式X X X X I I Iの3 - アミノ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを得る。好ましい一方法ではNi₂Bを*in situ*生成する必要がある。塩化ニッケル(II)六水和物と式X X X X I Iの化合物を50 / 50メタノール/クロロホルムに入れた混合物に水素化ホウ素ナトリウムを添加する。

【0059】

反応スキームV I Iのステップ(6)では、式X X X X I I Iの3 - アミノ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリンを反応スキームIのステップ(4)の方法で環化し、式I I Iの4 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリンを得る。

【0060】

反応スキームV I Iのステップ(7)では、式I I Iの4 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリンを式R₁S Naの化合物と反応させ、式I Vの垂属である式X X X X I Vの4 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6, 7, 8, 9 - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリンを得る。好ましくは、式R₁S HのチオールをN, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中で水素化ナトリウムと反応させてアニオンを生成した後、これを式I I Iの化合物と反応させる。

【0061】

10

20

30

40

50

反応スキームVIIのステップ(8a)では、式XXXXIVの4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンをアミノ化し、式IIの垂属である式XXXVの6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得る。この反応は、式XXXXIVの化合物を酢酸アンモニウムと混合して加熱する(～150)ことで実施可能なものである。任意に、圧力容器内で反応を実施してもよい。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【0062】

反応スキームVIIのステップ(8b)では、式XXXXIVの4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを反応スキームIのステップ(8)の方法で酸化させ、式IVの垂属である式XXXXVの4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを得る。

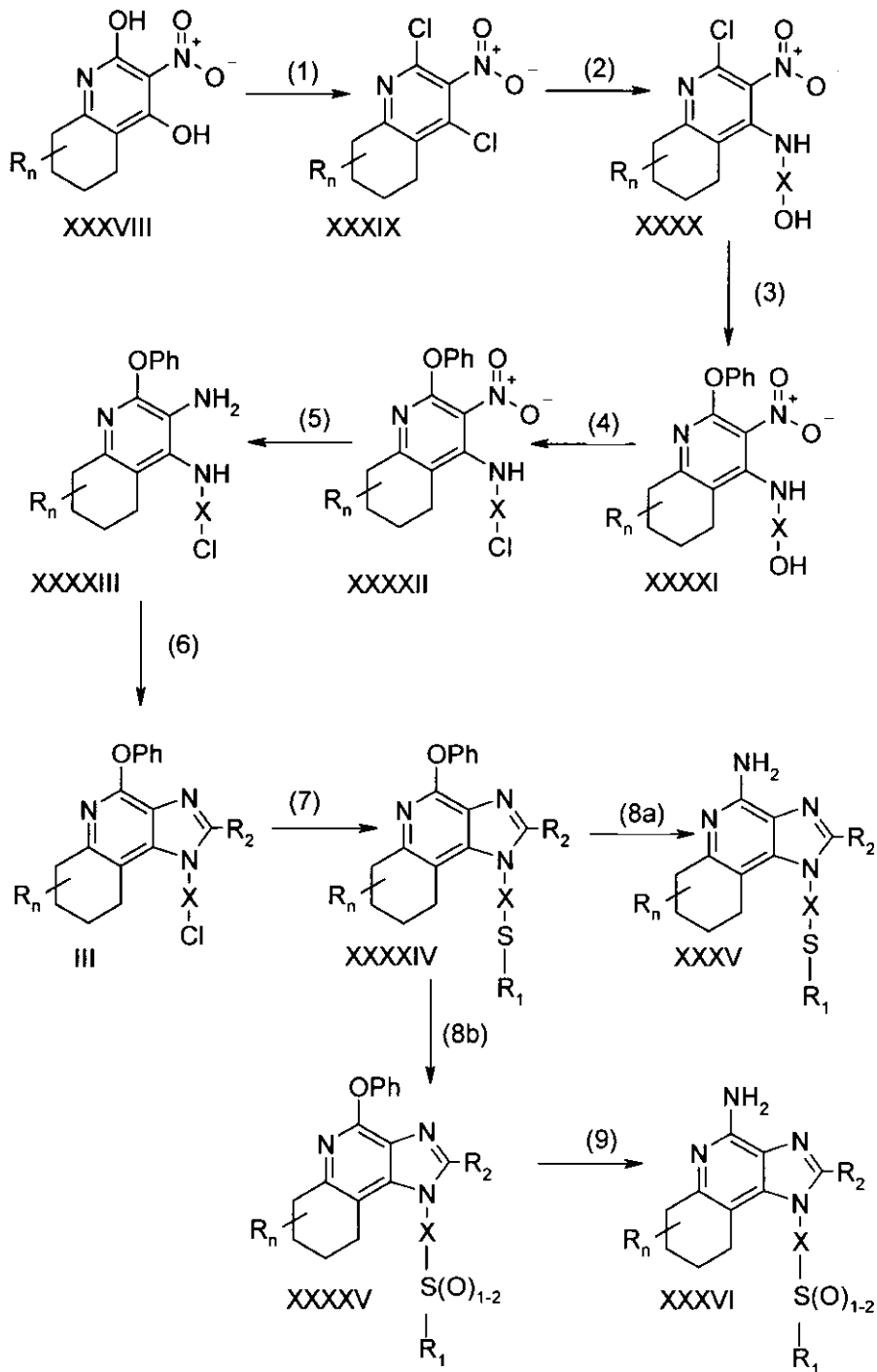
10

【0063】

反応スキームVIIのステップ(9)では、式XXXXVの4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンをステップ(8a)の方法でアミノ化し、式IIの垂属である式XXXVIの6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得る。上記の生成物またはその薬学的に許容される塩については従来の方法で単離可能である。

【化10】

反応スキームV I I



10

20

30

40

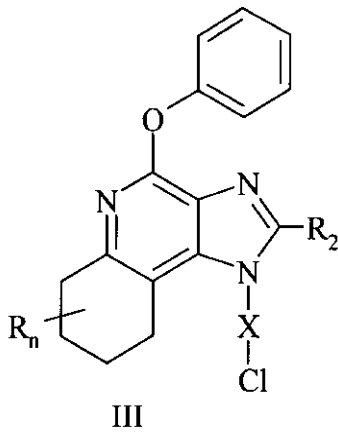
【0064】

また、本発明は、式 I I の化合物の合成の中間体において有用な新規な化合物を提供するものである。これらの中間体は、詳細については後述する構造式 I I I および I V で表される。

【0065】

ークラスの中間体化合物は、式 I I I

【化 1 1】



10

(式中、

Xは、 $-CHR_3-$ 、 $-CHR_3-$ アルキル-または $-CHR_3-$ アルケニル-であり、R₂は、

- 水素と、
- アルキルと、
- アルケニルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルキル-Y-アルキルと、
- アルキル-Y-アルケニルと、
- アルキル-Y-アリールと、
- OH、
- ハロゲン、
- $N(R_3)_2$ 、
- $CO-N(R_3)_2$ 、
- $CO-C_{1-10}$ アルキル、
- $CO-O-C_{1-10}$ アルキル、
- N_3 、
- アリール、
- ヘテロアリール、
- ヘテロシクリル、
- CO -アリール、
- CO -ヘテロアリールからなる群から選択される1以上の置換基で置換された-

20

30

40

アルキルまたはアルケニルと、

からなる群から選択され、

各R₃は独立にHまたはC₁₋₁₀アルキルであり、Yは $-O-$ または $-S(O)_{0-2}-$ であり、

nは0から4であり、

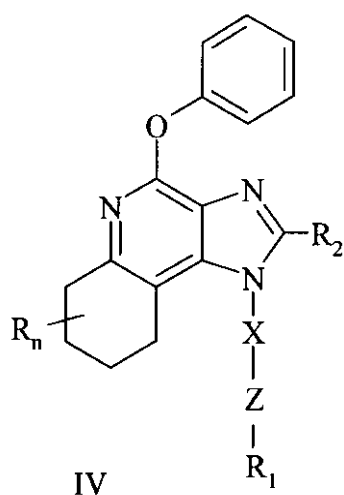
存在するRの各々は独立に、C₁₋₁₀アルキルと、C₁₋₁₀アルコキシと、ヒドロキシと、ハロゲンと、トリフルオロメチルと、からなる群から選択される)で表されるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

もう1つのクラスの間体は、式IV

50

【化 1 2】



10

(式中、Xは、 $-CHR_3-$ 、 $-CHR_3-$ アルキル-または $-CHR_3-$ アルケニル-であり、

Zは、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

20

R_1 は、

- アルキルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルケニルと、
- R_4 -アリールと、
- R_4 -ヘテロアリールと、
- R_4 -ヘテロシクリルと、からなる群から選択され、

R_2 は、

30

- 水素と、
- アルキルと、
- アルケニルと、
- アリールと、
- ヘテロアリールと、
- ヘテロシクリルと、
- アルキル-Y-アルキルと、
- アルキル-Y-アルケニルと、
- アルキル-Y-アリールと、
- OH、
- ハロゲン、
- $N(R_3)_2$ 、
- $CO-N(R_3)_2$ 、
- $CO-C_{1-10}$ アルキル、
- $CO-O-C_{1-10}$ アルキル、
- N_3 、
- アリール、
- ヘテロアリール、
- ヘテロシクリル、
- CO -アリール、

40

50

-CO-ヘテロアリールからなる群から選択される1以上の置換基で置換された -アルキルまたはアルケニルと、からなる群から選択され、

各R₃は独立にHまたはC₁₋₁₀アルキルであり、

R₄はアルキレンまたはアルケニレンであり、

Yは-O-または-S(O)₀₋₂-であり、

nは0から4であり、

存在するRの各々が独立に、C₁₋₁₀アルキルと、C₁₋₁₀アルコキシと、ヒドロキシと、ハロゲンと、トリフルオロメチルと、からなる群から選択される)で表されるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。

【0067】

本願明細書で使用する場合、「アルキル」、「アルケニル」という用語ならびに接頭辞「alk-」には、直鎖基および分枝鎖基の両方を含み、環状基すなわちシクロアルキルおよびシクロアルケニルも含む。特に明記しない限り、これらの基は1から20個の炭素原子を含有し、アルケニル基が2から20個の炭素原子を含む。合計で10個以内の炭素原子を有するものが好ましい基である。環状基は単環であっても多環であってもよく、好ましくは3から10個の環炭素原子を有する。代表的な環状基としては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンチルがあげられる。

10

【0068】

また、-X-基のアルキル部分およびアルケニル部分は未置換であっても1以上の置換基で置換されていてもよく、この場合の置換基は、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される。

20

【0069】

「ハロアルキル」という用語は、過フッ素化基などの1以上のハロゲン原子で置換された基も含む。これは「halo-」という接頭辞を含む基についても同様である。好適なハロアルキル基の例には、クロロメチル、トリフルオロメチルなどがある。

【0070】

「アリール」という用語は、本願明細書において使用する場合、炭素環式芳香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、ピフェニル、フルオレニルおよびインデニルがあげられる。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの環ヘテロ原子(O、S、Nなど)を有する芳香環または環系を含む。好適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、ベンソフラニル、ベンゾチオフエニル、カルバゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル(puriny l)、キナゾリニルなどがあげられる。

30

【0071】

「ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの環ヘテロ原子(O、S、Nなど)を有する非芳香環または環系を含み、かつ、上述したヘテロアリール基の完全飽和誘導体および部分不飽和誘導体すべてを含む。代表的なヘテロ環状基としては、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、ペペリジニル、ペペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニルなどがあげられる。

40

【0072】

これらのアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基については、未置換であってもよいし、アルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、ホルミル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアルコキシ、アリールアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキ

50

シ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコシカルボニル、ハロアルキルカルボニル、ハロアルコシカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、アリーールチオカルボニル、ヘテロアリーールチオカルボニル、アルカノイルオキシ、アルカノイルチオ、アルカノイルアミノ、アリーールカルボニルオキシ、アリーールカルボニルチオ、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、アリーールジアジニル、アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、アリーールアルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アリーールアルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、ヘテロアリーールアルキカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、アリーールアルキルスルホニルアミノ、ヘテロアリーールスルホニルアミノ、ヘテロアリーールアルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルケニルアミノカルボニルアミノ、アリーールアミノカルボニルアミノ、アリーールアルキルアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリーールアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリーールアルキルカルボニルアミノ、さらにはヘテロシクリルの場合はオキソからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。他の基について「置換されている」または「任意に置換されている」と表現する場合、これらの基も上記にて列挙した置換基のうちの1以上で置換可能である。

10

20

【0073】

特定の置換基が好ましいのが普通である。たとえば、好ましいX基はエチレンおよびn-ブチレンであり、好ましいR₁基は、フェニルまたは置換フェニルが好ましいアリーール基であるアルキルおよびアリーールである。R置換基が存在しない(すなわちnが0である)と好ましい。好ましいR₂基としては、水素、1から4個の炭素原子を有するアルキル基(すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル)、メトキシエチル、エトキシメチルがあげられる。これらの好ましい置換基が存在する場合、その1以上の任意に組み合わせて本発明の化合物に存在させることが可能である。

30

【0074】

本発明は、本願明細書に記載の化合物を、その薬学的に許容されるあらゆる形態について包含するものであり、これにはアイソマー(ジアステレオマーおよびエナンチオマーなど)、塩、溶媒、多形などが含まれる。特に、化合物が光学的に活性である場合、本発明は特にこれらの化合物の各エナンチオマーならびに、こうしたエナンチオマーのラセミ混合物を含む。

30

【0075】

製剤組成物および生物学的活性

本発明の製剤組成物は、薬学的に許容されるキャリアとの組み合わせで、上述したような本発明の化合物を治療有効量で含む。

40

【0076】

「治療有効量」という用語は、サイトカイン誘導、抗腫瘍活性および/または抗ウイルス活性などの治療効果を誘導できるだけの十分な化合物量を意味する。本発明の製剤組成物に使用する活性化合物の正確な量は、化合物の物理的性質および化学的性質ならびにキャリアの性質、意図した投与計画などの当業者間で周知のさまざまな要因によって変わるが、本発明の組成物には、被検体に対する化合物用量を約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは約10μg/kgから約5mg/kgにできるだけの十分な活性成分が含まれると考えられる。錠剤、薬用ドロップ、非経口製剤、シロップ、クリーム、軟膏、エアロゾル製剤、経皮パッチ、経粘膜パッチなど、従来どのような剤形を使用してもよい。

50

【0077】

治療投与計画では本発明の化合物を単一の治療薬として投与することもできるし、あるいは、本発明の化合物を互いに組み合わせて投与したり、追加の免疫反応調整剤、抗ウイルス薬、抗生物質などをはじめとする他の活性剤と組み合わせて投与しても構わない。

【0078】

後述する試験方法に従って実施した実験で、本発明の化合物が特定のサイトカインの産生を誘導することが明らかになっている。これらの結果から、当該化合物が数多くの異なる方法で免疫応答を調節できる免疫反応調整剤として有用であり、さまざまな機能障害の治療に役立つものとなっていることが分かる。

【0079】

本発明による化合物を投与することで産生を誘導できるサイトカインとしては一般に、インターフェロン - (IFN -) および / または腫瘍壊死因子 - (TNF -) ならびに特定のインターロイキン (IL) があげられる。本発明の化合物によって生合成を誘導できるサイトカインとしては、IFN - 、TNF - 、IL - 1、IL - 6、IL - 10 および IL - 12 の他、さまざまなサイトカインがあげられる。サイトカインにはいくつかの作用があるが、これらのサイトカインは特に、ウイルスの産生や腫瘍細胞の成長を抑制できるため、当該化合物はウイルス疾患や腫瘍の治療に有用なものとなるのである。したがって、本発明は、本発明の化合物または組成物を有効量で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を提供するものである。

10

【0080】

本発明による化合物の中には、炎症性サイトカインの有意なレベルでの生成を伴うことなく、pDC2細胞(前駆物質樹状細胞2型)を含有するPBM C(抹消血単核細胞)などの造血細胞の集団でIFN - の発現を優先的に誘導するものがあることが明らかになっている。

20

【0081】

サイトカインの産生を誘導する機能に加え、本発明の化合物は、生得的な免疫応答の他の諸相にも影響する。たとえば、ナチュラルキラー細胞の活性が刺激されることがある。これは、サイトカインの誘導が原因で生じると考えられている作用のひとつである。また、当該化合物はマクロファージを付活し、これによって一酸化窒素の分泌が促進され、さらに多くのサイトカインが産生される。また、これらの化合物によって、Bリンパ球の増殖と分化が引き起こされる場合もある。

30

【0082】

さらに、本発明の化合物には獲得免疫応答に対する作用もある。たとえば、T細胞に対して直接影響したりT細胞サイトカインを直接誘導するとは思えないが、当該化合物を投与すると、1型ヘルパーT (Th1) サイトカインIFN - の産生が間接的に誘導され、2型ヘルパーT (Th2) サイトカインIL - 4、IL - 5 および IL - 13 の産生が阻害される。この活性は、Th1 応答の上方制御および / または Th2 応答の下方制御が望まれる疾患の治療に当該化合物が有用であることを意味する。本発明の化合物がTh2 免疫応答を阻害する機能からみて、これらの化合物は、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎などのアトピー性疾患の治療や全身性エリテマトーデスの治療において有用であり、細胞免疫に対するワクチンアジュバントとしても有用であると

40

【0083】

免疫応答調整作用を有することから、これらの化合物はさまざまな症状の治療に役立つものとなる。IFN - および / または TNF - などのサイトカインの産生を誘導する機能がゆえに、これらの化合物はウイルス疾患および腫瘍の治療において特に有用である。この免疫調節活性から、本発明の化合物は、生殖器疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルスI型およびII型、伝染性軟属腫、特に大痘瘡である天然痘、HIV、CMV、VZV、ライノウイルス、アデノウイルス、インフルエンザおよびパラインフルエンザ、頸上皮内腫瘍症などの上皮内腫瘍症、ヒトパピローマウイ

50

ルス（HPV）および関連の腫瘍症を含むウイルス疾患、カンジダ、アスペルギルスおよびクリプトコッカス性髄膜炎などの真菌性疾患、基底細胞ガン、有毛細胞白血病、カボジ肉腫、腎細胞ガン、扁平上皮ガン、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性黒色腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫および他のガンなどの腫瘍性疾患、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染およびレーシュマニア症などの寄生虫疾患、結核およびマイコバクテリウム・アビウムなどの細菌感染などであるが、これに限定されるものではない疾患を治療する上で有用であると思われる。本発明の化合物を用いて治療可能な他の疾患または症状としては、光線角化症、湿疹、好酸球増多症、本態性血小板血症、ライ病、多発性硬化症、オーメン（Ommen）症候群、円板状皮疹、ポーエン病、ポーエン病様丘疹症、円形脱毛症があげられ、さらには術後のケロイド形成および他のタイプの術後傷痕の阻害があげられる。また、これらの化合物は、慢性的な創傷を含む創傷治癒を促進または刺激できると考えられる。これらの化合物は、移植患者、ガン患者、HIV患者などにおける細胞性免疫の抑制後に生じる日和見感染や腫瘍の治療に役立つ場合がある。

10

【0084】

サイトカイン合成を誘導するのに効果的な化合物量は、単球、マクロファージ、樹状細胞、B細胞などの1種類以上の細胞が、IFN-、TNF-、IL-1、IL-6、IL-10およびIL-12などの1以上のサイトカインを、当該サイトカインのバックグラウンドレベルを上回る量で産生させるのに十分な量である。正確な量は従来技術において周知の複数の要因によって変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると思われる。また、本発明は、本発明の化合物または組成物を有効量で動物に投与することを含む、動物においてウイルス感染を治療する方法ならびに動物において腫瘍性疾患を治療する方法を提供するものである。ウイルス感染を治療または阻害するのに有効な量は、未治療の対照動物の場合と比較して、ウイルス病変、ウイルス負荷、ウイルスの生成速度および死亡率などのウイルス感染を示す1以上の徴候が少なくなる量である。正確な量は従来技術において周知の複数の要因によって変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると思われる。腫瘍性の症状を治療するのに有効な化合物量は、腫瘍の大きさが小さくなる量または腫瘍病巣の数が減少する量である。繰り返すが、正確な量は従来技術において周知の複数の要因によって変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると思われる。

20

30

【実施例】

【0085】

以下、実施例を参照して本発明についてさらに説明するが、これらの実施例はいずれも一例にすぎず、本発明を何ら限定する目的のものではない。

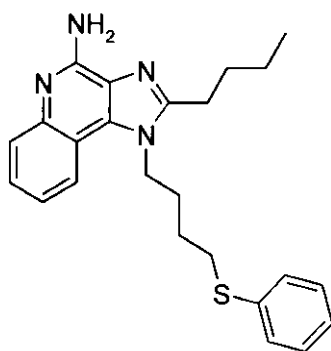
【0086】

実施例1

2-ブチル-1-[4-(フェニルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

40

【化 13】



10

パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (109.70 g、525.87 mmol) と、ジクロロメタン (500 mL) とを仕込んだ。この溶液に、トリエチルアミン (79.82 g、788.81 mmol) と 4 - アミノ - 1 - ブタノール (46.87 g、525.87 mmol) とを加え、均質な暗黄色の溶液を得た。30 分間の還流加熱後、反応終了と判断した。この溶液を冷却した後、クロロホルムと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、水性層をクロロホルムで抽出 (1x) した。有機層同士を合わせた上で減圧下で濃縮したところ、4 - [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル) アミノ]ブタン - 1 - オール (104.67 g、400.60 mmol) が暗黄色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

20

【0087】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、4 - [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル) アミノ]ブタン - 1 - オール (5.0 g、19.14 mmol) と、トリエチルアミン (2.91 g、28.71 mmol) と、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (3.75 g、24.9 mmol) と、4 - ジメチルアミノピリジン (0.10 g) と、クロロホルム (40 mL) とを仕込み、暗黄色の溶液を得た。周囲温度で 2 時間攪拌後、反応が終了したものの (was) と判断した。この溶液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、N - (4 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (6.05 g、16.11 mmol) が黄緑色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。C₁₉H₂₉N₃O₃S の MS (CI) m/z 376 (MH⁺)、342、210。

30

【0088】

パート C

Parr 容器に、N - (4 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (6.05 g、16.11 mmol) と、炭素に担持させた 5% 白金 (3.0 g) と、トルエン (32 mL) とを仕込んだ。この容器を Parr 振盪器に入れ、50 psi (3.5 Kg/cm²) 水素まで加圧した。1 時間の振盪後、触媒 (3.0 g) とトルエン (15 mL) とを追加し、容器を 50 psi (3.5 Kg/cm²) 水素まで加圧して振盪を継続した。1 時間後に反応終了と判断した。波形紙で濾過して触媒を除去した。濾過ケーキをトルエン (50 mL) で洗浄し、濾液同士を合わせた。揮発性物質を減圧下で除去したところ、N - (4 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (5.57 g、16.11 mmol) が暗色の油として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した

40

50

。

【0089】

パートD

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N - (4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) キノリン - 3 , 4 - ジアミン (5 . 5 7 g 、 1 6 . 1 1 m m o l) と、オルト吉草酸トリメチル (5 . 2 3 g 、 3 2 . 2 2 m m o l) と、トルエン (4 7 m L) とを仕込んだ。反応物を加熱し、メタノール副生物を除去しやすくする目的での緩慢な蒸留を生じる還流を維持した。還流で15時間後に反応終了と判断した。反応物を冷却し、揮発性物質を減圧下で除去したところ、2 - ブチル - 1 - (4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (4 . 6 5 g 、 1 1 . 3 0 m m o l) が濃い暗褐色の油として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。C₂₄H₃₇N₃O Si の MS (CI) m / z 412 (MH⁺) 、 298。

10

【0090】

パートE

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 1 - (4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (4 . 6 5 g 、 1 1 . 3 0 m m o l) と、クロロホルム (5 7 m L) とを仕込んだ。この溶液に固体の3 - クロロ過安息香酸 (2 . 7 8 g 、 1 2 . 4 3 m m o l) を15分かけて少しずつ加え、反応物を周囲温度にて1時間攪拌した。3 - クロロ過安息香酸 (0 . 5 g 、 2 . 9 m m o l) を追加し、30分後、開始材料が完全に消費された。この溶液をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - ブチル - 1 - (4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (4 . 8 3 g 、 1 1 . 3 0 m m o l) が暗色の油として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

20

【0091】

パートF

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 1 - (4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (1 1 . 3 0 m m o l) と、無水ジメチルホルムアミド (5 7 m L) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。この反応混合物にオキシ塩化リン (1 . 9 1 g 、 1 2 . 4 3 m m o l) を滴下して加え、添加終了後に均質な溶液を得た。周囲温度にて1.5時間攪拌した後に反応終了と判断し、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、有機部分を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3 . 6 5 g 、 1 0 . 4 2 m m o l) が暗褐色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。C₁₈H₂₁Cl₂N₃ の MS (CI) m / z 350 (MH⁺) 、 314

30

40

。

【0092】

パートG

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 1 8 g 、 3 . 3 7 m m o l) と、ベンゼンチオール (0 . 5 6 g 、 5 . 0 5 m m o l) と、トリエチルアミン (0 . 6 8 g 、 6 . 7 4 m m o l) と、ジメチルホルムアミド (1 5 m L) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を80℃まで加熱して均質な溶液を得、これを2.5時間80℃に維持した。HPLC分析を行ったところ、開始材料は認められず、2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンと2 - ブチル -

50

4 - (フェニルチオ) - 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンの 3 : 1 混合物が認められた。この溶液を冷却した後、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、表題生成物の 3 : 1 混合物 (1 . 4 3 g) が得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

【 0 0 9 3 】

パート H

2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンおよび 2 - ブチル - 4 - (フェニルチオ) - 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 3 8 g) の 3 : 1 混合物と、7 % アンモニアのメタノール (3 0 m L) 溶液とをポンプ (b o m b) 内で混合し、150 まで加熱した。5 時間後に反応終了と判断した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を水中で攪拌し、固体炭酸ナトリウムを用いて塩基性 (p H 1 0) にした。水性混合物をクロロホルムで抽出 (3 x) した。混合有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、黄色の結晶性固体を得た。この固体 (0 . 8 g) を酢酸エチル (5 0 m L) に溶解させ、還流状態にした。活性炭 (0 . 4 g) を添加した。得られた混合物を 5 分間還流加熱した後、波形紙で濾過して炭を除去し、無色の溶液を得た。この溶液を減圧下にて濃縮して固体を得、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶化させたところ、2 - ブチル - 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0 . 5 1 g , 1 . 2 5 m m o l) が融点 1 1 8 ~ 1 2 0 の白色針状結晶として得られた。分析。C₂₄H₂₈N₄S について計算 : % C 7 1 . 2 5 ; % H , 6 . 9 8 ; % N , 1 3 . 8 5 。実測 % C 7 1 . 1 2 ; % H , 6 . 8 1 ; % N , 1 3 . 6 2

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 0 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 6 ~ 7 . 3 0 (m , 6 H) , 6 . 4 6 (b s , 2 H) , 4 . 5 2 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 3 . 0 2 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 7 5 (m , 4 H) , 1 . 4 3 (s e x t e t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 0 . 9 4 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H)

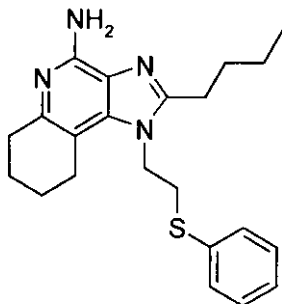
C₂₄H₂₈N₄S の M S (C I) m / z 4 0 5 (M H ⁺) , 2 8 2 , 2 4 1

【 0 0 9 4 】

実施例 2

2 - ブチル - 1 - [2 - (フェニルチオ) エチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンヒドロクロリド

【 化 1 4 】



パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - (4 - アミノ - 2 - ブチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) エタノール (1 . 0 g

、3.47 mmol)と、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.62 g、10.75 mmol)と、トリエチルアミン(1.58 g、15.62 mmol)と、4-ジメチルアミノピリジン(0.1 g)と、クロロホルム(30 mL)とを仕込み、不均一系反応混合物を得た。60 で2時間攪拌した後に反応終了と判断した。この溶液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2-ブチル-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンと2-ブチル-N-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンとの3:1混合物(1.79 g)が暗褐色の油として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

10

【0095】

パートB

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-ブチル-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンと2-ブチル-N-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンとの3:1混合物(1.6 g)と、1M酢酸/ジクロロメタン溶液(85 mL)とを仕込み、均質な溶液を得た。周囲温度にて30分間攪拌した後に反応終了と判断した。この溶液をクロロホルムとブラインとに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、暗褐色の油を得た。この材料をシリカゲル(95/4/1ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム[水中14.8M])でのクロマトグラフィで精製したところ、2-ブチル-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.24 g、3.10 mmol)が無色の油として得られた。

20

【0096】

パートC

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-ブチル-1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.83 g、2.06 mmol)と、ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.79 g、8.24 mmol)と、トリエチルアミン(0.52 g、5.15 mmol)と、4-ジメチルアミノピリジン(0.1 g)と、無水テトラヒドロフラン(21 mL)とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。この反応混合物を60 まで加熱して均質な溶液を得、これを2.5時間60 に維持し、この時点で反応終了と判断した。この溶液を周囲温度まで冷却し、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(2.27 mL、2.27 mmol)を添加した。周囲温度にて30分間攪拌した後に反応終了と判断した。溶液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、淡黄色の固体を得た。この材料をシリカゲル(95/5ジクロロメタン/メタノール)でのクロマトグラフィで精製したところ、ジ(tert-ブチル)2-ブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-イルイミドジカーボネート(0.55 g、1.13 mmol)が透明なガムとして得られた。

40

【0097】

パートD

50

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、ジ(tert-ブチル)2-ブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-イルイミドジカーボネート(0.55g、1.13mmol)と、無水ジクロロメタン(11mL)とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。得られた均質な溶液をメタノール/氷浴中にて-10℃まで冷却した。冷却後の溶液に、トリエチルアミン(0.23g、2.26mmol)および塩化メタンスルホニル(0.19g、1.70mmol)を添加した。-10℃で15分間攪拌した後に反応終了と判断し、続いて酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2-{4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ブチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル}エチルメタンスルホネート(0.61g、1.08mmol)がゴム状の黄色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。 $C_{27}H_{42}N_4O_7S$ のMS(CI) m/z 567(MH⁺)、467、367、271。

【0098】

パートE

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-{4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ブチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル}エチルメタンスルホネート(0.61g、1.08mmol)と、ベンゼンチオール(0.21g、1.88mmol)と、トリエチルアミン(0.25g、2.43mmol)と、無水ジメチルホルムアミド(11mL)とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。この反応混合物を80℃まで加熱して暗黄色の均質な溶液を得、これを2.5時間80℃に維持し、この時点で反応終了と判断した。この溶液を冷却した後、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、黄色の油を得た。この材料をシリカゲル(95/5ジクロロメタン/メタノール)でのクロマトグラフィで精製したところ、ジ(tert-ブチル)2-ブチル-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-イルイミドジカーボネート(0.54g、0.93mmol)が淡黄色の油として得られた。 $C_{32}H_{44}N_4O_4S$ のMS(CI) m/z 581(MH⁺)、481、381、245。

【0099】

パートF

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、ジ(tert-ブチル)2-ブチル-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-イルイミドジカーボネート(0.50g、0.86mmol)と、4M塩酸/ジオキササン溶液(5mL)と、ジクロロメタン(5mL)とを仕込んだ。周囲温度にて2時間攪拌した後、反応終了と判断した。揮発性物質を減圧下で除去し、オフホワイトの固体を得た。この材料をアセトニトリルから再結晶化させたところ、2-ブチル-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンヒドロクロリド(0.17g、1.30mmol)が融点237~238℃のふわふわした白色針状結晶として得られた。分析。 $C_{22}H_{28}N_4S \cdot (H_2O)_{1/4} \cdot (HCl)_2$ について計算。%C 57.70; %H, 6.71; %N, 12.23。実測 %C 57.62; %H, 6.57; %N, 12.41

¹H-NMR(300MHz, DMSO) 7.81(bs, 2H), 7.22~7.39(m, 5H), 4.64(t, J=6.8Hz, 2H), 3.40(t, J=6.8Hz, 2H), 2.75(m, 6H), 1.71(m, 6H), 1.34(s, sextet, J=7.3Hz, 2H), 0.89(t, J=7.3Hz, 3H)

$C_{22}H_{28}N_4S \cdot (H_2O)_{1/4} \cdot (HCl)_2$ のMS(CI) m/z 381(MH⁺)、245、137

10

20

30

40

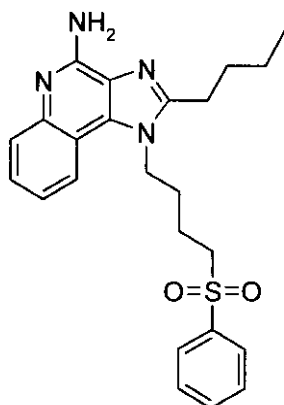
50

【 0 1 0 0 】

実施例 3

2 - ブチル - 1 - [4 - (フェニルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c]

【 化 1 5 】



10

パート A

20

実施例 1 パート E の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (4 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (16 . 0 g 、 38 . 87 mmol) を酸化させて 2 - ブチル - 1 - (4 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (16 . 61 g 、 38 . 87 mmol) とし、これを精製せずに黄褐色の固体として単離した。

【 0 1 0 1 】

パート B

30

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 1 - (4 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (16 . 61 g 、 38 . 87 mmol) と、水酸化アンモニウム / 水の 14 . 8 M 溶液 (75 mL) と、クロロホルム (200 mL) とを仕込んだ。激しく攪拌されている溶液に、塩化 p - トルエンスルホニル (8 . 15 g 、 42 . 76 mmol) を少しずつ加えたところ、おだやかな発熱が生じた。周囲温度にて 10 分間攪拌した後、反応終了と判断した。この溶液をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、オフホワイトの固体を得た。続いてエチルエーテルを用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、2 - ブチル - 1 - (4 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (9 . 3 g 、 21 . 80 mmol) が白色の微粉末として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

40

【 0 1 0 2 】

パート C

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 1 - (4 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (9 . 2 g 、 21 . 56 mmol) と、フッ化テトラブチルアンモニウム / テトラヒドロフランの 1 M 溶液 (23 . 72 mL 、 23 . 72 mmol) と、無水テトラヒドロフラン (100 mL) とを仕込み、均質な明橙色の溶液を得た。周囲温度にて 1 時間攪拌した後、反応終了と判断した。攪拌時、水 (100 mL) を加えたところ、おだやかな発熱が生じた。固体が溶液から析出するまで揮発性物質を減圧下で除去した。この固体を濾過回収

50

し、水 (20 mL) およびアセトン (20 mL) で洗浄し、白色の固体を得た。エチルエーテルを用いて上記の材料を粉末化し (50 mL)、濾過回収したところ、4 - (4 - アミノ - 2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブタン - 1 - オール (6.12 g、19.59 mmol) が融点 184 ~ 186 の細かい白色の固体として得られた。分析。C₁₈H₂₄N₄O について計算：% C 69.20；% H, 7.74；% N, 17.93。実測 % C 69.05；% H, 8.02；% N, 18.03
C₁₈H₂₄N₄O の MS (CI) m/z 313 (MH⁺)

【0103】

パート D

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、4 - (4 - アミノ - 2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブタン - 1 - オール (7.3 g、23.37 mmol) と、トリエチルアミン (3.55 g、35.06 mmol) と、無水ジメチルホルムアミド (93 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。この攪拌溶液中に、オキシ塩化リン (3.94 g、25.70 mmol) を滴下して加えたところ、発熱が生じて暗黄色の不均一系反応混合物が得られた。この反応混合物を 60 まで加熱し、均質な溶液を得た。これを 5 時間 60 に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。揮発性物質を減圧下で除去し、暗褐色の油を得た。この材料をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、水性層をクロロホルムで抽出 (1x) した。有機層同士を一緒に合わせ、揮発性物質を減圧下にて除去したところ、N' - [2 - ブチル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - イル] - N, N - ジメチルイミドホルムアミドと 2 - ブチル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (7.70 g) との 2 : 1 混合物がオフホワイトの固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

【0104】

パート E

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N' - [2 - ブチル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - イル] - N, N - ジメチルイミドホルムアミドと 2 - ブチル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.3 g) との 2 : 1 混合物と、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩 (1.67 g、10.11 mmol) と、無水ジメチルホルムアミド (15 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。得られた溶液を 100 まで加熱して均質な溶液を得、これを 90 時間 100 に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。この溶液を冷却した後、クロロホルムと水とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、暗黄色のガムを得た。この材料をメタノール (20 mL) および塩酸 / ジオキサンの 4 M 溶液 (3.02 mL、12.1 mmol) に溶解させた。この明橙色の溶液を周囲温度にて 12 時間攪拌し、この時点で反応終了と判断した。揮発性物質を減圧下で除去し、淡黄色のガムを得た。この材料をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、水性層をクロロホルムで抽出 (1x) した。有機層同士を一緒に合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、淡黄色の固体を得た。この材料をシリカゲル (95 / 5 ジクロロメタン / メタノール) でのクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体を得た。固形分 (0.63 g) を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、還流状態にした。活性炭 (0.6 g) を加え、得られた混合物を 5 分間還流加熱した。波形紙で濾過して炭を除去し、無色の溶液を得た。この溶液を減圧下にて濃縮して固体を得て、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶化させたところ、2 - ブチル - 1 - [4 - (フェニルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0.37 g、0.85 mmol) が融点 179 ~ 180 の白色のふわふわした固体として得られた。分析。C₂₄H₂₈N₄O₂S について計算：% C 66.03；% H, 6.46；% N, 12.83。実測 % C 65.88；% H, 6.49；% N, 12.76

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (m, 2H) 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.62 (m, 3H) 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (bs, 2H), 4.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.69 ~ 1.90 (m, 6H), 1.43 (sextet, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

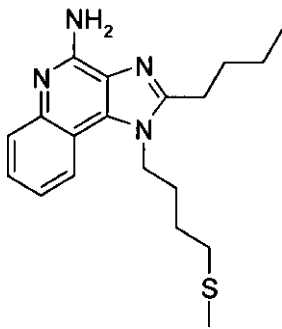
$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ の MS (CI) m/z 437 (MH^+)、295

【0105】

実施例 4

2-ブチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化16】



パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N'-[2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-イル]-N,N-ジメチルイミドホルムアミドと2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(6.17 g)の2:1混合物と、塩酸/ジオキサンの4 M 溶液(21.15 mL、84.56 mmol)と、メタノール(200 mL)とを仕込み、明橙色の溶液を得た。周囲温度にて43時間攪拌した後、反応終了と判断した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた淡黄色の固体をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、水性層をクロロホルムで抽出(1x)した。有機層同士を一緒に合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(4.65 g、14.05 mmol)がオフホワイトの固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$ の MS (CI) m/z 331 (MH^+)、295。

【0106】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.5 g、4.53 mmol)と、ナトリウムチオメトキシド(0.48 g、6.80 mmol)と、無水ジメチルホルムアミド(18 mL)とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を60℃まで加熱して均質な溶液を得、これを16時間60℃に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。この溶液を冷却した後、クロロホルムと水とに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この混合水性層をクロロホルムで抽出(1x)した。また、混合有機層を洗浄ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、暗褐色の油を得た。この材料をシリカゲル(90/10ジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン/メタノール)でのクロマトグラフィで精製し、淡黄色の固体を得た。この固体をジメチルホルムアミドおよび水から再結晶化させたところ、2-ブチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.83g、2.42mmol)が融点127~130の淡黄色の針状結晶として得られた。

分析。C₁₉H₂₆N₄Sについて計算：%C 66.63；%H, 7.65；%N, 16.36。実測 %C 66.68；%H, 7.53；%N, 16.35

¹H-NMR(500MHz, DMSO) 8.04(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 1H), 7.41(t, J=8.3Hz, 1H), 7.25(t, J=8.3Hz, 1H), 6.43(bs, 2H), 4.52(t, J=7.6Hz, 2H), 2.92(t, J=7.8Hz, 2H), 2.53(t, J=7.3Hz, 2H), 2.01(s, 3H), 1.90(m, 2H) 1.80(p, J=7.8Hz, 2H) 1.71(p, J=7.3Hz, 2H) 1.46(s ext t, J=7.3Hz, 2H), 0.96(t, J=7.3Hz, 3H)

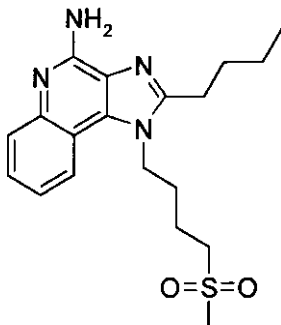
C₁₉H₂₆N₄SのMS(CI) m/z 343(MH⁺)、295、241

【0107】

実施例5

2-ブチル-1-[4-(メチルスルホニル)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化17】



パートA

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-ブチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.2g、3.50mmol)と、クロロホルム(18mL)とを仕込んだ。得られた溶液に固体の3-クロロ過安息香酸(1.72g、7.71mmol)を15分間かけて少しずつ加えた。周囲温度にて5分間攪拌した後、反応終了と判断した。この溶液をクロロホルムと1%炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させ、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、淡褐色の固体を得た。この材料をシリカゲル(90/10ジクロロメタン/メタノール)でのクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体を得た。この固体をアセトニトリルおよび水から再結晶化させたところ、2-ブチル-1-[4-(メチルスルホニル)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.61g、1.63mmol)が融点164~165のオフホワイトの針状結晶として得られた。

分析。C₁₉H₂₆N₄O₂Sについて計算：%C 60.94；%H, 7.00；%N, 14.96。実測 %C 60.71；%H, 6.94；%N, 14.94

¹H-NMR(300MHz, DMSO) 8.03(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 1H), 7.42(t, J=8.3Hz, 1H), 7.26(t, J=8.3Hz, 1H), 6.46(bs, 2H), 4.56(t, J=7.6Hz, 2H), 3.21(t, J=7.3Hz, 2H), 2.96(s,

3 H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.91 (m, 4 H), 1.81 (p, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.45 (sextet, J = 7.3 Hz, 2 H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)

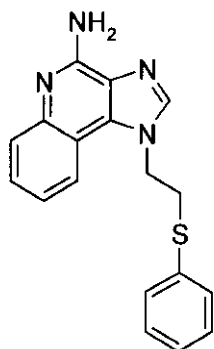
$C_{19}H_{26}N_4O_2S$ の MS (CI) m/z 375 (MH^+), 295

【0108】

実施例 6

1 - [2 - (フェニルチオ)エチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【化18】



10

20

パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - (4 - アミノ - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 1 - イル)エタノール (8.46 g、37.06 mmol) と、塩化チオニル (68.99 g、57.99 mmol) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を 80 まで加熱して不均一系反応混合物を得、これを 2 時間 80 に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。水 (400 mL) を加えて上記の溶液を冷却および急冷した。この攪拌溶液に、pH が 10 に達するまで固体の炭酸ナトリウムを加え、この時点で固体が溶液から析出した。固形分を濾過回収したところ、1 - (2 - クロロエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (7.86 g、31.86 mmol) がオフホワイトの固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

30

【0109】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、1 - (2 - クロロエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (2.0 g、8.11 mmol) と、ナトリウムベンゼンチオレート (1.79 g、12.16 mmol) と、無水ジメチルスルホキシド (40 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を 100 まで加熱して均質な溶液を得、これを 30 分間 100 に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。この高温溶液を激しく攪拌した水 (300 mL) にすみやかに注ぎ、これによって固体を溶液から析出させた。固形分を濾過回収し、オフホワイトの固体を得た。続いてアセトニトリルを用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、1 - [2 - (フェニルチオ)エチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (2.08 g、6.49 mmol) が融点 233 ~ 235 のオフホワイトの粉末として得られた。

40

分析。 $C_{18}H_{16}N_4S$ について計算：% C 67.47；% H, 5.03；% N, 17.49。実測値：% C 67.20；% H, 4.95；% N, 17.52

1H - NMR (300 MHz, DMSO) 8.14 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.28 ~ 7.44 (m, 6 H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.58 (bs, 2 H), 4.79 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.48 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)

50

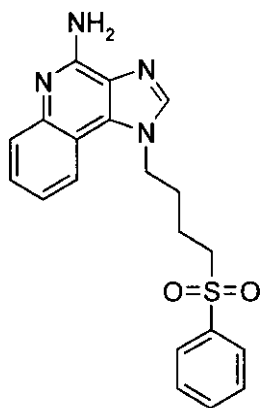
$C_{18}H_{16}N_4S$ の MS (CI) m/z 321 (MH^+)、185、137

【0110】

実施例 7

1 - [4 - (フェニルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン

【化19】



10

20

パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N, N - ジベンジル - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン (20.0 g、55.04 mmol) と、水素化ナトリウム (3.3 g、60% 分散液、82.56 mmol) と、無水ジメチルホルムアミド (275 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を周囲温度にて2時間攪拌した後、4 - クロロ - 1 - ヨードブタン (19.23 g、88.06 mmol) を加え、得られた均質な溶液を周囲温度にて48時間攪拌し、この時点で開始材料が消費された。この溶液を酢酸エチルと水とに分けた。これらの層を分離させ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、淡黄色の固体を得た。この材料を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶化させたところ、N, N - ジベンジル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン (20.7 g、45.49 mmol) が白色針状結晶として得られた。

30

$C_{28}H_{27}ClN_4$ の MS (CI) m/z 455 (MH^+)、365、329、239

【0111】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N, N - ジベンジル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン (7.0 g、15.38 mmol) と、ナトリウムベンゼンチオレート (3.46 g、26.15 mmol) と、無水ジメチルホルムアミド (77 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を60℃まで加熱し、不均一系混合物を得、これを4時間60℃に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。冷却された溶液を酢酸エチルと水とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、無色の油を得た。この材料をシリカゲル (80/20ヘキサン/酢酸エチル) でのクロマトグラフィで精製したところ、N, N - ジベンジル - 1 - [4 - (フェニルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン (7.5 g、14.19 mmol) が無色の油として得られた。 $C_{34}H_{32}N_4S$ の

40

MS (CI) m/z 529 (MH^+)、439、349

【0112】

パート C

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N, N - ジベンジル - 1 - [4 - (フェニルチオ)ブ

50

チル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (3.64 g、6.88 mmol) と、クロロホルム (34 mL) とを仕込んだ。得られた溶液に固体の 3 - クロロ過安息香酸 (3.39 g、15.14 mmol) を 5 分間かけて少しずつ加えた。周囲温度にて 5 分間攪拌した後、反応終了と判断した。この溶液をクロロホルムと 1% 炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、赤いガムを得た。この材料をシリカゲル (ジクロロメタン) でのクロマトグラフィで精製したところ、N, N - ジベンジル - 1 - [4 - (フェニルスルホニル) ブチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (2.85 g、5.08 mmol) が淡桃色のガムとして得られた。C₃₄H₃₂N₄O₂S の MS (CI) m/z 561 (MH⁺)、471、381

10

【0113】

パート D

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N, N - ジベンジル - 1 - [4 - (フェニルスルホニル) ブチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (1.0 g、1.78 mmol) と、トリフリック酸 (2.68 g、17.83 mmol) と、無水ジクロロメタン (14 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。周囲温度にて 24 時間攪拌した後、反応終了と判断した。この溶液をクロロホルムと過剰な水酸化ナトリウム水溶液 (20%) とに分けた。これらの層を分離させた。水性層をクロロホルムで抽出 (3 ×) した。有機層同士を一緒に合わせた後、減圧下で濃縮し、淡褐色の固体を得た。この材料をシリカゲル (90/10 ジクロロメタン/メタノール) でのクロマトグラフィで精製して白色の微粉末を得、これをアセトニトリルから再結晶化させたところ、1 - [4 - (フェニルスルホニル) ブチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン (0.32 g、0.84 mmol) が融点 175 ~ 177 の白色針状結晶として得られた。

20

分析。C₂₀H₂₀N₄O₂S について計算：% C 63.14；% H, 5.30；% N, 14.73。実測値：% C 63.14；% H, 5.24；% N, 14.77

¹H - NMR (300 MHz, DMSO) 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (bs, 2H), 4.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

30

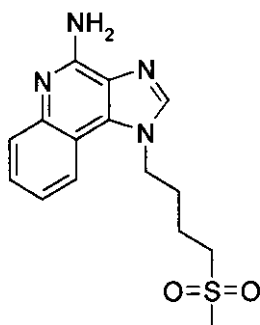
C₂₀H₂₀N₄O₂S の MS (CI) m/z 381 (MH⁺)、239

【0114】

実施例 8

1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【化 20】



40

パート A

50

実施例 7 パート B の一般法を使用し、ナトリウムチオメトキシド (1 . 1 6 g、1 6 . 4 8 m m o l) を用いて N , N - ジベンジル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (5 . 0 g、1 0 . 9 9 m m o l) を N , N - ジベンジル - 1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換した。この材料をシリカゲル (8 0 / 2 0 ヘキサン / 酢酸エチル) でのクロマトグラフィで精製したところ、生成物 (4 . 9 1 g、1 0 . 5 2 m m o l) が無色の油として得られた。C₂₉H₃₀N₄S の MS (CI) m / z 4 6 7 (MH⁺)、3 7 7、2 8 7、1 8 5

【 0 1 1 5 】

パート B

実施例 7 パート C の一般法を使用し、N , N - ジベンジル - 1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (4 . 9 1 g、1 5 . 5 2 m m o l) を酸化させて N , N - ジベンジル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得、これをシリカゲル (8 0 / 2 0 ヘキサン / 酢酸エチル) でのクロマトグラフィで精製したところ、生成物 (4 . 5 3 g、9 . 0 8 m m o l) が淡橙色の固体として得られた。C₂₉H₃₀N₄O₂S の MS (CI) m / z 4 9 9 (MH⁺)、4 0 9、3 1 9

【 0 1 1 6 】

パート C

実施例 7 パート D の一般法を使用し、N , N - ジベンジル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (4 . 5 3 g、9 . 0 8 m m o l) を 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換した。この材料をメタノールおよび水から再結晶化させたところ、表題化合物 (1 . 3 3 g、4 . 1 8 m m o l) が融点 2 0 3 ~ 2 0 4 の白色針状結晶として得られた。

分析。C₁₅H₁₈N₄O₂S について計算 : % C 5 6 . 5 8 ; % H , 5 . 7 0 ; % N , 1 7 . 6 0 。実測値 : % C 5 6 . 3 3 ; % H , 5 . 6 3 ; % N , 1 7 . 4 1

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 5 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (b s , 2 H) , 4 . 6 5 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 1 9 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (s , 3 H) , 1 . 9 9 (m , 2 H) , 1 . 7 4 (m , 2 H)

C₁₅H₁₈N₄O₂S の MS (CI) m / z 3 1 9 (MH⁺)、2 3 9

【 0 1 1 7 】

実施例 9

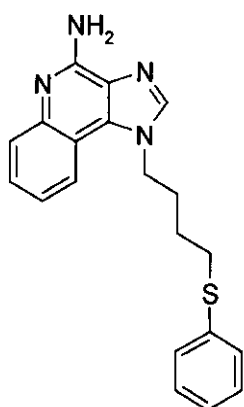
1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

10

20

30

【化 2 1】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトギ酸トリエチル (65.11 g、439.35 mmol) を用いて N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)キノリン-3,4-ジアミン (101.21 g、292.90 mmol) を 1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンに環化した。生成物 (75.0 g、210.93 mmol) を褐色の油として単離し、それ以上精製することなく使用した。

20

【0118】

パート B

実施例 1 パート E の一般法を使用し、1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン (42.2 g、118.69 mmol) を酸化させて 1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド (44.10 g、118.69 mmol) を得、これをそれ以上精製することなく黄褐色の固体として単離した。

30

【0119】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド (44.10 g、118.69 mmol) をアミノ化して 1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得た。エチルエーテルを用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、生成物 (21.54 g、58.12 mmol) が淡褐色の固体として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

40

【0120】

パート D

実施例 3 パート C の一般法を使用し、1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン (21.5 g、58.02 mmol) を 4-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブタン-1-オールに変換した。冷メタノール (0) を用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、生成物 (13.92 g、54.30 mmol) が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。C₁₄H₁₆N₄O の MS (CI) m/z 257 (MH⁺)、185

【0121】

パート E

50

実施例 6 パート A の一般法を使用し、4 - (4 - アミノ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブタン - 1 - オール (5 . 0 g 、 1 9 . 5 1 m m o l) を塩素化して 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (4 . 9 2 g 、 1 7 . 9 1 m m o l) を得、これをそれ以上精製することなくオフホワイトの固体として単離した。

【 0 1 2 2 】

パート F

反応温度を 8 0 まで下げたこと以外は実施例 6 パート B の一般法を使用し、1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 5 g 、 5 . 4 6 m m o l) を 1 - [4 - (フェニルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換した。得られた固体 (1 . 5 3 g) をアセトニトリル (9 0 m L) に溶解させ、還流状態にした。活性炭 (0 . 9 g) を加え、得られた混合物を 5 分間還流加熱した後、波形紙で濾過して炭を除去して無色の溶液を得た。表題化合物 (0 . 8 6 g 、 2 . 4 7 m m o l) を融点 1 5 8 ~ 1 6 0 の白色針状結晶として単離した。

分析。C₂₀H₂₀N₄S について計算：% C 6 8 . 9 4 ; % H , 5 . 7 9 ; % N , 1 6 . 0 8 。実測値：% C 6 8 . 7 0 ; % H , 5 . 7 4 ; % N , 1 6 . 0 8

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 5 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (m , 5 H) , 7 . 1 4 ~ 7 . 1 9 (m , 1 H) , 6 . 6 0 (b s , 2 H) , 4 . 6 2 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 0 0 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 6 1 (m , 2 H)

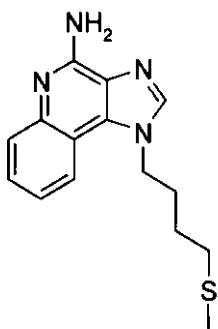
C₂₀H₂₀N₄S の MS (C I) m / z 3 4 9 (M H ⁺) 、 1 8 5

【 0 1 2 3 】

実施例 1 0

1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 2 2 】



パート A

反応温度を 8 0 まで下げたこと以外は実施例 6 パート B の一般法を使用し、ナトリウムベンゼンチオレートの代わりにナトリウムチオメトキシド (0 . 8 8 g 、 1 2 . 5 6 m m o l) を用いて、1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 5 g 、 5 . 4 6 m m o l) を 1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換した。得られた固体 (1 . 2 6 g) をアセトニトリル (4 0 m L) に溶解させ、還流状態にした。活性炭 (0 . 7 g) を加え、得られた混合物を 5 分間還流加熱した後、波形紙で濾過して炭を除去して無色の溶液を得た。この溶液を減圧下にて濃縮して固体を得、これをアセトニトリルから再結晶させた。表題化合物 (0 . 6 6 g 、 2 . 3 0 m m o l) を融点 1 6 3 ~ 1 6 4 の白色針状結晶として単離した。

分析。C₁₅H₁₈N₄S について計算：%C 62.91；%H, 6.34；%N, 19.56。実測値：%C 62.70；%H, 6.19；%N, 19.45

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (bs, 2H), 4.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.59 (p, J = 7.3 Hz, 2H)

C₁₅H₁₈N₄S の MS (CI) m/z 287 (MH⁺)、185

【0124】

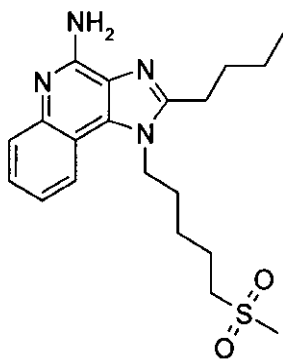
10

実施例 11

2-ブチル-1-[5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]

キノリン-4-アミン

【化23】



20

パート A

実施例 1 パート A の一般法を使用し、4-アミノ-ブタノールの代わりに 5-アミノ-1-ペンタノール (79.82 g、788.81 mmol) を用いて、4-クロロ-3-ニトロキノリン (107.7 g、525.87 mmol) を 5-[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ペンタン-1-オールに変換した。この生成物 (117.22 g、425.77 mmol) をそれ以上精製することなく暗黄色の固体として使用した。C₁₄H₁₇N₃O₃ の MS (CI) m/z 276 (MH⁺)、224

30

【0125】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、5-[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ペンタン-1-オール (5.0 g、18.16 mmol) と、塩化チオニル (40.78 g、0.34 mmol) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を 80 °C まで加熱して均質な溶液を得、これを 1 時間 80 °C に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた油を水中にて攪拌したものを固体炭酸ナトリウムで塩基性 (pH 10) にした。得られた固体を濾過回収したところ、N-(5-クロロペンチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン (4.80 g、16.34 mmol) が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

40

【0126】

パート C

反応温度を 80 °C まで下げたこと以外は実施例 6 パート B の一般法を使用し、ナトリウムベンゼンチオレートの代わりにナトリウムチオメトキシド (1.43 g、19.40 mmol) を用いて、N-(5-クロロペンチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン (4.75 g、16.17 mmol) を N-[5-(メチルチオ)ペンチル]-3-ニトロキノ

50

ノリン - 4 - アミンに変換した。この生成物 (3 . 2 8 g、1 0 . 7 4 m m o l) をそれ以上精製することなく淡黄色の固体として単離した。C₁₅H₁₉N₃O₂SのMS (CI) m / z 3 0 6 (M H⁺)、2 7 2、1 1 7

【 0 1 2 7 】

パート D

実施例 1 パート C の一般法を使用し、N - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (3 . 2 0 g、1 0 . 4 8 m m o l) を還元してN⁴ - [5 - (メチルチオ)ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (2 . 8 9 g、1 0 . 4 8 m m o l) を得、これをそれ以上精製することなく褐色の油として単離した。

【 0 1 2 8 】

パート E

実施例 1 パート D の一般法を使用し、N⁴ - [5 - (メチルチオ)ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (2 . 8 9 g、1 0 . 4 8 m m o l) を環化して2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを得た。この材料をシリカゲル (酢酸エチル) でのクロマトグラフィで精製したところ、生成物 (2 . 1 0 g、6 . 1 5 m m o l) が淡褐色の油として得られた。

【 0 1 2 9 】

パート F

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (2 . 1 g、6 . 1 5 m m o l) と、クロロホルム (3 1 m L) とを仕込んだ。この溶液に10分間かけて固体の3 - クロロ過安息香酸 (4 . 4 1 g、1 9 . 6 8 m m o l) を少しずつ加え、反応物を周囲温度にて30分間攪拌し、この時点で開始材料が完全に消費された。この溶液をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 . 4 0 g、6 . 1 5 m m o l) が黄褐色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

【 0 1 3 0 】

パート G

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 . 4 0 g、6 . 1 5 m m o l) をアミノ化して2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体 (2 . 2 4 g) をアセトニトリル (4 0 m L) に溶解させ、還流状態にした。活性炭 (1 g) を加え、得られた混合物を5分間還流加熱した後、波形紙で濾過して炭を除去して淡褐色の溶液を得た。冷却時、2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0 . 9 0 g、2 . 3 2 m m o l) が融点 1 7 3 ~ 1 7 5 の白色針状結晶として単離された。

分析。C₂₀H₂₈N₄O₂Sについて計算：% C 6 1 . 8 3 ; % H , 7 . 2 6 ; % N , 1 4 . 4 2 。実測値：% C 6 1 . 5 8 ; % H , 7 . 2 7 ; % N , 1 4 . 3 6

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 0 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 5 (b s , 2 H) , 4 . 5 1 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) , 2 . 9 2 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 7 6 (m , 6 H) , 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 4 6 (s e x t e t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 0 . 9 9 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H)

C₂₀H₂₈N₄O₂SのMS (CI) m / z 3 8 9 (M H⁺)

【 0 1 3 1 】

10

20

30

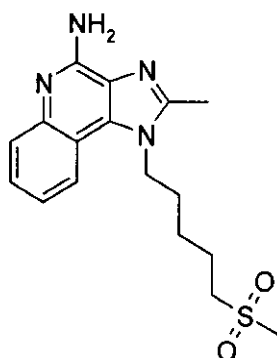
40

50

実施例 1 2

2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 2 4】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、1, 1, 1 - トリメトキシシエタン (2 . 9 5 g 、 2 4 . 6 m m o l) およびピリジン塩酸塩 (0 . 1 g) を用いて N⁴ - [5 - (メチルチオ) ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (4 . 5 3 g 、 1 6 . 3 7 m m o l) を環化し、2 - メチル - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを得た。エチルエーテルを用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、生成物 (3 . 7 8 g 、 1 2 . 6 2 m m o l) が淡褐色の固体として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

20

【 0 1 3 2 】

パート B

実施例 1 1 パート F の一般法を使用し、2 - メチル - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3 . 7 8 g 、 1 2 . 6 2 m m o l) を酸化させて 2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (4 . 3 8 g 、 1 2 . 6 2 m m o l) を得、これを黄褐色の固体として単離して精製せずに使用した。

30

【 0 1 3 3 】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (4 . 3 8 g 、 1 2 . 6 2 m m o l) をアミノ化して 2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体をアセトニトリルで粉末化し、濾過回収したところ、表題化合物 (0 . 8 g 、 2 . 3 1 m m o l) が融点 2 3 5 ~ 2 4 0 のオフホワイトの固体として得られた。

40

分析。C₁₇H₂₂N₄O₂S について計算：% C 5 8 . 9 4 ; % H , 6 . 4 0 ; % N , 1 6 . 1 7 。 実測値：% C 5 8 . 7 7 ; % H , 6 . 3 4 ; % N , 1 6 . 3 9

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 0 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 9 (b s , 2 H) , 4 . 5 0 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 3 . 1 2 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H) , 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 5 3 (m , 2 H)

C₁₇H₂₂N₄O₂S の MS (C I) m / z 3 4 7 (M H ⁺) 、 2 6 7

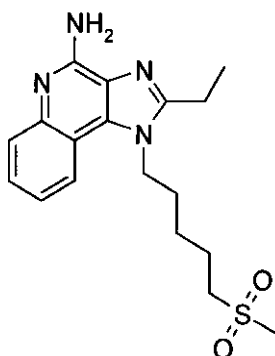
【 0 1 3 4 】

50

実施例 13

2 - エチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 25】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトプロピオン酸トリエチル (4 . 3 g 、 2 4 . 5 6 m m o l) およびピリジン塩酸塩 (0 . 1 g) を用いて N⁴ - [5 - (メチルチオ) ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (4 . 5 3 g 、 1 6 . 3 7 m m o l) を 2 - エチル - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンに環化した。エチルエーテルを用いて上記の材料を粉末化し、濾過回収したところ、生成物 (3 . 2 5 g 、 1 0 . 3 7 m m o l) がオフホワイトの粉末として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

20

【 0 1 3 5 】

パート B

実施例 11 パート F の一般法を使用し、2 - エチル - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3 . 2 5 g 、 1 0 . 3 7 m m o l) を酸化させて 2 - エチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (3 . 7 5 g 、 1 0 . 3 7 m m o l) を得、これを黄褐色の固体として単離して精製せずに使用した。

30

【 0 1 3 6 】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - エチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (3 . 7 5 g 、 1 0 . 3 7 m m o l) をアミノ化して 2 - エチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体をエタノールおよびアセトニトリルから順次再結晶化させたところ、表題化合物 (1 . 4 g 、 3 . 8 8 m m o l) が融点 1 8 9 ~ 1 9 1 のオフホワイトの針状結晶として得られた。

40

分析。C₁₈H₂₄N₄O₂S について計算：% C 59.98；% H, 6.71；% N, 15.54。実測値：% C 59.71；% H, 6.68；% N, 15.64

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 0 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 5 (b s , 2 H) , 4 . 5 0 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 5 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) , 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 5 5 (m , 2 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H)

C₁₈H₂₄N₄O₂S の MS (C I) m / z 3 6 1 (M H ⁺) 、 2 8 1

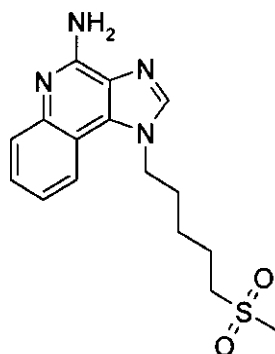
【 0 1 3 7 】

50

実施例 14

1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 26】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトギ酸トリエチル (3 . 6 4 g 、 2 4 . 5 6 mmol) およびピリジン塩酸塩 (0 . 1 g) を用いて N⁴ - [5 - (メチルチオ)ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (4 . 5 3 g 、 1 6 . 3 7 mmol) を 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンに環化した。この生成物 (4 . 0 5 g 、 1 4 . 1 9 mmol) を褐色の油として単離し、それ以上精製することなく使用した。

20

【0138】

パート B

実施例 11 パート F の一般法を使用し、1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (4 . 0 5 g 、 1 4 . 1 9 mmol) を酸化させて 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5N - オキシド (4 . 7 3 g 、 1 4 . 1 9 mmol) を得、これを黄褐色の固体として単離してそれ以上精製することなく使用した。

30

【0139】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5N - オキシド (4 . 7 3 g 、 1 4 . 1 9 mmol) をアミノ化して 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。この材料をシリカゲル (9 5 / 5 ジクロロメタン / メタノール) でのクロマトグラフィで精製し、淡黄色の固体を得た。この固体をジメチルホルムアミドから再結晶化させたところ、表題化合物 (0 . 4 3 g 、 1 . 2 9 mmol) が融点 1 9 9 ~ 2 0 1 の淡黄色顆粒状固体として得られた。

40

分析。C₁₆H₂₀N₄O₂S について計算：% C 57.70 ; % H , 6.06 ; % N , 16.85。実測値：% C 57.01 ; % H , 6.06 ; % N , 16.70

¹H - NMR (3 0 0 MHz , DMSO) 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 4 4 (t , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 2 7 (t , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 5 7 (bs , 2 H) , 4 . 6 1 (t , J = 6 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 0 9 (t , J = 7 . 8 Hz , 2 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) , 1 . 9 1 (p , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (m , 2 H)

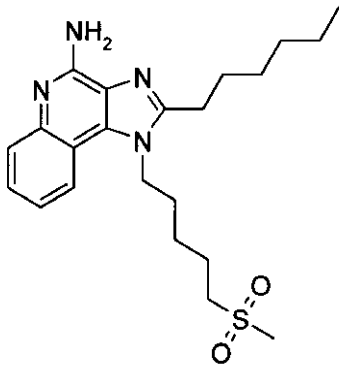
C₁₆H₂₀N₄O₂S の MS (CI) m / z 333 (MH⁺)

【0140】

50

実施例 15

2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
【化 27】



10

パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N⁴ - [5 - (メチルチオ)ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (3 . 17 g、11 . 46 mmol) と、無水ピリジン (46 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。得られた均質な溶液を氷水浴中にて 0 °C まで冷却した。冷却後の溶液に、ニートヘプタニルクロリド (1 . 87 g、12 . 61 mmol) を加えた。周囲温度にて 1 時間攪拌した後、反応終了と判断した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた油をクロロホルムと水とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、N - (4 - { [5 - (メチルチオ)ペンチル] アミノ } キノリン - 3 - イル) ヘプタンアミド (4 . 44 g、11 . 46 mmol) が得られ、これを褐色の油として単離してそれ以上精製することなく使用した。

20

【 0141】

パート B

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N - (4 - { [5 - (メチルチオ)ペンチル] アミノ } キノリン - 3 - イル) ヘプタンアミド (4 . 44 g、11 . 46 mmol) と、ピリジン塩酸塩 (0 . 13 g、1 . 15 mmol) と、無水ピリジン (50 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。還流状態で 1 . 5 時間攪拌した後、反応終了と判断した。この溶液を冷却し、酢酸エチルと水とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (4 . 0 g、10 . 82 mmol) が褐色の油として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

30

【 0142】

パート C

実施例 11 パート F の一般法を使用し、2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (4 . 0 g、10 . 82 mmol) を酸化させて 2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (4 . 52 g、10 . 82 mmol) を得、これを黄褐色の固体として単離してそれ以上精製することなく使用した。

40

【 0143】

パート D

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (4 . 0 g、10

50

・ 82 mmol) をアミノ化して 2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。この材料をアセトニトリルから再結晶化させたところ、表題化合物 (2.25 g、5.40 mmol) が融点 168 ~ 171 のオフホワイトの針状結晶として得られた。

分析。C₂₂H₃₂N₄O₂S について計算：% C 63.43；% H, 7.74；% N, 13.45。実測値：% C 63.06；% H, 7.66；% N, 13.81

¹H - NMR (300 MHz, DMSO) 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.51 (bs, 2 H), 4.51 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.71 ~ 1.87 (m, 6 H), 1.54 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.33 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)

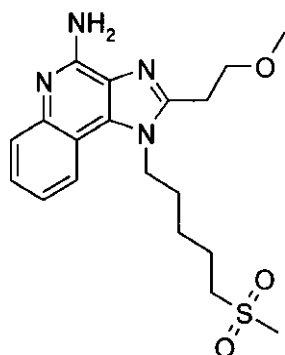
C₂₂H₃₂N₄O₂S の MS (CI) m/z 417 (MH⁺)、337

【 0144 】

実施例 16

2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 28 】



パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、N⁴ - [5 - (メチルチオ) ペンチル] キノリン - 3 , 4 - ジアミン (3.56 g、12.93 mmol) と、無水ピリジン (52 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。得られた均質な溶液を氷水浴中にて 0 まで冷却した。冷却後の溶液に、ニート 3 - メトキシプロピオニルクロリド (2.74 g、22.36 mmol) を加えた。酸クロリドの添加後、14 時間かけて反応物を還流するまで加熱し、この時点でアシル化中間体が完全に消費された。この溶液を冷却した後、クロロホルムと飽和塩化アンモニウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3.0 g、8.73 mmol) が得られ、これを褐色の油として単離してそれ以上精製することなく使用した。

【 0145 】

パート B

実施例 11 パート F の一般法を使用し、2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3.0 g、8.73 mmol) を酸化させて 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (3.41 g、8.73 mmol) を得た。

73 mmol) を得、これを黄褐色の固体として単離してそれ以上精製することなく使用した。

【0146】

パートC

実施例3パートBの一般法を使用し、2-(2-メトキシエチル)-1-[5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(3.41 g、8.73 mmol)をアミノ化して2-(2-メトキシエチル)-1-[5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得た。得られた固体をシリカゲル(95/5ジクロロメタン/メタノール)でのクロマトグラフィで精製し、ガム状の固体を得た。この固体をアセトニトリルから再結晶化させたところ、表題化合物(0.54 g、1.38 mmol)が融点158~160 のオフホワイトの粉末として得られた。

分析。C₁₉H₂₆N₄O₃Sについて計算：%C 58.44；%H, 6.71；%N, 14.35。実測値：%C 58.24；%H, 6.76；%N, 14.70

¹H-NMR(300 MHz, DMSO) 8.02(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42(t, J=8.3 Hz, 1H), 7.26(t, J=8.3 Hz, 1H), 6.50(bs, 2H), 4.53(t, J=7.6 Hz, 2H), 3.83(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 3.19(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.11(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.93(s, 3H), 1.85(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.57(m, 2H)

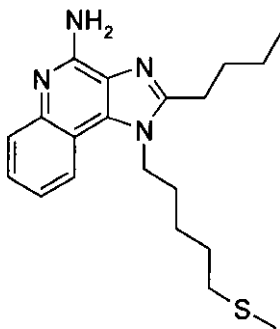
C₁₉H₂₆N₄O₃SのMS(CI) m/z 391(MH⁺)、359

【0147】

実施例17

2-ブチル-1-[5-(メチルチオ)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化29】



パートA

実施例1パートCの一般法を使用し、N-(5-クロロペンチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン(2.0 g、6.80 mmol)を還元してN⁴-(5-クロロペンチル)キノリン-3,4-ジアミン(1.79 g、6.80 mmol)を得、これを褐色の油として単離してそれ以上精製することなく使用した。

【0148】

パートB

実施例1パートDの一般法を使用し、オルト吉草酸トリメチル(2.55 g、15.72 mmol)およびピリジン塩酸塩(0.079 g)を用いてN⁴-(5-クロロペンチル)キノリン-3,4-ジアミン(1.79 g、6.80 mmol)を環化し、2-ブチル-1-(5-クロロペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを得た。この

生成物 (1 . 9 5 g、5 . 9 1 m m o l) をオフホワイトの固体として単離し、それ以上精製することなく使用した。

【 0 1 4 9 】

パート C

実施例 1 パート E の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (5 - クロロペンチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 9 5 g、5 . 9 1 m m o l) を酸化させて 2 - ブチル - 1 - (5 - クロロペンチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 . 0 4 g、5 . 9 1 m m o l) を得、これを黄褐色の固体として単離してそれ以上精製することなく使用した。

【 0 1 5 0 】

パート D

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (5 - クロロペンチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 . 0 4 g、5 . 9 1 m m o l) をアミノ化して 2 - ブチル - 1 - (5 - クロロペンチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体をエタノールから再結晶化させたところ、生成物 (0 . 8 5 g、2 . 4 6 m m o l) が融点 1 4 4 ~ 1 4 6 の白色の微粉末として得られた。

分析。C₁₉H₂₅ClN₄について計算：% C 66 . 1 7 ; % H , 7 . 3 1 ; % N , 1 6 . 2 4。実測値：% C 66 . 4 4 ; % H , 7 . 5 5 ; % N , 1 6 . 2 9

C₁₉H₂₅ClN₄MS (CI) m / z 3 4 5 (MH⁺)、3 0 9

【 0 1 5 1 】

パート E

反応温度を 8 0 まで下げたこと以外は実施例 6 パート B の一般法を使用し、ナトリウムベンゼンチオレートの代わりにナトリウムチオメトキシド (0 . 6 8 g、8 . 7 0 m m o l) を用いて、2 - ブチル - 1 - (5 - クロロペンチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 0 g、5 . 8 0 m m o l) を 2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換した。得られた固体をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後減圧下で濃縮し、白色の固体を得た。この材料をアセトニトリルから再結晶化させたところ、表題化合物 (1 . 9 1 g、5 . 3 6 m m o l) が融点 1 1 2 ~ 1 1 4 の白色の細かい固体として得られた。

分析。C₂₀H₂₈N₄Sについて計算：% C 67 . 3 8 ; % H , 7 . 9 2 ; % N , 1 5 . 7 1。実測値：% C 67 . 2 6 ; % H , 8 . 0 8 ; % N , 1 5 . 7 4

¹H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 0 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 5 (b s , 2 H) , 4 . 5 0 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 6 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 0 1 (s , 3 H) , 1 . 8 0 (m , 4 H) , 1 . 4 2 ~ 1 . 6 1 (m , 6 H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H)

C₂₀H₂₈N₄SのMS (CI) m / z 3 5 7 (MH⁺)、3 0 9

【 0 1 5 2 】

実施例 1 8

2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルフィニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

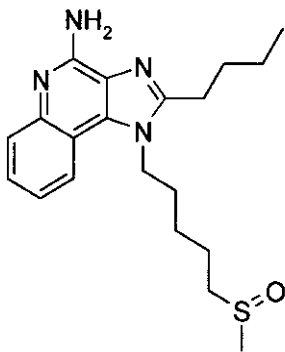
10

20

30

40

【化 3 0】



10

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、2-ブチル-1-[5-(メチルチオ)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.0g、2.80mmol)と、クロロホルム(14mL)とを仕込んだ。固体の3-クロロ過安息香酸(0.69g、3.09mmol)を5分間かけて少しずつ加え、反応物を周囲温度にて20分間攪拌し、この時点で開始材料が完全に消費された。この溶液をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、オフホワイトの固体を得た。これが所望の生成物の3-クロロ安息香酸塩であることが¹H-NMRから明らかになった。この固体を水中で攪拌した後、固体炭酸ナトリウムを加えて塩基性(pH10)にした。得られた遊離塩基を濾過回収して白色の固体を得、これをアセトニトリルから再結晶化させたところ、2-ブチル-1-[5-(メチルスルフィニル)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.40g、1.07mmol)が融点119~121の白色の粉末として得られた。

20

分析。C₂₀H₂₈N₄O₃(H₂O)₁について計算：%C 61.51；%H, 7.74；%N, 14.35。実測値：%C 61.64；%H, 7.82；%N, 14.32

¹H-NMR(300MHz, DMSO) 8.01(d, J=8.3Hz, 1H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.41(t, J=8.3Hz, 1H), 7.26(t, J=8.3Hz, 1H), 6.44(bs, 2H), 4.51(t, J=7.6Hz, 2H), 2.92(t, J=7.8Hz, 2H), 2.57~2.74(m, 2H), 2.50(s, 3H), 1.80(m, 4H), 1.66(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.96(t, J=7.3Hz, 3H)

30

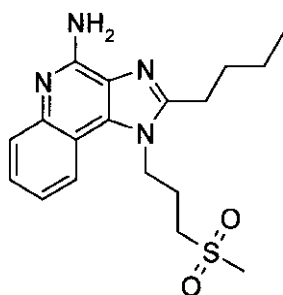
C₂₀H₂₈N₄O₃(H₂O)₁のMS(CI) m/z 373(MH⁺)、309、253【0153】

実施例 19

2-ブチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

40

【化 3 1】



10

パート A

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、3 - [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 - オール (20.75 g、83.93 mmol) と、塩化チオニル (15.0 g、125.89 mmol) と、ジクロロメタン (420 mL) とを仕込んだ。明るい黄色の均質な溶液を周囲温度にて2時間攪拌し、この時点で開始材料が完全に消費された。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた固体を水 (400 mL) 中にて攪拌したものを固体炭酸ナトリウムで塩基性 (pH 10) にした。明るい黄色の固体を濾過回収したところ、N - (3 - クロロプロピル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (21.63 g、81.41 mmol) が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

20

【 0 1 5 4 】

パート B

実施例 1 パート C の一般法を使用し、N - (3 - クロロプロピル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (10.0 g、37.63 mmol) を減圧して N⁴ - (3 - クロロプロピル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (8.87 g、37.63 mmol) を得、これを褐色の油として単離してそれ以上精製することなく使用した。

【 0 1 5 5 】

パート C

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルト吉草酸トリメチル (7.33 g、45.16 mmol) およびピリジン塩酸塩 (0.43 g) を用いて N⁴ - (3 - クロロプロピル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (8.87 g、37.63 mmol) を環化し、2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリンを得た。得られた固体をエチルエーテルを用いて粉末化し、濾過回収したところ、生成物 (9.00 g、29.82 mmol) がオフホワイトの固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

30

【 0 1 5 6 】

パート D

実施例 1 パート E の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン (9.0 g、29.82 mmol) を酸化させて 2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (9.48 g、29.82 mmol) を得、これを黄褐色の固体として単離して精製せずに使用した。

40

【 0 1 5 7 】

パート E

実施例 3 パート B の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (9.48 g、29.82 mmol) をアミノ化して 2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体をシリカゲル (95 / 5 ジクロロメタン / メタノール) でのクロマトグラフィで精製したところ、生成物 (6.4 g、20.20

50

mmol) が黄褐色の固体として得られた。

【0158】

パートF

反応温度を80℃まで下げたこと以外は実施例6パートBの一般法を使用し、ナトリウムベンゼンチオレートにナトリウムチオメトキシド(0.74g、9.47mmol)を用いて、2-ブチル-1-(3-クロロプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(2.0g、6.31mmol)を2-ブチル-1-[3-(メチルチオ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンに変換した。得られた固体をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。これらの層を分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮したところ、表題化合物(2.0g、6.09mmol)が白色の固体として得られた。この材料をそれ以上精製することなく使用した。

10

【0159】

パートG

実施例5パートAの一般法を使用し、2-ブチル-1-[3-(メチルチオ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(2.0g、6.09mmol)を酸化させて2-ブチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得た。得られた固体をメタノールで粉末化し、濾過回収したところ、表題化合物(0.96g、2.66mmol)が融点233~236℃のオフホワイトの粉末として得られた。

20

分析。C₁₈H₂₄N₄O₂Sについて計算：%C 59.98；%H 6.71；%N 15.54。実測値：%C 59.71；%H 6.65；%N 15.43

¹H-NMR(300MHz, DMSO) 8.10(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 1H), 7.42(t, J=8.3Hz, 1H), 7.25(t, J=8.3Hz, 1H), 6.47(bs, 2H), 4.66(t, J=7.8Hz, 2H), 3.40(t, J=7.3Hz, 2H), 3.01(s, 3H), 2.94(t, J=7.8Hz, 2H), 2.22(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.46(sextet, J=7.3Hz, 2H), 0.96(t, J=7.3Hz, 3H)

30

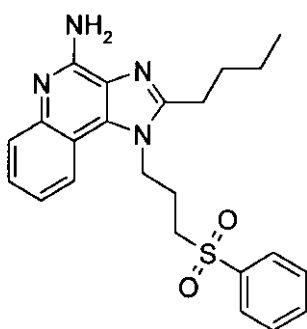
C₁₈H₂₄N₄O₂SのMS(CI) m/z 361(MH⁺)、281、235

【0160】

実施例20

2-ブチル-1-[3-(フェニルスルホニル)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化32】



40

パートA

丸底フラスコに、磁気攪拌子と、ベンゼンチオール(0.68g、6.21mmol)と、水素化ナトリウム(0.25g、60%分散液、6.21mmol)と、無水ジメチ

50

ルホルムアミド (28 mL) とを窒素雰囲気下にて仕込んだ。反応混合物を周囲温度にて 30 分間攪拌した後、2 - ブチル - 1 - (3 - クロロプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.64 g、5.18 mmol) を加え、得られた濁り溶液を 80 まで加熱して 2.5 時間 80 に維持し、この時点で開始材料が完全に消費された。この高温溶液を強く攪拌した水 (200 mL) に加えた。得られた混合物をクロロホルムで抽出 (2 ×) した。混合有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮し、淡黄色の油を得た。この材料をシリカゲル (95 / 5 ジクロロメタン / メタノール) でのクロマトグラフィで精製したところ、2 - ブチル - 1 - [3 - (フェニルチオ) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.38 g、3.53 mmol) が白色の固体として得られた。

10

【0161】

パート B

実施例 5 パート A の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - [3 - (フェニルチオ) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.38 g、3.53 mmol) を酸化させて 2 - ブチル - 1 - [3 - (フェニルスルホニル) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。得られた固体をエタノールから再結晶化させたところ、表題化合物 (0.85 g、2.01 mmol) が融点 224 ~ 227 のオフホワイトの粉末として得られた。

分析。C₂₃H₂₆N₄O₂S について計算：% C 65.38；% H, 6.20；% N, 13.26。実測値：% C 65.25；% H, 6.23；% N, 13.20

20

¹H - NMR (300 MHz, DMSO) 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (bs, 2H), 4.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.73 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

C₂₃H₂₆N₄O₂S の MS (CI) m/z 423 (MH⁺)、322、281

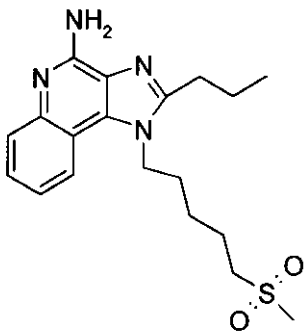
30

【0162】

実施例 2 1

1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 33】



40

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルト酪酸トリメチル (3.6 g、24.5 mmol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (~0.1 g) の存在下で N⁴ - (5 - クロロペンチル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (~20.4 mmol) を環化した。粗生成物をカラムク

50

ロマトグラフィ (95 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) で精製したところ、1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 3 . 9 g が淡緑色の固体として得られた。

【 0 1 6 3 】

パート B

実施例 1 パート E の一般法を使用し、1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (3 . 9 g 、 1 2 . 3 6 m m o l) を酸化させて 1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを暗橙色の油として得た。

【 0 1 6 4 】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化して 1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得た。粗生成物をジエチルエーテルでスラリー化し、濾過単離し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥させたところ、生成物 3 . 4 2 g が白色の粉末として得られた。

【 0 1 6 5 】

パート D

1 - (5 - クロロペンチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 5 g 、 7 . 5 6 m m o l) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド (3 8 m L) に加えた懸濁液を 8 0 まで加熱し、淡黄色の溶液を得た。ナトリウムチオメトキシド (9 5 % 、 9 . 0 7 m m o l で 0 . 6 7 g) を一度に加え、加熱を 1 1 0 分間継続した。得られた淡褐色の懸濁液を強く攪拌しながら水 (3 0 0 m L) に注いだ。白色の固体が沈殿した。懸濁液を周囲温度まで冷却後、固体炭酸ナトリウム数匙を加えた。懸濁液を攪拌しながら 1 時間氷水浴中にて冷却した。固体を濾過単離し、冷水で洗浄した後乾燥させたところ、1 - [5 - (メチルチオ) ペンチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 2 . 3 g が白色の粉末として得られた。

【 0 1 6 6 】

パート E

実施例 5 の一般法を使用し、パート D の材料を酸化させて粗生成物を精製したところ、1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 8 8 g が融点 1 7 9 ~ 1 8 1 の白色の粉末として得られた。

分析値 : $C_{19}H_{26}N_4O_2S$ について計算 : % C , 6 0 . 9 4 ; % H , 7 . 0 0 ; % N , 1 4 . 9 6 ; 実測値 : % C , 6 0 . 6 0 ; % H , 7 . 0 3 ; % N , 1 4 . 8 4 。

1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 8 . 4 , H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d t , J = 8 . 1 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 2 H) , 4 . 5 0 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (t , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) , 2 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 8 4 (q u i n t e t , J = 7 . 5 H z , 4 H) , 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 5 4 (q u i n t e t , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 1 . 0 4 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) ;

MS (CI) m / e 3 7 5 (M + H)

【 0 1 6 7 】

実施例 2 2

2 - メチル - 1 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

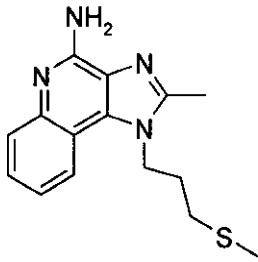
10

20

30

40

【化 3 4】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、1, 1, 1 - トリメトキシシエタン (5.43 g、45.2 mmol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (0.43 g) の存在下にて N⁴ - (3 - クロロプロピル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (~37.6 mmol) を環化したところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 7.6 g が淡黄色の固体として得られた。

【0168】

パート B

実施例 1 パート E の一般法を使用し、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン (7.53 g、29.0 mmol) を酸化させたところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5N - オキシドが黄褐色の固体として得られた。

20

【0169】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化した。粗生成物をジエチルエーテルでスラリー化した後、イソプロパノールから再結晶化させたところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 3.7 g が淡黄色の粉末として得られた。

30

【0170】

パート D

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、パート C の材料をナトリウムチオメトキシドと反応させた。粗生成物をアセトニトリルから再結晶化させた後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - メチル - 1 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 3.07 g が融点 199 ~ 202 の金色針状結晶として得られた。

分析値：C₁₅H₁₈N₄S について計算：% C, 62.91; % H, 6.34; % N, 19.56; 実測値：% C, 62.74; % H, 6.20; % N, 19.47。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 7.2, Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.2, Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 4.58 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.67 ~ 2.61 (m, 5 H), 2.09 (m, 5 H);

40

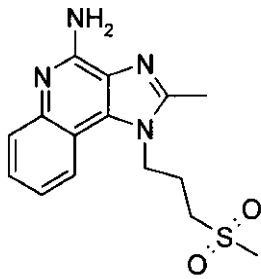
MS (CI) m/e 287 (M + H)

【0171】

実施例 2 3

2 - メチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 3 5】



10

実施例 5 の一般法を使用し、2 - メチル - 1 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 8 g 、 6 . 2 8 m m o l) を酸化させ、粗生成物を精製したところ、2 - メチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 9 1 g が融点 2 2 5 ~ 2 2 8 の白色の固体として得られた。

分析値：C₁₅H₁₈N₄O₂S について計算：% C , 5 6 . 5 9 ; % H , 5 . 7 0 ; % N , 1 7 . 6 0 ; 実測値：% C , 5 6 . 6 0 ; % H , 5 . 6 8 ; % N , 1 7 . 6 1 。

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 0 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (t , J = 7 . 2 , H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d t , J = 6 . 9 , 1 . 2 , H z , 1 H) , 6 . 5 6 (s , 2 H) , 4 . 6 5 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 8 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 3 . 0 1 (s , 3 H) , 2 . 6 2 (s , 3 H) , 2 . 2 4 (q u i n t e t , J = 7 . 5 H z , 2 H) ;

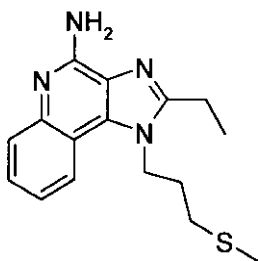
M S (C I) m / e 3 1 9 (M + H)

【 0 1 7 2 】

実施例 2 4

2 - エチル - 1 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 3 6】



40

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトプロピオン酸トリエチル (7 . 9 6 g 、 4 5 . 2 m m o l) を用いて、ピリジン塩酸塩 (0 . 4 3 g) の存在下にて N⁴ - (3 - クロロプロピル) キノリン - 3 , 4 - ジアミン (~ 3 7 . 6 m m o l) を環化した。粗生成物をクロマトグラフィで精製 (9 5 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 7 . 3 3 g が白色の固体として得られた。

【 0 1 7 3 】

パート B

50

実施例 1 パート E の一般法を使用し、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (7 . 3 3 g、2 6 . 8 m m o l) を酸化させたところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドが固体で得られた。

【 0 1 7 4 】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化した。粗生成物をジエチルエーテルでスラリー化したところ、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 6 . 2 g が白色の粉末として得られた。

【 0 1 7 5 】

10

パート D

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (4 . 0 g、1 3 . 8 5 m m o l) をナトリウムチオメトキシド (1 . 5 3 g、2 0 . 7 8 m m o l) と反応させた。粗生成物をジエチルエーテルで粉末化したところ、白色の粉末 3 . 6 5 g が得られた。一部 (1 . 5 g) をクロマトグラフィで精製 (9 5 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、2 - エチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 g が融点 2 1 0 ~ 2 1 2 の白色の粉末として得られた。

分析値 : C₁₆H₂₀N₄S について計算 : % C , 6 3 . 9 7 ; % H , 6 . 7 1 ; % N , 1 8 . 6 5 ; 実測値 : % C , 6 3 . 7 0 ; % H , 6 . 5 9 ; % N , 1 8 . 6 2 。

20

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 1 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 6 . 9 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (d t , J = 7 . 2 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d t , J = 6 . 9 , 1 . 2 , H z , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 2 H) , 4 . 5 8 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 9 7 (q u a r t e t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 2 . 1 2 ~ 2 . 0 2 (m , 5 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) ;

M S (C I) m / e 3 0 1 (M + H)

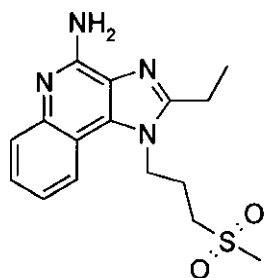
【 0 1 7 6 】

実施例 2 5

30

2 - エチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 3 7 】



40

実施例 5 の一般法を使用し、2 - エチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 1 g、6 . 9 9 m m o l) を酸化させたところ、2 - エチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 . 7 g が融点 > 2 5 0 の白色の微粉末として得られた。

分析値 : C₁₆H₂₀N₄O₂S について計算 : % C , 5 7 . 8 1 ; % H , 6 . 0 6 ; % N , 1

50

6.85; 実測値: %C, 57.81; %H, 5.88; %N, 16.78。

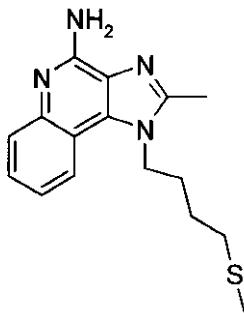
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 4.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.96 (quartet, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.22 (quintet, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H); MS (CI) m/e 333 (M+H)

【0177】

実施例 26

2-メチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化38】



パート A

実施例 19 パート A の一般法を使用し、4-[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ブタン-1-オール (120 g、0.459 mol) を塩化チオニル (109 g、0.919 mol) で塩素化したところ、N-(4-クロロブチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン 127.9 g が黄色の粉末として得られた。

【0178】

パート B

実施例 1 パート C の一般法を使用し、N-(4-クロロブチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン (7.0 g、25.0 mmol) を還元したところ、N⁴-(4-クロロブチル)キノリン-3,4-ジアミンが暗褐色の油として得られた。

【0179】

パート C

実施例 1 パート D の一般法を使用し、1,1,1-トリメトキシシエタン (3.6 g、30.12 mmol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (0.29 g) の存在下にてパート B の材料を環化したところ、1-(4-クロロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 7.6 g が暗褐色の油として得られた。

【0180】

パート D

実施例 1 パート E の一般法を使用し、1-(4-クロロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン (パート C の材料 5.8 g) を酸化させたところ、1-(4-クロロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド 6.33 g 以内が琥珀色の油として得られた。

【0181】

パート E

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート D の材料をアミノ化して精製したところ、

1 - (4 - クロロブチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 . 8 4 g がオフホワイトのふわふわした粉末として得られた。

【 0 1 8 2 】

パート F

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、パート E の材料をナトリウムチオメトキシドと反応させた。粗生成物を 1 , 2 - ジクロロエタンから再結晶化させた後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 . 2 1 g が融点 1 9 0 ~ 1 9 3 の白色の粉末として得られた。

分析値 : $C_{16}H_{20}N_4S$ について計算 : % C , 6 3 . 9 7 ; % H , 6 . 7 1 ; % N , 1 8 . 6 5 ; 実測値 : % C , 6 3 . 7 7 ; % H , 6 . 6 5 ; % N , 1 8 . 5 5 。

10

1H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 0 5 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 6 0 (d , $J = 9 . 3$ Hz , 1 H) , 7 . 4 1 (t , $J = 8 . 4$ Hz , 1 H) , 7 . 2 4 (t , $J = 8 . 4$ Hz , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 2 H) , 5 . 4 2 (t , $J = 7 . 4$ Hz , 2 H) , 2 . 6 0 (s , 3 H) , 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 1 . 9 1 (quintet , $J = 7 . 5$ Hz , 2 H) , 1 . 6 9 (quintet , $J = 7 . 5$ Hz , 2 H) ;

MS (CI) m / e 3 0 1 (M + H)

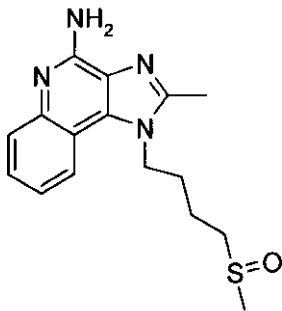
【 0 1 8 3 】

実施例 2 7

20

2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 3 9 】



30

実施例 1 8 の一般法を使用し、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 1 5 g 、 7 . 1 6 mmol) を酸化させて粗スルホキシドを得た。この材料に対し、アセトニトリルからの再結晶化、クロマトグラフ処理 (9 0 / 1 0 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) 、ジエチルエーテルでの粉末化を順次行って材料を精製したところ、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 7 g が融点 1 8 4 ~ 1 8 7 の白色の粉末として得られた。

40

分析値 : $C_{16}H_{20}N_4OS$ について計算 : % C , 6 0 . 7 3 ; % H , 6 . 3 7 ; % N , 1 7 . 7 1 ; 実測値 : % C , 6 0 . 3 7 ; % H , 6 . 3 8 ; % N , 1 7 . 5 2 。

1H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 0 4 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 6 1 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 4 2 (dt , $J = 6 . 9 , 1 . 3$ Hz , 1 H) , 7 . 2 6 (dt , $J = 6 . 9 , 1 . 3$ Hz , 1 H) , 6 . 5 3 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t , $J = 7 . 2$ Hz , 2 H) , 2 . 8 7 ~ 2 . 6 6 (m , 2 H) , 2 . 6 7 (s , 3 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) , 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 8 1 (quintet , $J = 7 . 5$ Hz , 2 H) ;

50

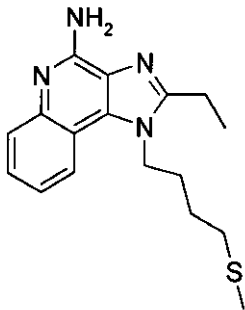
MS (CI) m/e 317 (M+H)

【0184】

実施例 28

2-エチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化40】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトプロピオン酸トリエチル (7.56 g、42.9 mmol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (0.41 g) の存在下にて N⁴- (4-クロロブチル) キノリン-3,4-ジアミン (~35.75 mmol) を環化した。粗生成物をクロマトグラフィで精製 (95/5 ジクロロメタン/メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、1-(4-クロロブチル)-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 7.5 g が白色の粉末として得られた。

20

【0185】

パート B

実施例 1 パート E の一般法を使用し、パート A の材料を酸化させて 1-(4-クロロブチル)-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを黄褐色の固体として得た。

30

【0186】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化して精製したところ、1-(4-クロロブチル)-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 7.0 g が白色の粉末として得られた。

【0187】

パート D

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、パート C の材料をナトリウムチオメトキシドと反応させた。粗生成物をイソプロパノールから再結晶化させた後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2-エチル-1-[4-(メチルチオ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 1.55 g が融点 183~186 の白色の粉末として得られた。

40

分析値: C₁₇H₂₂N₄S について計算: %C, 64.93; %H, 7.05; %N, 17.82; 実測値: %C, 65.07; %H, 7.17; %N, 17.66。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.25 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 4.52 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.95 (quartet, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3

50

H) ;

MS (CI) m/e 315 (M+H)

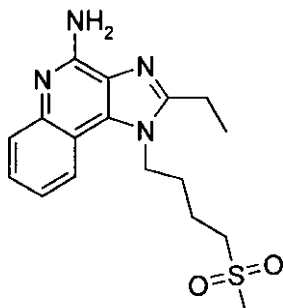
【0188】

実施例 29

2 - エチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c]

キノリン - 4 - アミン

【化 4 1】



10

実施例 5 の一般法を使用し、2 - エチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 3 g 、 7 . 3 1 m m o l) を酸化させた。粗生成物に対し、ジエチルエーテルでの粉末化、クロマトグラフ処理 (9 0 / 1 0 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) 、エタノールからの再結晶化、ジエチルエーテルでの粉末化を順次行ったところ、2 - エチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 . 1 8 g が融点 1 8 2 ~ 1 8 5 の白色の粉末として得られた。

20

分析値 : C₁₇H₂₂N₄O₂S について計算 : % C , 5 8 . 9 4 ; % H , 6 . 4 0 ; % N , 1 6 . 1 7 ; 実測値 : % C , 5 8 . 8 9 ; % H , 6 . 5 1 ; % N , 1 6 . 1 3 。

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 0 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (d t , J = 6 . 9 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 5 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 7 . 0 5 H z , 2 H) , 3 . 2 1 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 6 (m , 5 H) , 1 . 9 1 (m , 4 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) ;

30

MS (CI) m/e 347 (M+H)

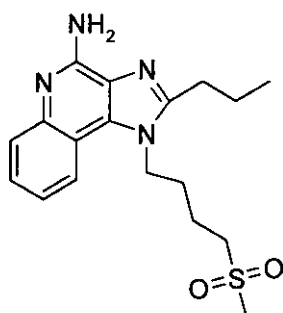
【0189】

実施例 30

1 - [4 - (メチルスルホニル)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 4 2】



10

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルト酪酸トリメチル (3.8 g、25.74 mmol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (0.1 g) の存在下にて N⁴ - (4 - クロロブチル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (~21.45 mmol) を環化した。粗生成物をクロマトグラフィで精製 (95 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 3.6 g が淡緑色の油として得られた。この油は徐々に固化していった。

20

【0190】

パート B

実施例 1 パート E の一般法を使用し、パート A の材料を酸化させて 1 - (4 - クロロブチル) - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5N - オキシドを淡橙色の油として得た。

【0191】

パート C

実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化して精製したところ、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 3.0 g がオフホワイトの固体として得られた。

30

【0192】

パート D

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、パート C の材料をナトリウムチオメトキシドと反応させたところ、1 - [4 - (メチルチオ) ブチル] - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 2.52 g が固体で得られた。

【0193】

パート E

実施例 5 の一般法を使用し、パート D の材料を酸化させた。粗生成物に対し、クロマトグラフ処理 (95 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル)、エタノールからの再結晶化、ジエチルエーテルでの粉末化を順次行ったところ、固体 1.15 g が得られた。この材料を高温の N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解させ、溶液を水 (100 mL) に注いだ。得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させたところ、1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1.0 g が融点 202 ~ 204 のオフホワイトの粉末として得られた。

40

分析値: C₁₈H₂₄N₄O₂S について計算: % C, 59.98; % H, 6.71; % N, 15.54; 実測値: % C, 59.71; % H, 6.69; % N, 15.41。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (dt, J = 7.2, 1.2, Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.5, Hz, 1 H), 6.44 (s

50

, 2 H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.92 ~ 1.79 (m, 6 H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H);

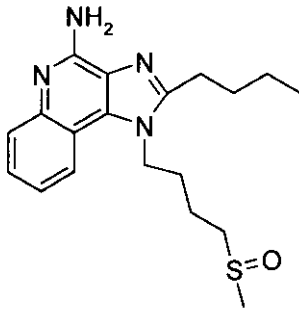
MS (CI) m/e 361 (M + H)

【0194】

実施例 31

2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 43】



10

20

実施例 18 の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2.5 g、7.30 mmol) を酸化させて精製したところ、2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1.5 g が融点 126 ~ 128 の白色の固体として得られた。

分析値：C₁₉H₂₆N₄O S · 0.25 H₂O について計算：% C, 62.87; % H, 7.36; % N, 15.43; 実測値：% C, 62.57; % H, 7.34; % N, 15.47。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.56 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.87 ~ 2.66 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.93 ~ 1.75 (m, 6 H), 1.46 (sextet, J = 7.5 Hz, 2 H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3 H);

MS (CI) m/e 359 (M + H)

【0195】

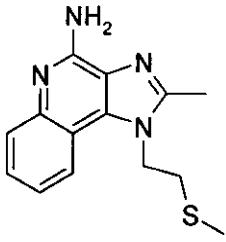
実施例 32

2 - メチル - 1 - [2 - (メチルチオ)エチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

30

40

【化 4 4】



10

パート A

溶媒 (1 , 2 - ジクロロエタン 5 5 m L) を含めたこと以外は実施例 6 パート A の一般法を使用し、2 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) エタノール (4 . 0 g 、 1 6 . 5 1 m o l) を塩化チオニル (2 . 4 1 m L 、 3 3 . 0 2 m m o l) で塩素化したところ、1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 3 . 9 g が白色の微粉末として得られた。

【 0 1 9 6 】

パート B

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (3 . 7 5 g 、 1 4 . 3 8 m m o l) をナトリウムチオメトキシド (1 . 6 g 、 2 1 . 5 7 m m o l) と反応させたところ、チオエーテル 3 . 2 g がオフホワイトの固体として得られた。一部 (1 . 4 g) をエタノールから再結晶化させた後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - メチル - 1 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 9 g が融点 1 9 3 ~ 1 9 5 の白色の微粉末として得られた。

分析値 : $C_{14}H_{16}N_4S$ について計算 : % C , 6 1 . 7 4 ; % H , 5 . 9 2 ; % N , 2 0 . 5 7 ; 実測値 : % C , 6 1 . 6 4 ; % H , 5 . 9 7 ; % N , 2 0 . 6 6 。

1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 8 . 0 0 (d d , $J = 7 . 8 , 1 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , $J = 8 . 1 , 1 . 4$ H z , 1 H) , 7 . 1 9 (d t , $J = 7 . 8 , 1 . 2$ H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d t , $J = 7 . 5 , 1 . 5$ H z , 1 H) , 6 . 5 1 (s , 2 H) , 4 . 7 2 (t , $J = 6 . 9$ H z , 2 H) , 2 . 9 9 (t , $J = 6 . 8$ H z , 2 H) , 2 . 6 6 (s , 3 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) ;

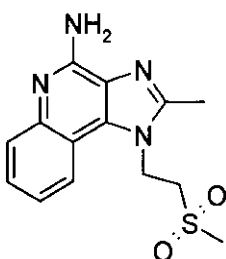
MS (CI) m / e 2 7 3 (M + H)

【 0 1 9 7 】

実施例 3 3

2 - メチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 4 5】



40

50

2 - メチル - 1 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 8 g 、 6 . 6 1 m m o l) をクロロホルム (3 3 m L) に加えた懸濁液に 3 - クロロ過安息香酸 (7 5 % 、 1 4 . 5 4 m m o l) を少しずつ添加した。約 1 当量の酸化剤を添加後、沈殿物が形成された。残りの酸化剤と一緒にクロロホルムを追加した。反応混合物を周囲温度にて 1 時間攪拌した後、氷浴中にて冷却した。白色の固体を濾過により単離した後、冷ジクロロメタンで洗浄した。この固体を水 (1 0 0 m L) に懸濁させた。pH が 1 0 に達するまで固体炭酸ナトリウムを加えた。懸濁液を周囲温度にて数時間攪拌した後、固体を濾過により単離し、水で洗浄したところ、1 . 5 g 以内のオフホワイトの固体が得られた。H - NMR による分析を行ったところ、スルホキシドが存在することが明らかになった。この材料をジクロロメタン (2 3 m L) に懸濁させ、3 - クロロ過安息香酸 (0 . 2 5 g) を少しずつ加えた。約 1 5 分後、酸化剤をさらに追加した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (1 0 0 m L) 中で攪拌し、pH が 1 0 に達するまで固体炭酸ナトリウムを加えた。褐色の固体を濾過により単離し、水で洗浄した。この材料をクマトグラフィで精製 (9 5 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) して白色の固体を得た。この材料をジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - メチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 5 6 g が融点 2 4 2 ~ 2 4 5 の白色の微粉末として得られた。

分析値 : $C_{14}H_{16}N_4O_2S$ について計算 : % C , 5 5 . 2 5 ; % H , 5 . 3 0 ; % N , 1 8 . 4 1 ; 実測値 : % C , 5 4 . 9 2 ; % H , 5 . 1 9 ; % N , 1 8 . 2 9 。

1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 0 5 (d , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 6 . 3 1 (s , 2 H) , 4 . 9 5 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 6 6 (s , 3 H) ;

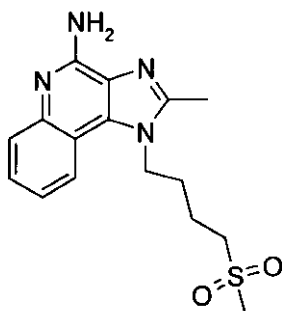
MS (CI) m / e 3 0 5 (M + H)

【 0 1 9 8 】

実施例 3 4

2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 4 6 】



パート A

1 - (4 - クロロブチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (5 . 0 g 、 1 8 . 2 6 m m o l) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド (9 1 m L) に入れた溶液にナトリウムチオメトキシド (9 5 % 、 2 7 . 4 0 m m o l) を 2 . 0 2 g) を一度に加えた。30分後、反応混合物を強く攪拌しながら水 (5 0 0 m L) に注いだ。得られた溶液をクロロホルムで抽出 (2 x 2 0 0 m L) した。有機層同士を一緒に合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄した後、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し

、硫酸ナトリウム上にて乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮したところ、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - c]キノリン 5 . 0 g が淡黄色の油として得られた。

【 0 1 9 9 】

パート B

実施例 1 1 パート F の一般法を使用し、パート A の材料を酸化させて 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - c]キノリン - 5 N - オキシドを淡橙色の固体として得た。

【 0 2 0 0 】

パート C

溶媒としてクロロホルムの代わりにジクロロメタンを用いたこと以外は実施例 3 パート B の一般法を使用し、パート B の材料をアミノ化した。粗材料をクロマトグラフィで精製 (9 0 / 1 0 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) した後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - c]キノリン - 4 - アミン 1 . 6 7 g が融点 2 0 6 ~ 2 0 9 の細かい白色の固体として得られた。

分析値 : $C_{16}H_{20}N_4O_2S$ について計算 : % C , 5 7 . 8 1 ; % H , 6 . 0 6 ; % N , 1 6 . 8 5 ; 実測値 : % C , 5 7 . 7 0 ; % H , 6 . 1 0 ; % N , 1 6 . 6 4 。

1H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 0 5 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 6 1 (d , $J = 8 . 7$ Hz , 1 H) , 7 . 4 2 (t , $J = 7 . 8$ Hz , 1 H) , 7 . 2 5 (t , $J = 7 . 6$ Hz , 1 H) , 6 . 5 1 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t , $J = 7 . 2$ Hz , 2 H) , 3 . 2 0 (t , $J = 7 . 4$ Hz , 2 H) , 2 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H) , 1 . 9 1 (m , 4 H) ;

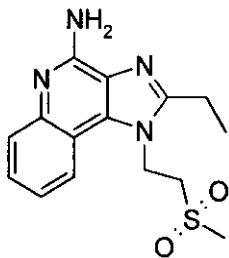
MS (CI) m / e 3 3 3 (M + H)

【 0 2 0 1 】

実施例 3 5

2 - エチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【 化 4 7 】



パート A

実施例 1 パート A の一般法を使用し、4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (1 5 . 0 g 、 7 1 . 9 0 mmol) を 2 - クロロエチルアミンモノヒドロクロリド (8 . 3 g 、 7 1 . 9 0 mmol) と反応させた。粗生成物を水 (3 0 0 mL) に懸濁させ、固体炭酸ナトリウムを加えた pH を 1 0 に調節した。懸濁液を一晚攪拌した後、氷浴中にて冷却した。続いて固体を濾過により単離し、冷水で洗浄したところ、N - (2 - クロロエチル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン 1 5 . 8 8 g が明るい黄色のふわふわした固体として得られた。

【 0 2 0 2 】

パート B

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、N - (2 - クロロエチル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (6 . 0 g 、 2 3 . 8 4 mmol) をナトリウムチオメトキシド (9 5 %

、28.61 mmolを2.11 g)と反応させたところ、N-[2-(メチルチオ)エチル]-3-ニトロキノリン-4-アミン4.95 gが鈍い黄色の固体として得られた。

【0203】

パートC

実施例1パートCの一般法を使用し、N-[2-(メチルチオ)エチル]-3-ニトロキノリン-4-アミン(4.71 g、17.89 mmol)を還元してN⁴-[2-(メチルチオ)エチル]キノリン-3,4-ジアミンを淡褐色の油として得た。

【0204】

パートD

実施例1パートDの一般法を使用し、オルトプロピオン酸トリエチルを用いてパートCの材料を環化した。粗生成物をクロマトグラフィで精製(95/5ジクロロメタン/メタノールを溶出液に用いるシリカゲル)したところ、2-エチル-1-[2-(メチルチオ)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン3.1 gがオフホワイトの固体として得られた。

10

【0205】

パートE

実施例11パートFの一般法を使用し、パートDの材料を酸化させたところ、2-エチル-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド3.3 gがオフホワイトの固体として得られた。

20

【0206】

パートF

実施例3パートBの一般法を使用し、パートEの材料をアミノ化して精製したところ、2-エチル-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.2 gが融点222~225の固体として得られた。

分析値：C₁₅H₁₈N₄O₂Sについて計算：%C, 56.59；%H, 5.70；%N, 17.60；実測値：%C, 56.37；%H, 5.59；%N, 17.34。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.06(d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.63(d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.44(t, J=8.1, Hz, 1 H), 7.26(t, J=8.1, Hz, 1 H), 6.50(s, 2 H), 4.95(t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.78(t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.12(s, 3 H), 3.02(quarter, J=7.5 Hz, 2 H), 1.39(t, J=7.2 Hz, 3 H)；

30

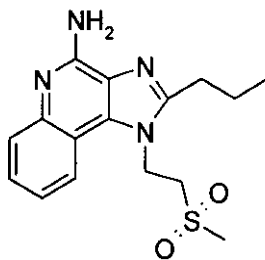
MS(CI)m/e 319(M+H)

【0207】

実施例36

1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化48】



40

パートA

N⁴-[2-(メチルチオ)エチル]キノリン-3,4-ジアミン(4.2 g、19.

50

2 mmol) と、オルト酪酸トリメチル (2.86 g、19.2 mmol) と、ピリジン塩酸塩 (触媒量) と、トルエンとを、圧力容器内で混合し、140 で1時間加熱した。反応混合物を冷ました後、減圧下で濃縮したところ、1 - [2 - (メチルチオ)エチル] - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 4.9 g が得られた。

【0208】

パート B

パート A の材料をクロロホルム (100 mL) に加えた溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (65%、53.2 mmol を 14.12 g) を少しずつ添加した。約 30 分後、炭酸ナトリウム水溶液、水、続いてブラインで反応混合物を洗浄した。有機層を過剰な水酸化アンモニウムと組み合わせた。強く攪拌しながら塩化 p - トルエンスルホニル (3.6 g、18.9 mmol) を少しずつ加えた。1時間後、反応混合物をクロロホルム (100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、水で洗浄した後、減圧下で濃縮した。得られた油をクロマトグラフィで精製 (98 / 2 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) した。この材料をジクロロメタンから結晶化させ、濾過により単離したところ、1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.9 g が融点 212 ~ 214 の固体で得られた。

分析値: $C_{16}H_{20}N_4O_2S \cdot 0.08 CH_2Cl_2$ について計算: %C, 56.94; %H, 5.99; %N, 16.52; 実測値: %C, 56.95; %H, 5.91; %N, 16.59。

1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 4.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.87 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

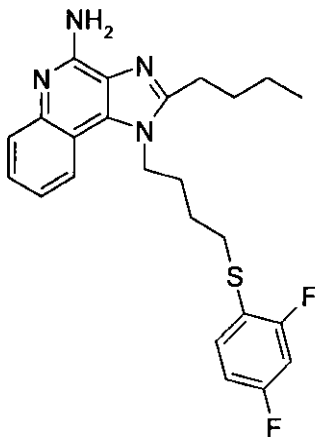
MS (CI) m/e 333 (M+H)

【0209】

実施例 37

2 - プロピル - 1 - {4 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)チオ]プロピル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 49】



パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルト酪酸トリメチル (93 g、0.57 mol) を用いて、ピリジン塩酸塩 (1.1 g、0.0095 mol) の存在下にて N^4 - (4 -

クロロブチル)キノリン-3,4-ジアミン(119.1g、0.48モル)を環化したところ、2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン120gがアイボリー色の粉末として得られた。

【0210】

パートB

2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(118g、0.037モル)をジクロロメタン(1700mL)に加えた溶液に3-クロロ過安息香酸(77%、0.45モルを110g)を30分間かけて少しずつ添加した。約90分後、反応混合物を別のジクロロメタンで希釈し、10%水酸化ナトリウムで洗浄($\times 3$)してさらにブラインで洗浄した後乾燥させ、2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

10

【0211】

パートC

濃水酸化アンモニウム(1100mL)をパートBの2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドのジクロロメタン溶液に加えた。強く攪拌しながらトシルクロリド(68g、0.36モル)を少しずつ加えた。30分間後、層が分離した。有機層をジクロロメタンで希釈し、10%水酸化ナトリウムで洗浄($\times 2$)してさらにブラインで洗浄し、乾燥させた後に減圧下で濃縮し、黄褐色の固体を得た。この材料をアセトニトリル(30mL/g)から再結晶化させたところ、2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン91.6gが黄褐色の針状結晶として得られた。

20

分析値： $C_{18}H_{23}ClN_4$ について計算：%C, 65.34；%H, 7.01；%N, 16.93；実測値：%C, 65.32；%H, 7.09；%N, 16.94。

【0212】

パートD

水素化ナトリウム(60%、16.5mmolを0.65g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に加えた懸濁液に2,4-ジフルオロベンゼンチオール(2g、13.7mmol)を添加した。添加終了後、反応混合物を周囲温度で約30分間攪拌させておいた。2-ブチル-1-(4-クロロブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(4.5g、13.6mmol)を一度に加えた。反応混合物を周囲温度にて約30分間攪拌させておき、続いてこれを氷水に注いで攪拌した。水性層をジクロロメタンで抽出(5×75 mL)した。混合有機物を水で洗浄(3×100 mL)してさらにブラインで洗浄した後、減圧下で濃縮したところ、固体6.7gが得られた。この材料をエタノールから再結晶化させた。加熱した真空オープン中にて一部(1.1g)を乾燥させ、2-ブチル-1-{4-[(2,4-ジフルオロフェニル)チオ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを融点122~126の固体として得た。

30

分析値： $C_{24}H_{26}F_2N_4S$ について計算：%C, 65.43；%H, 5.95；%N, 12.72；実測値：%C, 65.41；%H, 5.98；%N, 12.80。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 (quintet, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.76 (quintet, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.64 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)；

40

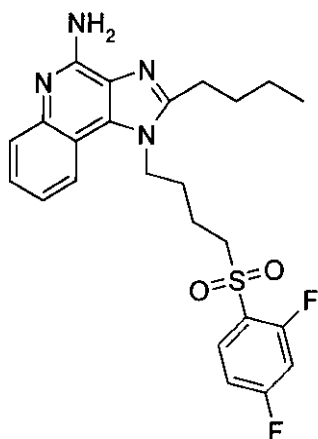
MS (CI) m/e 441 (M+H)

【0213】

実施例38

50

2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 1 H -
 - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
 【化 5 0】



10

2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イ
 ミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (5 . 0 g 、 1 1 . 3 m m o l) をジクロロ
 メタン (5 0 m L) に加えた溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (6 5 % 、 2 2 . 6 m m o l の
 6 . 0 2 5 g) を少しずつ添加した。添加終了後、反応混合物を約 3 0 分間攪拌させてお
 いた。反応混合物をジクロロメタンと炭酸ナトリウム水溶液とに分けた。水性層をジクロ
 ロメタンで抽出 (3 × 5 0 0 m L) した。混合有機物を水で洗浄 (5 × 1 0 0 m L) して
 さらにブラインで洗浄した後、減圧下で濃縮した。残渣 (6 . 1 g) をエタノールから再
 結晶化させて 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ブ
 チル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを融点 1 9 0 ~ 1 9 3 の
 固体として得た。

20

分析値：C₂₄H₂₆F₂N₄O₂S について計算：% C , 6 1 . 0 0 ; % H , 5 . 5 5 ; % N
 , 1 1 . 8 6 ; 実測値：% C , 6 1 . 3 3 ; % H , 5 . 3 8 ; % N , 1 1 . 7 0 。

30

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 0 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (q , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 2 2 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 2 H) , 4 . 5 1 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 4 9 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 8 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 7 7 (m , 4 H) , 1 . 4 3 (s e x t e t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 0 . 9 5 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) ;

M S (C I) m / e 4 7 3 (M + H)

【 0 2 1 4 】

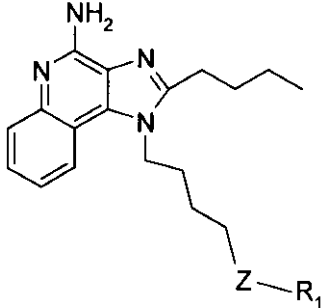
実施例 3 9 ~ 4 2

40

実施例 3 7 パート D の方法を使用し、2 - ブチル - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを適切なチオールと反応させて以下の表に示すチオエーテルを調製した。実施例 3 8 の方法を使用し、適切なチオエーテルを酸化させてスルホンを調製した。

【 0 2 1 5 】

【表 1】

				
実施例	Z	R ₁	融点 (°C)	元素分析
39	SO ₂	エチル	141~143	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ S·0.18 EtOH について計算 %C, 61.63; %H, 7.39; %N, 14.12 実測: %C, 61.73; %H, 7.14; %N, 14.48
40	S	1, 1-ジメチルエチル	185~187	C ₂₂ H ₃₂ N ₄ S について計算 %C, 68.71; %H, 8.39; %N, 14.57 実測: %C, 68.82; %H, 8.31; %N, 14.76
41	S	4-フルオロフェニル	122~125	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ S·0.5 EtOH について計算 %C, 68.22; %H, 6.44; %N 13.26 実測: %C, 68.32; %H, 6.53; %N, 13.32
42	SO ₂	4-フルオロフェニル	173~174	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S·0.04 EtOH について計算 %C, 63.37; %H, 6.02; %N 12.28 実測: %C, 63.58; %H, 5.95; %N, 12.68

10

20

【0216】

NMRおよび質量分析のデータを以下の表にあげておく。

30

【0217】

【表 2】

実施例	質量分析	NMR
39	MS (CI) m/e 389 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.42 (t, J=8.1Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.56 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.17 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.07 (q, J=7.5Hz, 2 H), 2.93 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.85 (m, 6 H), 1.46 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3 H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3 H);
40	MS (CI) m/e 385 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.92 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.57 (t, J=6.6Hz, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.65 (quintet, J=8.4Hz, 2 H), 1.45 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.24 (s, 9 H), 0.96 (t, J=6.6Hz, 3 H);
41	MS (CI) m/e 423 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.22 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 6.44 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.6Hz, 2 H), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.92 (quintet, J=6.6Hz, 2 H), 1.72 (m, 4 H), 1.42 (sextet, J=7.2Hz, 2 H), 0.94 (t, J=6.9Hz, 3 H);
42	MS (CI) m/e 455 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.88 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.46 (m, 3 H), 7.22 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 4.51 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.41 (t, J=7.8Hz, 2 H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.77 (m, 6 H), 1.43 (sextet, J=8.1Hz, 2 H), 0.94 (t, J=7.5Hz, 3 H);

10

20

30

40

50

【0218】

実施例 43 ~ 55

パート A

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトプロピオン酸トリメチル (23.3 g、0.13 モル) を用いて、触媒量のピリジン塩酸塩の存在下にて N⁴ - (4 - クロロブチル) キノリン - 3, 4 - ジアミン (30 g、0.12 モル) を環化したところ、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - エチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 25.1 g が固体で得られた。

【0219】

パート B

1 - (4 - クロロブチル) - 2 - エチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン (24 g、0.084 モル) をジクロロメタンに加えた溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (60%、0.117 モルを 20.1 g) を少しずつ添加した。反応混合物を十分な 5% 炭酸ナトリウムで希釈し、水性層を pH 9 ~ 10 に維持した。これらの層を分離させた。別の炭酸ナトリウム、水 (250 mL)、ブラインで有機層を順次洗浄した後、減圧下で濃縮した

。得られた残渣をクロロホルム（350 mL）に溶解させた。強く攪拌しながら水酸化アンモニウム（250 mL）を加え、エマルションを形成した。トシルクロリド（19.2 g、0.10 モル）を攪拌しながら少しずつ加えた。反応混合物を、水で洗浄（2 × 100 mL）、5%炭酸ナトリウムで洗浄（2 × 200 mL）、さらにはブラインで洗浄し、炭酸ナトリウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルと混合し、一晚攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、空気乾燥させたところ、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 19.3 g が得られた。

【0220】

パートC

実施例37パートDの方法を使用し、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを適切なチオールと反応させて以下の表に示すチオエーテルを調製した。実施例38の方法を使用し、適切なチオエーテルを酸化させてスルホンを調製した。

【0221】

【表 3】

実施例	Z	R ₁	融点 (°C)	元素分析
43	S	1-メチルエチル	138~142	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ S について計算 %C, 66.63; %H, 7.65; %N, 16.36 実測: %C, 66.92; %H, 7.64; %N, 16.46
44	S	3,5-ジクロロフェニル	172~175	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ S について計算 %C, 59.33; %H, 4.98; %N, 12.58 実測: %C, 59.21; %H, 4.97; %N, 12.56
45	SO ₂	シクロペンチル	163 (dec.)	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 62.97; %H, 7.05; %N, 13.99 実測: %C, 62.83; %H, 6.91; %N, 14.02
46	SO ₂	3,5-ジクロロフェニル	199~202	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S·0.04 EtOH について計算 %C, 55.34; %H, 4.68; %N, 11.69 実測: %C, 55.44; %H, 4.81; %N, 11.74
47	S	シクロヘキシル	139~143	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ S について計算 %C, 69.07; %H, 7.90; %N, 14.64 実測: %C, 68.88; %H, 7.83; %N, 14.42
48	S	ブチル	122 (dec.)	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ S·0.40 H ₂ O について計算 %C, 66.04; %H, 7.98; %N, 15.40 実測: %C, 66.10; %H, 7.91; %N, 15.16
49	S	4-クロロフェニル	163~166	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ S·0.25 EtOH について計算 %C, 63.97; %H, 5.85; %N, 13.26 実測: %C, 63.75; %H, 5.70; %N, 13.29
50	SO ₂	ブチル	164~168	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ S·0.05 CH ₂ Cl ₂ について計算 %C, 61.31; %H, 7.21; %N, 14.26 実測: %C, 61.34; %H, 7.25; %N, 14.01
51	S	4-フルオロフェニル	156 (dec.)	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ S について計算 %C, 66.98; %H, 5.88; %N, 14.20 実測: %C, 66.61; %H, 5.84; %N, 14.17
52	SO ₂	1-メチルエチル	200~202	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S·0.21 CH ₃ CN について計算 %C, 60.88; %H, 7.01; %N, 15.39 実測: %C, 60.61; %H, 7.24; %N, 15.04
53	S	エチル	141~143	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S について計算 %C, 65.82; %H, 7.36; %N, 17.06 実測: %C, 65.54; %H, 7.22; %N, 16.86
54	SO ₂	エチル	170~174	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S·0.21 CH ₃ CN について計算 %C, 59.94; %H, 6.73; %N, 15.98 実測: %C, 59.93; %H, 6.87; %N, 15.71
55	SO ₂	シクロヘキシル	203~205	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 63.74; %H, 7.29; %N, 13.51 実測: %C, 63.42; %H, 7.25; %N, 13.86

10

20

30

40

【0222】

NMRおよび質量分析のデータを以下の表にあげておく。

【0223】

50

【表 4】

実施例	質量分析	NMR
43	MS(Cl)m/e 343 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.61 (d, J=6.6Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.93 (m, 3 H), 2.56 (t, J=7.8Hz, 2 H), 1.89 (quintet, J=8.4Hz, 2 H), 1.66 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 3 H), 1.16 (d, 6H, J =6.7Hz);
44	MS(Cl)m/e 445 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 1 H), 7.40 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.34 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.8Hz, 2 H), 7.21 (t, J=7.2Hz, 1 H), 6.26 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.12 (t, J=7.2Hz, 2 H), 2.92 (q, J=7.2Hz, 2 H), 1.94 (quintet, J=8.4Hz, 2 H), 1.75 (quintet, J=7.2Hz, 2 H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 3 H);
45	MS(Cl)m/e 401 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.55 (t, J=6.6Hz, 2 H), 3.51 (quintet, J=8.4Hz, 1 H), 3.13 (t, J=7.8Hz, 2 H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.87 (m, 8 H), 1.61 (m, 4 H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 3 H);
46	MS(Cl)m/e 477 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (t, J=1.8Hz, 1 H), 8.01 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.8Hz, 2 H), 7.61 (dd, J= 8.4;1.2Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 1 H), 7.22 (t, J=7.2Hz, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 4.52 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.57 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.90 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3 H);
47	MS(Cl)m/e 383 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.23 (t, J= 6.9Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.2Hz, 2 H), 2.94 (q, J=7.5Hz, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 1.84 (m, 4 H), 1.66 (m, 5 H), 1.37 (t, J=6.9Hz, 3 H), 1.19 (m, 6 H);
48	MS(Cl)m/e 357 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.6Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.5Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.2Hz, 2 H), 2.95 (q, J=7.2Hz, 2 H), 2.56 (m, 2 H), 2.44 (t, J=6.6Hz, 2 H), 1.89 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.66 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.37 (m, 7 H), 0.84 (t, J=7.8Hz, 3 H);
49	MS(Cl)m/e 411 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.5Hz, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 7.22 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.50 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.02 (t, J=6.9Hz, 2 H), 2.91 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.93 (quintet, J=6.9Hz, 2 H), 1.69 (quintet, J=7.8Hz, 2 H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3 H);
50	MS(Cl)m/e 389 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=7.8Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.55 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.16 (t, J=8.1Hz, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.89 (m, 4 H), 1.63 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3 H), 0.88 (t, J=7.5Hz, 3 H);

10

20

30

40

【表 5】

実施例	質量分析	NMR
51	MS(Cl)m/e 395 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.63 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.42 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.22 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 4.50 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.9Hz, 2 H), 2.91 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.92 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.65 (quintet, J=8.1Hz, 2 H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3 H);
52	MS(Cl)m/e 375 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.42 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.23 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 4.56 (t, J=6.6Hz, 2 H), 3.22 (q, J=6.9Hz, 1 H), 3.14 (t, J=6.9Hz, 2 H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 1.38 (t, J=7.5Hz, 3 H), 1.22 (d, 6H, J=6.9Hz);
53	MS(Cl)m/e 329 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.5Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.51 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.94 (q, J=7.5Hz, 2 H), 2.55 (t, J=7.2Hz, 2 H), 2.47 (q, J=7.5Hz, 2 H), 1.89 (quintet, J=8.1Hz, 2 H), 1.67 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 3 H), 1.14 (t, J=7.5Hz, 3 H);
54	MS(Cl)m/e 361 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.25 (t, J=7.5Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.55 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.16 (t, J=7.8Hz, 2 H), 3.06 (q, J=7.2Hz, 2 H), 2.96 (q, J=6.9Hz, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 1.38 (t, J=7.5Hz, 3 H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3 H);
55	MS(Cl)m/e 415 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.55 (t, J=6.6Hz, 2 H), 3.11 (t, J=7.8Hz, 2 H), 2.97 (m, 3 H), 1.99 (m, 8 H), 1.64 (d, J=11.7Hz, 1 H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 4 H), 1.27 (m, 4 H);

10

20

30

40

50

【 0 2 2 4 】

実施例 5 6 ~ 6 6

パート A

2 - ブチル - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (3 . 7 g 、 1 3 m m o l) をトルエンに加えた、触媒量の N , N - ジメチルホルムアミドを含有する溶液に、塩化チオニル (3 . 8 g 、 3 2 m m o l) を添加した。反応混合物を還流状態になるまで加熱した後、キャッピングした。高性能液体クロマトグラフィで分析したところ、反応が終了していることが分かり、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を温かいメタノールに溶解させた後、濃水酸化アンモニウム (5 m L) と混合した。混合物を冷却した。得られた沈殿物を濾過により単離し、冷メタノールで洗浄した後、真空下で一晩かけて乾燥させたところ、2 - ブチル - 1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 3 . 0 1 g が褐色の固体として得られた。

【 0 2 2 5 】

パート B

実施例 3 7 パート D の方法を使用し、2 - ブチル - 1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを適切なチオールと反応させて以下の表に示すチオエーテルを調製した。実施例 3 8 の方法を使用し、適切なチオエーテルを酸化させてスルホンを調製した。

【 0 2 2 6 】

【表 6】

実施例	Z	R ₁	融点(°C)	元素分析
56	SO ₂	1-メチルエチル	177~179	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S・1.0 EtOH について計算 %C, 60.94; %H, 7.00; %N, 14.96 実測: %C, 60.97; %H, 6.93; %N, 15.11
57	SO ₂	フェニル	223~225	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 64.68; %H, 5.92; %N, 13.71 実測: %C, 64.65; %H, 5.91; %N, 13.72
58	SO ₂	4-フルオロフェニル	244~247	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S について計算 %C, 61.95; %H, 5.44; %N, 13.14 実測: %C, 61.94; %H, 5.34; %N, 13.16
59	S	1, 1-ジメチルエチル	159~160	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ S について計算 %C, 67.38; %H, 7.92; %N, 15.71 実測: %C, 67.25; %H, 7.83; %N, 15.73
60	SO ₂	1, 1-ジメチルエチル	201 (dec)	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ S・0.20 EtOH について計算 %C, 61.60; %H, 7.40; %N, 14.09 実測: %C, 61.86; %H, 7.34; %N, 14.16
61	S	プロピル	117~119	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ S について計算 %C, 66.63; %H, 7.65; %N, 16.36 実測: %C, 66.69; %H, 7.56; %N, 16.47
62	SO ₂	プロピル	168~171	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 60.94; %H, 7.00; %N, 14.96 実測: %C, 60.91; %H, 7.04; %N, 14.87
63	S	2-メチルプロピル	128~130	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ S について計算 %C, 67.38; %H, 7.92; %N, 15.71 実測: %C, 67.58; %H, 7.75; %N, 15.84
64	SO ₂	2-メチルプロピル	170~171	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 61.83; %H, 7.26; %N, 14.42 実測: %C, 61.92; %H, 7.19; %N, 14.53
65	S	エチル	80~82	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S について計算 %C, 65.82; %H, 7.36; %N, 17.06 実測: %C, 65.67; %H, 7.07; %N, 17.03
66	SO ₂	エチル	167~170	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S について計算 %C, 59.98; %H, 6.71; %N, 15.54 実測: %C, 60.24; %H, 6.62; %N, 15.75

10

20

30

40

【0227】

NMRおよび質量分析のデータを以下の表にあげておく。

【0228】

【表 7】

実施例	質量分析	NMR
56	MS(Cl) _{m/e} 375 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.43 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 4.95 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.70 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.38 (septet, J=6.9, 1 H), 3.00 (t, J=7.8Hz, 2 H), 1.82 (quintet, J=8.1Hz, 2 H), 1.47 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.25 (d, 6H, J=6.9Hz), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3 H);
57	MS(Cl) _{m/e} 409 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (d, J=7.8Hz, 2 H), 7.83 (t, J=7.5Hz, 1 H), 7.71 (t, J=7.5Hz, 2 H), 7.59 (d, J=9Hz, 2 H), 7.38 (t, J=7.5Hz, 1 H), 7.05 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.78 (t, J=6.9Hz, 2 H), 3.96 (t, J=8.1Hz, 2 H), 2.86 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.74 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.41 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 0.94 (t, J=6.9Hz, 3 H);
58	MS(Cl) _{m/e} 427 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (m, 2 H), 7.66 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.4 (t, J=7.5Hz, 1 H), 7.09 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 4.80 (t, J=7.8Hz, 2 H), 3.99 (t, J=6.9Hz, 2 H), 2.87 (t, J=8.1Hz, 2 H), 1.75 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.39 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 0.94 (t, J=7.5Hz, 3 H);
59	MS(Cl) _{m/e} 357 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (d, J=9Hz, 1 H), 7.82 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.62 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.45 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 4.85 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.19 (quintet, J=6.6Hz, 4 H), 1.97 (quintet, J=7.2Hz, 2 H), 1.66 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.16 (t, J=7.8Hz, 3 H);
60	MS(Cl) _{m/e} 389 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.8Hz, 1 H), 7.43 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 4.96 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.66 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.01 (t, J=8.1Hz, 2 H), 1.82 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.48 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.32 (s, 9H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3 H);
61	MS(Cl) _{m/e} 343 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (d, J=7.8Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.6Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.70 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.9Hz, 4 H), 2.45 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.80 (quintet, J=7.8Hz, 2 H), 1.46 (sextet, J=7.2Hz, 4 H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3 H), 0.86 (t, J=7.5Hz, 3 H);
62	MS(Cl) _{m/e} 375 (M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=8.7Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.44 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 4.95 (t, J=7.5Hz, 2 H), 3.72 (t, J=7.2Hz, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.82 (quintet, J=8.1Hz, 2 H), 1.69 (sextet, J=8.4Hz, 2 H), 1.47 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3 H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3 H);

10

20

30

40

【表 8】

実施例	質量分析	NMR
63	MS(Cl)m/e 357(M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (d, J=7.2Hz, 1 H), 7.62 (d, J=6.6Hz, 1 H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 4.70 (t, J=6.9Hz, 2 H), 2.97 (t, J=8.4Hz, 4 H), 2.35 (d, J=6.6Hz, 2 H), 1.81 (quintet, J=7.5Hz, 2 H), 1.63 (septet, J=6.6Hz, 1 H), 1.46 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3 H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6 H);
64	MS(Cl)m/e 389(M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=7.5Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.43 (t, J=6.6Hz, 1 H), 7.23 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 4.94 (t, J=6.6Hz, 2 H), 3.72 (t, J=7.8Hz, 2 H), 3.13 (d, J=6.6Hz, 2 H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.21 (septet, J=6Hz, 1 H), 1.81 (quintet, J=8.4Hz, 2 H), 1.47 (sextet, J=7.5Hz, 2 H), 1.00 (m, 9 H);
65	MS(Cl)m/e 329(M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, J=8.4Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1 H), 7.42 (t, J=8.4Hz, 1 H), 7.25 (t, J=8.4Hz, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 4.71 (t, J=7.5Hz, 2 H), 2.99 (q, J=7.8Hz, 4 H), 2.53 (m, 2H), 1.81 (quintet, J=7.8Hz, 2 H), 1.46 (sextet, J=7.2Hz, 2 H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3 H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3 H);
66	MS(Cl)m/e 361(M+H)	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.63 (d, J=6.9Hz, 1 H), 7.43 (t, J=6.9Hz, 1 H), 7.25 (t, J=6.9Hz, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 4.95 (t, J=7.2Hz, 2 H), 3.72 (t, J=7.2Hz, 2 H), 3.22 (quartet, J=7.5, 2 H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2 H), 1.81 (quintet, J=7.2Hz, 2 H), 1.44 (sextet, J=6.9Hz, 2 H), 1.21 (t, J=7.5Hz, 3 H), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H);

10

20

30

40

50

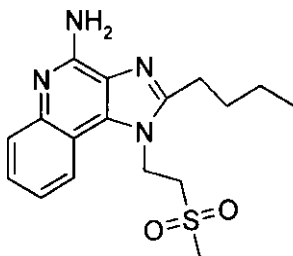
【 0 2 2 9 】

実施例 6 7

2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c]

キノリン - 4 - アミン

【化 5 1】



パート A

実施例 2 1 パート D の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 4 4 g 、 4 . 7 6 m m o l) をナトリウムチオメトキシド (9 5 % 、 5 . 7 1 m m o l を 0 . 4 2 g) と反応させたところ、2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノ

リン - 4 - アミン 1.4 g がオフホワイトの粉末として得られた。

【0230】

パート B

実施例 5 の一般法を使用し、2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルチオ)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.35 g、4.29 モル) を酸化させた。粗生成物をクロマトグラフィで精製 (95 / 5 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) した後、ジエチルエーテルで粉末化したところ、2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル)エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.5 g が融点 226 ~ 228 の白色の粉末として得られた。

分析値 : C₁₇H₂₂N₄O₂S について計算 : % C , 58.94 ; % H , 6.40 ; % N , 16.17 ; 実測値 : % C , 58.91 ; % H , 6.27 ; % N , 16.13。

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 8.05 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.63 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.44 (t , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.26 (t , J = 8.1 Hz , 1 H) , 6.48 (s , 2 H) , 4.95 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 3.77 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 3.11 (s , 3 H) , 2.99 (t , J = 7.8 Hz , 2 H) , 1.83 (quintet , J = 7.6 Hz , 2 H) , 1.48 (sextet , J = 7.4 Hz , 2 H) , 0.97 (t , J = 7.5 Hz , 3 H) ;

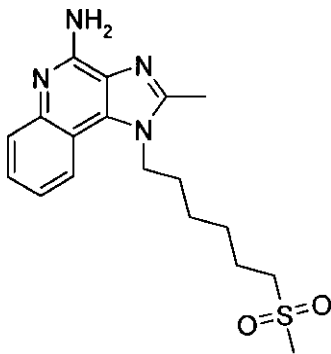
MS (CI) m / e 347 (M + H)

【0231】

実施例 6 8

2 - メチル - 1 - [6 - (メチルスルホニル)ヘキシル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 5 2】



パート A

塩化チオニル (6.74 g、56.6 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に入れた溶液を、N - (6 - ヒドロキシヘキシル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (14.9 g、51.5 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に入れた溶液に徐々に加えた。添加終了後、反応混合物を約 1 時間攪拌した後、これを減圧下で濃縮した。残渣を水に懸濁させ、約 1 時間かけてスラリー化し、濾過により単離し、水で洗浄した後乾燥させたところ、N - (6 - クロロヘキシル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン 14.0 g が固体で得られた。

【0232】

パート B

実施例 1 パート C の一般法を使用し、4 - (6 - クロロヘキシル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (6 g、19 mmol) を還元して N⁴ - (6 - クロロヘキシル) キノリン - 3 , 4 - ジアミンを得た。

【0233】

パートC

N⁴- (6-クロロヘキシル)キノリン-3,4-ジアミン(5g、18mmol)と、オルト酢酸トリエチル(2.92g、18mmol)と、トルエン(75mL)と、触媒量のピリジン塩酸塩とを圧力容器内で混合し、140℃まで加熱した。約1.5時間後、反応混合物を冷ました上で減圧下で濃縮したところ、1-(6-クロロヘキシル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン3.8gが暗橙色の油として得られた。

【0234】

パートD

実施例43~55パートBの一般法を使用し、1-(6-クロロヘキシル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(3.8g、13mmol)を酸化させてアミノ化したところ、1-(6-クロロヘキシル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン2.5gが得られた。

10

【0235】

パートE

1-(6-クロロヘキシル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(2.5g、8mmol)と、ナトリウムチオメトキシド(1.13g、15.5mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)とを混合し、160℃で3時間加熱した。反応物を水で急冷し、沈殿物を単離したところ、2-メチル-1-[6-(メチルチオ)ヘキシル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン1.5gが得られた。

20

【0236】

パートF

実施例38の一般法を使用し、パートEの材料を酸化させたところ、融点202~206℃の2-メチル-1-[6-(メチルスルホニル)ヘキシル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.80gが得られた。

分析値：C₁₈H₂₄N₄O₂S・0.02 EtOHについて計算：%C, 59.96; %H, 6.73; %N, 15.50; 実測値：%C, 59.74; %H, 6.81; %N, 15.30。

30

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.08 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.44 (m, 4H);

MS (CI) m/e 361 (M+H)

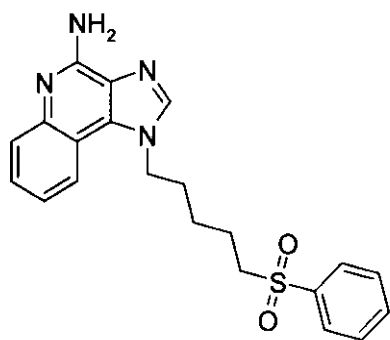
【0237】

実施例69

1-[5-(フェニルスルホニル)ペンチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

40

【化 5 3】



10

パート A

実施例 37 パート D の一般法を使用し、N - (5 - クロロペンチル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (10 g、34 mmol) をベンゼンチオール (1.1 eq) と反応させたところ、3 - ニトロ - N - [5 - (フェニルチオ) ペンチル] キノリン - 4 - アミン 12.6 g が固体で得られた。

【 0 2 3 8 】

20

パート B

実施例 1 パート C の一般法を使用し、パート A の材料を還元して N⁴ - [5 - (フェニルチオ) ペンチル] キノリン - 3, 4 - ジアミンを褐色の結晶性固体として得た。

【 0 2 3 9 】

パート C

実施例 1 パート D の一般法を使用し、オルトギ酸トリエチル (2.46 g、16.6 mmol) を用いて、触媒量のピリジン塩酸塩の存在下にて N⁴ - [5 - (フェニルチオ) ペンチル] キノリン - 3, 4 - ジアミン (5.1 g、15.1 mmol) を環化し、1 - [5 - (フェニルチオ) ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリンを黄色の固体として得た。

30

【 0 2 4 0 】

パート D

溶媒としてクロロホルムの代わりにジクロロメタンを用いたこと以外は実施例 11 パート F の一般法を使用し、1 - [5 - (フェニルチオ) ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン (5 g、13.2 mmol) を酸化させたところ、1 - [5 - (フェニルスルホニル) ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 5N - オキシド 4.7 g が油で得られた。

【 0 2 4 1 】

パート E

1 - [5 - (フェニルスルホニル) ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 5N - オキシド (3.6 g、9.1 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に加えた溶液にトリクロロアセチルイソシアナート (1.91 g、10 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解させた後、約 2 当量のナトリウムメトキシドと混合した。数分後、沈殿物が形成された。この沈殿物を濾過により単離した後、エタノールから再結晶化させた。この材料をクロマトグラフィで精製 (ジクロロメタン中 4% メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、1 - [5 - (フェニルスルホニル) ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.3 g が融点 171 ~ 172 の固体として得られた。

40

分析値：C₂₁H₂₂N₄O₂S について計算：% C, 63.94 ; % H, 5.62 ; % N, 14.20 ; 実測値：% C, 63.72 ; % H, 5.64 ; % N, 14.07。

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.15 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 6.57 (s, 2 H), 4.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 1.84 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.57 (quintet, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.40 (quintet, $J = 6.9$ Hz, 2 H);

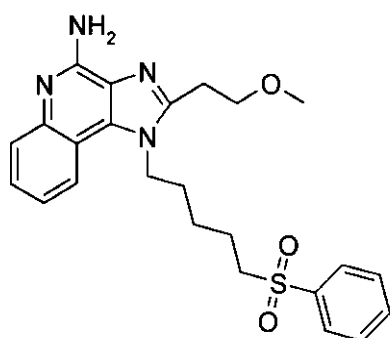
MS (CI) m/e 395 (M+H)

【0242】

実施例 70

2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【化54】



パート A

3 - メトキシプロパノイルクロリド (2.04 g、16.6 mmol) をピリジン (20 mL) に加えた溶液を、 N^4 - [5 - (フェニルチオ)ペンチル]キノリン - 3, 4 - ジアミン (5.1 g、15.2 mmol) をピリジンに加えて冷却した (0) 溶液にゆっくりと添加した。反応物を周囲温度まで温めた。酸クロリド (1 g) を追加し、反応物を一晩還流加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮したところ、3 - メトキシ - N - (4 - { [5 - (フェニルチオ)ペンチル]アミノ } キノリン - 3 - イル) プロパンアミド 6.7 g が粘着性の褐色の固体として得られた。

【0243】

パート B

パート A の材料をピリジンと混合した上で数時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと水とに分けた。有機層を水で洗浄 (3 x 100 mL) し、セライト (Celite)^(R) フィルター助剤の層をとおして濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィで精製 (4 / 1 ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン 3.7 g が得られた。

【0244】

パート C

実施例 37 パート B の一般法を使用し、パート B の材料を酸化させたところ、2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 5N - オキシド 2.09 g が得られた。

【0245】

パート D

実施例 37 パート C の一般法を使用し、パート C の材料をアミノ化した。粗生成物をエ

10

20

30

40

50

タノールから再結晶化させたところ、融点 172 ~ 175 の 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン 0.26 g が得られた。

分析値：C₂₄H₂₈N₄O₃S について計算：%C, 63.69; %H, 6.24; %N, 12.38; 実測値：%C, 63.40; %H, 5.95; %N, 12.08。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.96 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 4.46 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.80 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.14 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.53 (m, 4 H);

10

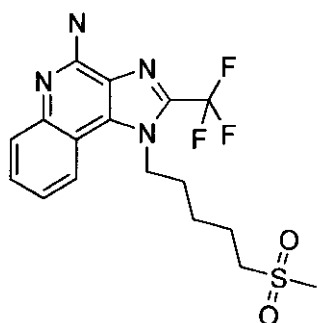
MS (CI) m/e 473 (M + H)

【0246】

実施例 7 1

1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【化55】



20

パート A

30

トリフルオロアセチルクロリド (3.5 g, 26.5 mmol) をトルエンに加えた冷たい溶液を、N⁴ - [5 - (メチルチオ)ペンチル]キノリン - 3, 4 - ジアミン (6 g, 23.1 mmol) をトルエンとピリジンの混合物に加えた溶液にゆっくりと添加した。重い黄色の沈殿物が形成された。反応混合物を週末にかけて攪拌した後、減圧下で濃縮したところ、粗 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - { [5 - (メチルチオ)ペンチル]アミノ } キノリン - 3 - イル)アセトアミド 13.2 g が得られた。

【0247】

パート B

パート A の材料を圧力容器内でトルエン (150 mL) と混合した後、140 °C で約 30 分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと 5% 炭酸ナトリウムとに分けた。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮したところ、1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン 7.9 g が固体で得られた。

40

【0248】

パート C

実施例 1 1 パート F の一般法を使用し、パート B の材料を酸化させたところ、1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 5N - オキシド 7.5 g が得られた。

【0249】

パート D

50

実施例 37 パート C の一般法を使用し、パート C の材料をアミノ化したところ、1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 2.5 g が融点 192 ~ 195 の固体として得られた。

分析値 : $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2S \cdot 0.05 CH_2Cl_2$ について計算 : % C , 50.61 ; % H , 4.76 ; % N , 13.84 ; 実測値 : % C , 50.60 ; % H , 4.76 ; % N , 13.77。

1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 8.08 (d , $J = 7.2$ Hz , 1 H) , 7.67 (d , $J = 7.5$ Hz , 1 H) , 7.54 (t , $J = 6.9$ Hz , 1 H) , 7.34 (t , $J = 7.8$ Hz , 1 H) , 6.91 (s , 2 H) , 4.67 (t , $J = 8.4$ Hz , 2 H) , 3.11 (t , $J = 7.5$ Hz , 2 H) , 2.93 (s , 3 H) , 1.91 (quintet , $J = 7.2$ Hz , 2 H) , 1.744 (quintet , $J = 8.1$ Hz , 2 H) , 1.58 (quintet , $J = 6.9$ Hz , 2 H) ;

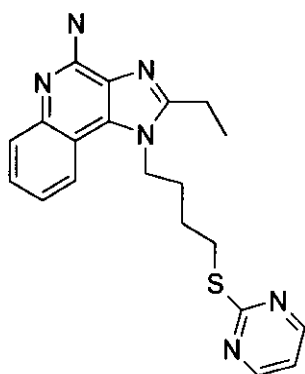
MS (CI) m / e 401 (M + H)

【0250】

実施例 72

2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化56】



実施例 20 パート A の一般法を使用し、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - エチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.0 g、3.30 mmol) を 2 - メルカプトピリミジン (0.59 g、5.3 mmol) と反応させたところ、2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1.0 g が融点 182 ~ 185 のオフホワイトの粉末として得られた。

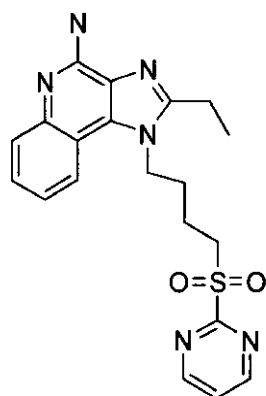
分析値 : $C_{20}H_{22}N_6S \cdot 0.25 H_2O$ について計算 : % C , 62.72 ; % H , 5.92 ; % N , 21.94 ; 実測値 : % C , 63.00 ; % H , 5.88 ; % N , 22.21。

【0251】

実施例 73

2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 5 7】



10

実施例 5 パート A の一般法を使用し、2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0 . 3 g) を酸化させたところ、2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 1 0 m g が融点 1 7 2 ~ 1 7 5 の桃色の固体として得られた。

20

分析値：C₂₀H₂₂N₆O₂・0.25 H₂O について計算：% C , 57.88 ; % H , 5.46 ; % N , 20.25 ; 実測値：% C , 57.76 ; % H , 5.48 ; % N , 19.88。

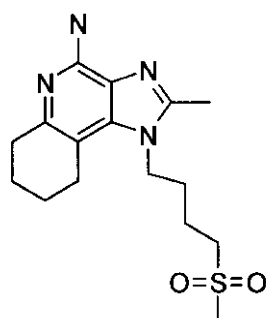
【 0 2 5 2 】

実施例 7 4

2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 5 8】

30



Parrr 水素化フラスコ内で 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 0 g) をトリフルオロ酢酸 (1 1 m L) に加えた溶液に触媒 (酸化白金 0 . 2 g) を添加した。得られた混合物を約 9 0 時間水素圧力 (5 0 p s i 、 3 . 5 K g / c m ²) 下においた。あらかじめトリフルオロ酢酸 (~ 1 2 5 m L) で洗浄しておいたセライト (C e l i t e) ^(R) フィルター助剤の層をとおして反応混合物を濾過した。濾過ケーキをトリフルオロ酢酸 (~ 1 0 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた油を 1 N 塩酸 (2 0 m L) に溶解させた。数分後、白色の沈殿物が形成された。5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 1 4 にした。沈殿物を溶解させ、黄色の溶液を得た。その直後、沈殿物が形成された。得られた懸濁液を周囲温度にて一晚攪拌させておき、その上でこれを氷 / 水浴中にて 2 時間冷却し、続いて濾過したところ、白色の粉末 1 . 0 g が得られた。この材料を、メタノール

40

50

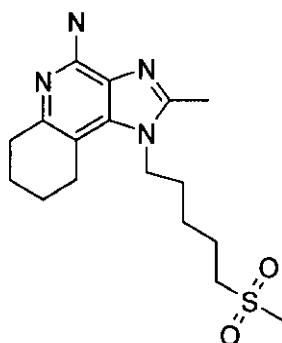
からの再結晶化に続いてカラムクロマトグラフィ（9 / 1ジクロロメタン / メタノールを溶出液に用いるシリカゲル）によって精製したところ、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 4 4 g が融点 2 1 3 ~ 2 1 6 の白色の固体として得られた。分析値：C₁₆H₂₄N₄O₂S について計算：% C , 5 7 . 1 2 ; % H , 7 . 1 9 ; % N , 1 6 . 6 5 ; 実測値：% C , 5 6 . 8 6 ; % H , 7 . 0 9 ; % N , 1 6 . 6 1 。

【 0 2 5 3 】

実施例 7 5

2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 5 9 】



実施例 7 4 の一般法を使用し、2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 3 g) を還元して精製したところ、2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 6 g が融点 1 7 2 ~ 1 7 4 の白色針状結晶として得られた。

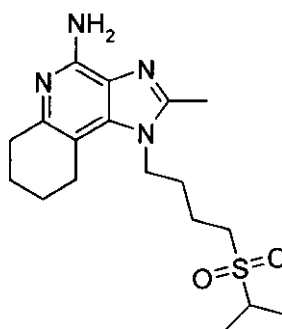
分析値：C₁₇H₂₆N₄O₂S について計算：% C , 5 8 . 2 6 ; % H , 7 . 4 8 ; % N , 1 5 . 9 9 ; 実測値：% C , 5 8 . 2 2 ; % H , 7 . 5 4 ; % N , 1 6 . 1 2 。

【 0 2 5 4 】

実施例 7 6

2 - メチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 6 0 】



パート A

2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - ニトロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロキノリン (1 0 .

10

20

30

40

50

56 g、50.3 mmol) をオキシ塩化リン (60 mL) に加えた懸濁液を 50 ~ 60 で 48 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷ました後、これを強く攪拌しながらジクロロメタン (300 mL) および 20% 炭酸ナトリウム水溶液 (500 mL) の氷冷した二相混合物にゆっくりと添加した。固体炭酸ナトリウムを用いて混合物を塩基性 (pH 8) にし、これらの層を分離させた。水性層をジクロロメタンで抽出 (2 x 125 mL) した。混合有機物を硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮したところ、2, 4 - ジクロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン 11.9 g が淡褐色の固体として得られた。

【0255】

パート B

2, 4 - ジクロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン (9.0 g、36.4 mmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に加えた溶液に、トリエチルアミン (6.1 mL、1.2 eq) を添加した。4 - アミノ - 1 - ブタノール (3.7 mL、1.1 eq) を添加し、反応混合物を 50 以下の温度で 5 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷ました後、これを減圧下で濃縮して赤い油を得た。この油をクロロホルム (500 mL) で希釈し、水で洗浄 (3 x 200 mL) してさらにブライン (1 x 200 mL) で洗浄した後、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、赤い油 11.9 g が得られた。この油をジエチルエーテル (40 mL) で粉末化した。得られた固体を濾過により単離した後、ジエチルエーテルで洗浄 (3 x 10 mL) したところ、4 - [(2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) アミノ] ブタン - 1 - オール 5.76 g が淡黄色の固体として得られた。

【0256】

パート C

水素化ナトリウム (60%、1.5 eq を 1.15 g) をジグリム (34 mL) に入れた懸濁液に 15 分間にわたってフェノール (2.71 g、1.5 eq) を少しずつ添加した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌した後、4 - [(2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) アミノ] ブタン - 1 - オール (5.75 g、19.16 mmol、1.0 eq) を固体で添加した。反応混合物を 85 で 24 時間加熱した後、一晩で周囲温度まで冷ました。反応混合物を減圧下にて 10 mL 以下の容量まで濃縮した。濃縮物をクロロホルム (400 mL) で希釈し、5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄 (1 x 75 mL) してさらに水で洗浄 (2 x 100 mL) した後、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (200 mL) に溶解させ、ヘキサンで洗浄 (2 x 100 mL) し、減圧下で濃縮したところ、4 - [(3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) アミノ] ブタン - 1 - オール 5.31 g が暗色の油として得られた。

【0257】

パート D

トリフェニルホスフィン (4.68 g、1.2 eq) をテトラヒドロフラン (30 mL) に加えた溶液に N - クロロコハク酸イミド (2.38 g、1.2 eq) を添加した。反応混合物を 20 分間攪拌した後、パート C の材料をテトラヒドロフラン (30 mL) に入れた溶液を添加した。反応混合物を 75 分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (350 mL) で希釈し、水で洗浄 (2 x 150 mL) し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィで精製 (クロロホルムを溶出液に用いるシリカゲル) したところ、N⁴ - (4 - クロロブチル) - 3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロキノリン - 4 - アミン 4.88 g が黄色の固体として得られた。

【0258】

パート E

N⁴ - (4 - クロロブチル) - 3 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラ

ヒドロキノリン - 4 - アミン (4 . 7 8 g、1 2 . 7 1 m m o l、1 . 0 e q) を 1 : 1 のメタノール : クロロホルム (1 2 0 m L) に入れた懸濁液に塩化ニッケル (I I) 六水和物 (3 0 3 m g、0 . 1 e q) を添加した。この混合物を 0 まで冷却した。5 0 分間の時間をかけて水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 2 g、4 e q) を等量ずつ 4 回に分けて添加した。反応混合物をさらに 3 0 分間攪拌した後、これを減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (3 0 0 m L) に溶解させ、水で洗浄 (3 × 1 0 0 m L) し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮したところ、N⁴ - (4 - クロロブチル) - 2 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロキノリン - 3 , 4 - ジアミン 5 . 0 1 g が濃い油として得られた。

【 0 2 5 9 】

パート F

パート E の材料をトルエン (4 0 m L) に加えた溶液にオルト酢酸トリメチル (2 . 0 m L、1 . 2 e q) を添加した。ピリジン塩酸塩 (1 5 0 m g、0 . 1 e q) を添加し、反応混合物を 1 0 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (3 0 0 m L) に溶解させ、水で洗浄 (2 × 7 5 m L) し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、減圧下で濃縮し、アセトニトリル (4 0 m L) で希釈した後、減圧下で濃縮したところ、暗赤色の半固体 4 . 5 g が得られた。この材料を、2 : 9 8 メタノール : クロロホルムを溶出液に用いるシリカで精製し、赤い油を得た。この油をイソプロパノール (5 0 m L) で希釈し、濃縮した上でジエチルエーテルで粉末化した。得られた固体を濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄したところ、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 2 . 7 7 g が白色の固体として得られた。

【 0 2 6 0 】

パート G

水素化ナトリウム (6 0 %、1 . 2 e q を 2 5 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に加えた懸濁液に 1 - メチルエチルチオール (5 7 μ L、1 . 2 e q) を滴下して添加した。反応混合物を 3 0 分間攪拌した後、1 - (4 - クロロブチル) - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (1 8 9 m g、0 . 5 1 m m o l、1 . 0 e q) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 5 m L) に加えた溶液を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌した後、これをクロロホルム (5 0 m L) で希釈し、5 % 水酸化ナトリウムで洗浄 (1 × 5 0 m L) してさらに水で洗浄 (1 × 2 5 m L) し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、次いで減圧下で濃縮したところ、1 - { [4 - (1 - メチルエチル) チオ] ブチル } - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 1 7 6 m g が淡褐色の油として得られた。

【 0 2 6 1 】

パート H

パート G の材料をクロロホルム (2 . 2 m L) に入れて冷却した (0) 溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (力価 7 5 % で 2 . 2 e q、2 1 8 m g) を添加した。反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌した後、これをクロロホルム (5 0 m L) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄 (2 × 2 5 m L) し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮したところ、1 - { [4 - (1 - メチルエチル) スルホニル] ブチル } - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 2 0 2 m g が黄色の半固体として得られた。

【 0 2 6 2 】

パート I

1 - { [- (1 - メチルエチル) スルホニル] ブチル } - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン (2 0 0 m g) と固体酢酸アンモニウム (2 . 1 g) との混合物を密閉した管の中で 1 4 5 にて 2 4 時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却した後、これをクロロホルム (4 0 m L) で希

10

20

30

40

50

釈し、10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄(2×20mL)した。水性層をクロロホルムで抽出(2×20mL)した。混合有機物を硫酸マグネシウム上にて乾燥させた後、減圧下で濃縮したところ、黄色の油204mgが得られた。この油をアセトニトリルで粉末化したところ、オフホワイトの固体48mgが得られた。母液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィで精製(10:90メタノール:クロロホルムを溶出液に用いるシリカゲル)した後、アセトニトリルで粉末化したところ、固体18mgが得られた。これらの2種類の固体を混合し、再度クロマトグラフ処理をほどこした後、エタノールから再結晶化させた。得られたプリズムをメタノールから濃縮したところ、2-メチル-1-{4-[(1-メチルエチル)スルホニル]ブチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mgが融点177~178の白色の粉末として得られた。

10

分析値: C₁₈H₂₈N₄O₂Sについて計算: %C, 59.31; %H, 7.74; %N, 15.37; 実測値: %C, 59.27; %H, 7.82; %N, 15.19。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 5.64 (s, 2H); 4.21 (m, 2H); 3.21 (septet, 1H, J = 6.9 Hz); 3.14 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.47 (s, 3H); 1.76 (br m, 8H); 1.23 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

EIMS (m/z): 365 (M+1)。

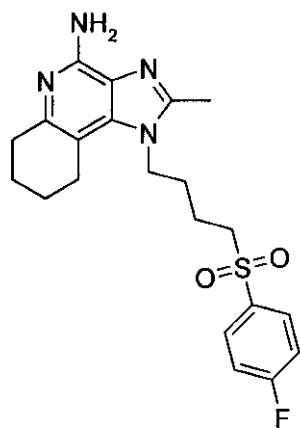
【0263】

実施例77

20

2-メチル-1-{4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ブチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化61】



30

パートA

実施例76パートGの一般法を使用し、1-(4-クロロブチル)-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(740mg、2.00mmol、1.0eq)を4-フルオロベンゼンチオール(260μL、1.2eq)と反応させたところ、1-{[4-(4-フルオロフェニル)チオ]ブチル}-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.91gが淡黄色の固体として得られた。

40

【0264】

パートB

実施例76パートHの一般法を使用し、パートAの材料を酸化させたところ、1-{[4-(4-フルオロフェニル)スルホニル]ブチル}-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン1.02gが白色の泡沫として得られた。

50

【0265】

パートC

実施例76パートIの一般法を使用し、パートBの材料をアミノ化したところ、2-メチル-1-〔4-〔(4-フルオロフェニル)スルホニル〕ブチル〕-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン148mgが137~144で軟化して159~162で溶融する融点の白色の固体として得られた。

分析値：C₂₁H₂₅FN₄O₂S・H₂Oについて計算：%C, 58.05；%H, 6.26；%N, 12.98；実測値：%C, 57.78；%H, 5.93；%N, 12.72。
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)：7.93 (m, 2H)；7.50 (m, 2H)；5.67 (s, 2H)；4.15 (m, 2H)；3.41 (m, 2H), 2.87 (br m, 2H)；2.64 (br m, 2H)；2.41 (s, 3H)；1.74 (br m, 8H)。

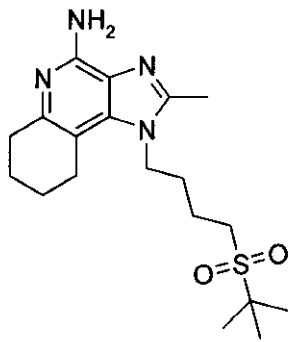
EIMS (m/z)：417 (M+1)。

【0266】

実施例78

2-メチル-1-〔4-〔(1,1-ジメチルエチル)スルホニル〕ブチル〕-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

【化62】



パートA

実施例76パートGの一般法を使用し、1-(4-クロロブチル)-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン(750mg、2.03mmol、1.0eq)を1,1-ジメチルエチルチオール(275μL、1.2eq)と反応させたところ、1-〔[4-(1,1-ジメチルエチル)チオ]ブチル〕-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン0.91gが放置しておくで結晶化する油で得られた。

【0267】

パートB

実施例76パートHの一般法を使用し、パートAの材料を酸化させたところ、1-〔[4-(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]ブチル〕-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン1.0gが淡黄色の泡沫として得られた。

【0268】

パートC

実施例76パートIの一般法を使用し、パートBの材料をアミノ化したところ、2-メチル-1-〔4-〔(1,1-ジメチルエチル)スルホニル〕ブチル〕-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン460mgが融点208~210の白色の固体として得られた。

分析値：C₁₉H₃₀N₄O₂Sについて計算：%C, 60.29；%H, 7.99；%N, 1

4.80 ; 実測値 : % C , 60.26 ; % H , 7.88 ; % N , 14.89。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 5.65 (s, 2H) ; 4.23 (m, 2H) ; 3.13 (m, 2H) ; 2.95 (br m, 2H) ; 2.65 (br m, 2H) ; 2.47 (s, 3H) ; 1.75 (br m, 8H)。

EIMS (m/z) : 379 (M+1)。

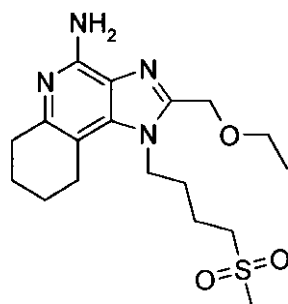
【0269】

実施例 79

2-エトキシメチル-1-(4-メタンスルホニル-ブチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化63】

10



20

パート A

1-(4-クロロブチル)-2-メチル-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(1.00 g、2.66 mmol、1.0 eq.)をDMF(13 mL)に加えた溶液にナトリウムチオメチド(205 mg、1.1 eq.)を添加した。反応物を1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をメチレンクロリド(110 mL)に溶解させ、水で洗浄(1×30 mL)し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、(4-メチルスルファニル-ブチル)-(3-ニトロ-2-フェノキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-4-イル)-アミン0.97 gが黄色の固体として得られた。

30

【0270】

パート B

実施例 76 パート E の一般法を使用し、パート A の材料を還元したところ、N⁴-(4-メチルスルファニル-ブチル)-2-フェノキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3,4-ジアミン0.89 gが無色透明の油として得られた。

【0271】

パート C

パート B の材料をピリジン(10 mL)に加えた溶液にエトキシシアセチルクロリドを添加した。周囲温度にて1時間攪拌した後、反応物を95℃で1時間加熱し、続いて105℃で4時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をメチレンクロリド(100 mL)に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄(1×25 mL)し、硫酸マグネシウム上にて乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、2-エトキシメチル-1-(4-メチルスルファニル-ブチル)-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.89 gが淡黄色の油として得られた。

40

【0272】

パート D

実施例 76 パート H の一般法を使用し、パート C の材料を酸化させたところ、2-エトキシメチル-1-(4-メタンスルホニル-ブチル)-4-フェノキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.60 gが淡褐色の泡沫とし

50

て得られた。

【0273】

パート E

実施例 76 パート I の一般法を使用し、パート D の材料をアミノ化したところ、2 - エトキシメチル - 1 - (4 - メタンスルホニル - ブチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 355 mg が融点 170 ~ 171 のオフホワイトの固体として得られた。

分析値: $C_{24}H_{31}N_3O_4S$ について計算: %C, 56.82; %H, 7.42; %N, 14.72; 実測値: %C, 56.64; %H, 7.32; %N, 14.47。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 5.89 (br s, 2H); 4.64 (s, 2H); 4.29 (m, 2H); 3.51 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz); 3.17 (m, 2H); 2.96 (br s, 5H); 2.67 (m, 2H); 1.80 (m, 8H); 1.15 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

EIMS (m/z): 381 (M+1)。

【0274】

上述した方法を用いて調製可能であろう別の化合物として、

2 - ブチル - 1 - [4 - (フェニルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [2 - (フェニルチオ)エチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [4 - (フェニルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [4 - (フェニルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [2 - (フェニルチオ)エチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [4 - (フェニルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - エチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ヘキシル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - メトキシエチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルチオ)ペンチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

- 2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルフィニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [3 - (フェニルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - (2 - シクロプロピルエチル) - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - (2 - シクロプロピルエチル) - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - シクロプロピルメチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - シクロプロピルメチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メトキシエチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メトキシエチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エトキシメチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [3 - (メチルチオ)プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [4 - (メチルスルフィニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [(2 - メチルチオ) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [(2 - メチルチオ) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [(2 - メチルスルホニル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [4 - (エチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [4 - (tert - ブチルスルホニル)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) チオ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 4 - アミノ - 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ)ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 8 - オール、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルエチル) チオ] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロフェニル) チオ] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (シクロペンチルスルホニル)ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (プロピルチオ)ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (ブチルチオ)ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) チオ] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] ブチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (エチルチオ)ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (エチルスルホニル)ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

- 2 - エチル - 1 - [4 - (シクロヘキシルスルホニル) ブチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] エチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] エチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] エチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] エチル } 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (プロピルチオ) エチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - { 2 - [(2 - メチルプロピル) スルホニル] エチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (エチルチオ) エチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - ブチル - 1 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [6 - (メチルスルホニル) ヘキシル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 1 - [5 - (フェニルスルホニル) ペンチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - トリフルオロメチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メトキシエチル - 1 - [5 - (フェニルスルホニル) ペンチル] 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルチオ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [4 - (メチルスルホニル) ブチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - [5 - (メチルスルホニル) ペンチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - { 5 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] ペンチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - メチル - 1 - { 4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] ブチル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - エトキシメチル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [3 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
- 2 - プロピル - 1 - [5 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

2 - エトキシメチル - 1 - [3 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) プロピル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、
2 - エトキシメチル - 1 - [5 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ペンチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンならびにこれらの薬学的に許容される塩があげられる。

【0275】

ヒトの細胞におけるサイトカインの誘導

ヒトの *in vitro* 血液細胞系を用いてサイトカインの誘導を評価する。活性はテスターマン (Testerman) ら、*「Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S - 27609」*、*Journal of Leukocyte Biology*、58、365 ~ 372 (9月、1995) に記載されているような培地に分泌されたインターフェロンおよび腫瘍壊死因子 () (それぞれ IFN および TNF) の測定値に基づくものである。

10

【0276】

培養用血液細胞の調製

健常なヒトのドナーから採取した全血を、静脈穿刺によって EDTA バキュテイナーチューブに集めた。Histopaque (登録商標) - 1077 を用いる密度勾配遠心分離によって全血から抹消血単核細胞 (PBMC) を分離する。ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS) またはハンクス平衡塩溶液 (HBSS) を用いて血液を 1 : 1 に希釈する。PBMC 層を回収し、DPBS または HBSS で 2 回洗浄し、細胞数 4×10^6 個 / mL で RPMI 完全培地に再懸濁させる。被験化合物を含有する等容量の RPMI 完全培地の入った 48 ウェルの平底滅菌組織培養プレート (マサチューセッツ州ケンブリッジ (Cambridge) のコスター (Costar) またはニュージャージー州リンカーン・パーク (Lincoln Park) のベクトン・ディッキンソン・ラボウェア (Becton Dickinson Labware)) に PBMC 懸濁液を加える。

20

【0277】

化合物の調製

化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に可溶化する。DMSO 濃度が培養ウェルへの添加用の最終濃度 1 % を超えないようにする。化合物については $30 \sim 0.014 \mu$ M の範囲の濃度で試験を行うのが普通である。

30

【0278】

インキュベーション

RPMI 完全培地の入った最初のウェルに被験化合物の溶液を 60μ M で加え、ウェルにて 3 倍希釈を行った。次に、PBMC 懸濁液を等容量ウェルに加え、被験化合物濃度を所望の範囲 ($30 \sim 0.014 \mu$ M) にした。PBMC 懸濁液の最終濃度は細胞数 2×10^6 個 / mL である。プレートを滅菌済みのプラスチック蓋で覆い、静かに混合した後、5 % 二酸化炭素雰囲気中にて 37° で 18 から 24 時間インキュベートする。

【0279】

分離

インキュベーションに続いて、プレートを 1000 rpm ($\sim 200 \times g$) で 10 分間 4° にて遠心処理する。滅菌ポリプロピレンピペットを用いて無細胞培養上清を除去し、滅菌ポリプロピレンチューブに移す。分析時まで試料を -30 から -70° に維持する。試料のインターフェロン () を ELISA で分析し、腫瘍壊死因子 () を ELISA または IGEN アッセイで分析する。

40

【0280】

インターフェロン () および腫瘍壊死因子 () の ELISA による分析

ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック (New Brunswick) の PBL バイオメディカル・ラボラトリーズ (Biomedical Laboratories) から得られるヒューマン・マルチ・スピーシーズ (Human Multi-Spe

50

c i e s) キットを使用し、E L I S A によってインターフェロン () 濃度を求める。結果を p g / m L 単位で表す。

【 0 2 8 1 】

カリフォルニア州カマリロ (C a m a r i l l o) のバイオソース・インターナショナル (B i o s o u r c e I n t e r n a t i o n a l) から入手可能な E L I S A キットを使用し、腫瘍壊死因子 () (T N F) 濃度を求める。あるいは、オリジェン (O r i g e n) ^(R) M - シリーズイムノアッセイで T N F 濃度を求め、メリーランド州ゲイザースバーグ (G a i t h e r s b u r g) の I G E N インターナショナル (I n t e r n a t i o n a l) から得られる I G E N M - 8 アナライザで読むことも可能である。イムノアッセイでは、カリフォルニア州カマリロ (C a m a r i l l o) のバイオソース・インターナショナル (B i o s o u r c e I n t e r n a t i o n a l) から得られるヒト T N F キャプチャー抗体と検出抗体のペアを使用する。結果を p g / m L 単位で表す。

10

【 0 2 8 2 】

インターフェロンを誘導することが明らかになった最小濃度ならびに腫瘍壊死因子を誘導することが明らかになった最小濃度を各化合物ごとに以下の表にあげておく。「*」は被験濃度の範囲内に誘導が認められなかったことを示す。

【 0 2 8 3 】

【表 9】

ヒトの細胞におけるサイトカインの誘導		
実施例番号	最小有効濃度 (μM)	
	インターフェロン	腫瘍壊死因子
1	0.12	0.12
2	0.12	0.37
3	0.04	0.12
4	0.01	0.01
5	0.01	0.04
6	3.33	10
7	3.33	10
8	10	*
9	3.33	3.33
10	1.11	1.11
11	0.01	0.12
12	0.12	10
13	0.12	3.33
14	3.33	10
15	0.04	*
16	0.01	0.04
17	0.01	0.04
18	0.01	0.12
19	0.04	0.37
20	0.04	0.37
21	0.12	0.37
22	0.37	1.11
23	3.33	10
24	0.12	0.37
25	0.37	3.33
26	0.04	0.37
27	3.33	10
28	0.01	0.37
29	0.12	3.33
30	0.37	3.33
31	0.04	0.12
32	0.12	0.12
33	3.33	10
34	0.37	3.33
35	1.11	3.33
36	1.11	1.11
37	0.37	1.11
38	0.37	1.11
39	0.04	0.04
40	0.01	0.01
41	0.37	0.37
42	0.12	0.12

10

20

30

40

【表 10】

ヒトの細胞におけるサイトカインの誘導		
実施例番号	最小有効濃度 (μM)	
	インターフェロン	腫瘍壊死因子
43	0.014	0.37
44	1.11	10
45	0.37	1.11
46	0.12	0.37
47	0.37	3.33
48	0.014	0.12
49	0.37	1.11
50	0.37	1.11
51	0.12	1.11
52	0.37	1.11
53	0.04	0.37
54	0.37	1.11
55	0.12	1.11
56	0.37	0.37
57	1.11	1.11
58	1.11	1.11
59	0.01	0.04
60	0.37	0.37
61	0.04	0.12
62	0.12	0.37
63	0.04	0.04
64	0.12	0.12
65	0.01	0.04
66	0.12	0.12
67	0.01	0.04
68	0.014	0.12
69	1.11	1.11
70	0.01	0.01
71	30	*

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P	33/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
		A 6 1 K	31/506

(74)代理人 100102990

弁理士 小林 良博

(74)代理人 100093665

弁理士 蛭谷 厚志

(72)発明者 ボンク, ジェイソン ディー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 0 3 8, センタービル, ウィロー サークル 2 0 5 8

(72)発明者 デラリア, ジュニア, ジョセフ エフ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 2 9, ウッドベリー, キルバーニー ロード 1 0 4 2 3

(72)発明者 メリル, プライヨン エー.

アメリカ合衆国, ウィスコンシン 5 4 0 2 2, リバー フォールズ, イレブンハンドレッドアンド
ドフィフティーフィフス ストリート ノース 8 2 8 0

(72)発明者 ラドマー, マシュー アール.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 4 2 2, ロビンスデイル, マクネア ドライブ ノース 3 5 2
4

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB06 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02 KK07 LL01

PP03 PP14

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA89 ZA92

ZB07 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB37 ZC02 ZC55