

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-513170
(P2007-513170A)

(43) 公表日 平成19年5月24日(2007.5.24)

(51) Int.C1.	F 1	特マークコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	105C 4C065
C07D 471/14 (2006.01)	C07D 471/04	CSP 4C086
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/14	102
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K 31/437	
A61P 31/12 (2006.01)	A61K 31/4375	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-542750 (P2006-542750)	(71) 出願人	599056437 スリーエム イノベイティブ プロパティ ズ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成16年12月3日 (2004.12.3)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月31日 (2006.7.31)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/040383	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02005/076783	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成17年8月25日 (2005.8.25)		
(31) 優先権主張番号	60/526,772		
(32) 優先日	平成15年12月4日 (2003.12.4)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】スルホン置換イミダゾ環エーテル

(57) 【要約】

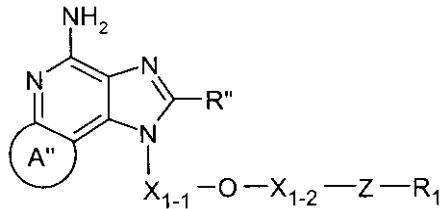
その1位に、スルフィド-、スルフィニル-、またはスルホニル-含有エーテル置換基を有する、イミダゾ環化合物(たとえば、イミダゾキノリン、6,7,8,9-テトラヒドロイミダゾキノリン、イミダゾナフチリジン、および6,7,8,9-テトラヒドロイミダゾナフチリジン)、それらの化合物を含む医薬品組成物、中間体、それらの化合物の製造方法、動物におけるサイトカイン生合成の誘導のため、およびウイルス性および腫瘍性疾患を含めた疾患の治療における、それらの化合物の免疫調節薬としての使用、が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I :

【化 1】



|

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

20

Z は、- S -、- $S(O)$ -、および- $S(O)_2$ - からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール- C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ならびに

30

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール- C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

40

からなる群より選択され；

A'' は、縮合アリール環または N および S からなる群より選択される 1 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール環であるが、ここで前記アリールまたはヘテロアリール環は非置

50

換であるか、もしくは、1個または複数のR基によって置換されているか、または、場合によってはNおよびSからなる群より選択される1個のヘテロ原子を含み、非置換であっても、あるいは1個または複数のR_A基によって置換されていてもよい、飽和縮合5～7員環であり；

それぞれのRは独立して、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

それぞれのR_Aは独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および-N(R₉)₂からなる群より選択され；

R₉は、水素およびアルキルからなる群より選択され；そして

R'は、水素または非妨害置換基である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩。

10

20

30

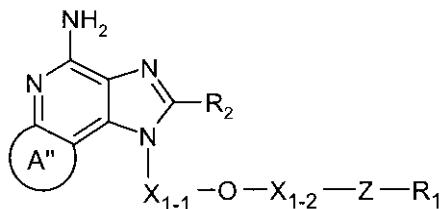
40

50

【請求項2】

以下の式Ia：

【化2】



Ia

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Zは、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

R₁は、以下の：

C₁₋₁₀アルキル、

C₂₋₁₀アルケニル、

C₂₋₁₀アルキニル、

アリール、

アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、

アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、

C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、

C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ならびに

C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀アルキル)アミノから成る群、そしてC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、

からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 アリール、 アリール - C_{1-10} アルキレニル、 アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、 ヘテロアリール、 ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 ヘテロシクリル、 およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ここで、 ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 およびヘテロシクリルは、 炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

A' は、 縮合アリール環または N および S からなる群より選択される 1 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール環であるが、 ここで前記アリールまたはヘテロアリール環は非置換であるか、 もしくは、 1 個または複数の R 基によって置換されているか、 または、 場合によっては N および S からなる群より選択される 1 個のヘテロ原子を含み、 非置換であっても、 あるいは 1 個または複数の R_A 基によって置換されていてもよい、 飽和縮合 5 ~ 7 員環であり；

10

それぞれの R は独立して、 アルキル、 アルコキシ、 ヒドロキシ、 フルオロ、 およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

それぞれの R_A は独立して、 ハロゲン、 ヒドロキシ、 アルキル、 アルケニル、 ハロアルキル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 および - N (R_9)₂ からなる群より選択され；

R_2 は、 以下の：

- R_4 、
- X - R_4 、
- X - Y - R_4 、 および
- X - R_5

20

からなる群より選択され；

X は、 アルキレン、 アルケニレン、 アルキニレン、 アリーレン、 ヘテロアリーレン、 およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、 ここで前記アルキレン、 アルケニレン、 およびアルキニレン基は、 場合によってはアリーレン、 ヘテロアリーレン、 またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、 そして場合によっては 1 個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

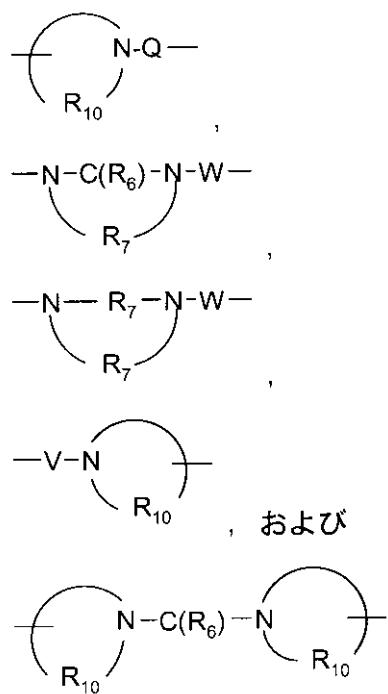
Y は、 以下の：

30

- O -、
- S (O)₀₋₂ -、
- S (O)₂ - N (R_8) -、
- C (R_6) -、
- C (R_6) - O -、
- O - C (R_6) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R_8) - Q -、
- C (R_6) - N (R_8) -、
- O - C (R_6) - N (R_8) -、
- C (R_6) - N (O R_9) -、

40

【化3】



10

20

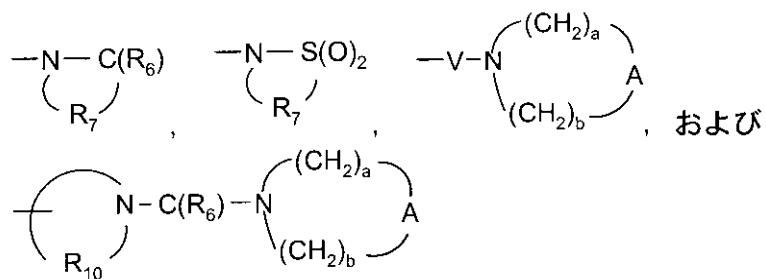
30

からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化4】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、 = O および = S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、 水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R_9 は、 水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 - O - 、 - C (O) - 、 - S (O) ₀₋₂ - 、 - CH ₂ - 、 および - N (R ₄) - からなる群より選択され；

Q は、 単結合、 - C (R ₆) - 、 - C (R ₆) - C (R ₆) - 、 - S (O) ₂ - 、 - C (R ₆) - N (R ₈) - W - 、 - S (O) ₂ - N (R ₈) - 、 - C (R ₆) - O - 、 および - C (R ₆) - N (O R ₉) - からなる群より選択され；

V は、 - C (R ₆) - 、 - O - C (R ₆) - 、 - N (R ₈) - C (R ₆) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され；

W は、 単結合、 - C (O) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され；そして a と b は独立して、 1 ~ 6 の整数であるが、ただし $a + b \leq 7$ である } の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

20

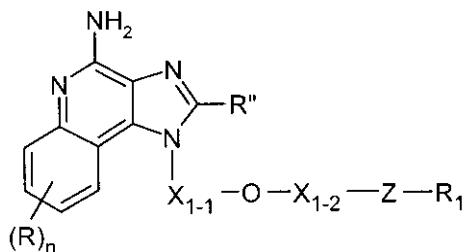
30

40

【請求項3】

以下の式 I I :

【化5】



II

{ 式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、 および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

50

Z は、 -S-、 -S(O)-、 および -S(O)₂- からなる群より選択され；

R_1 は、 以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、 ハロ - C_{1-10} ア

ルキル、 ハロ - C_{1-10} アルコキシ、 ハロゲン、 ニトロ、 ヒドロキシ、 シアノ、 アリール、

アリールオキシ、 ヘテロアリール、 ヘテロアリールオキシ、 ヘテロシクリル、 アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、 そして C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、

からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 アリール、 アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、 ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 ヘテロシクリル、 およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ここで、 ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 および

ヘテロシクリルは、 炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、 アルキル、 アルコキシ、 ヒドロキシ、 フルオロ、 およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり； そして

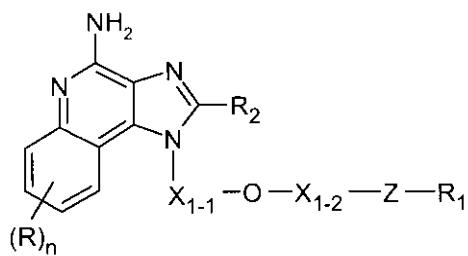
R' は、 水素または非妨害置換基である } の化合物；

または、 その薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

以下の式 II a :

【化 6】



IIa

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、- S -、- $S(O)$ -、および- $S(O)_2$ - からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール- C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール- C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- X - R_4 、

- X - Y - R_4 、および

- X - R_5

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の- O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- O -、

- $S(O)_{0-2}$ -、

- $S(O)_2$ - $N(R_8)$ -、

- $C(R_6)$ -、

10

20

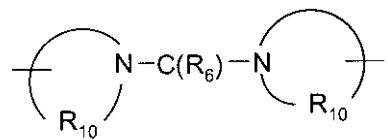
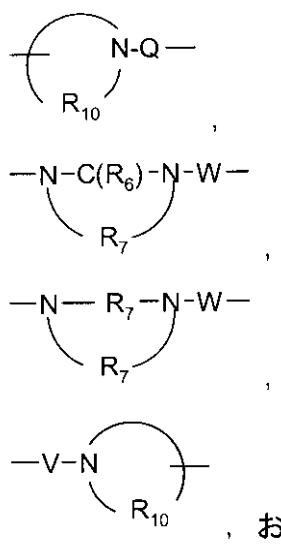
30

40

50

- C (R₆) - O - ,
- O - C (R₆) - ,
- O - C (O) - O - ,
- N (R₈) - Q - ,
- C (R₆) - N (R₈) - ,
- O - C (R₆) - N (R₈) - ,
- C (R₆) - N (O R₉) - ,

【化7】

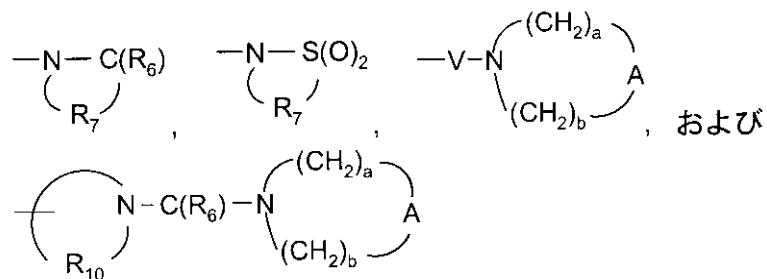


からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化8】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、 = O および = S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、 水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、 水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 - O - 、 - C (O) - 、 - S (O)₀₋₂ - 、 - CH₂ - 、 および - N (R₄) - からなる群より選択され；

Q は、 単結合、 - C (R₆) - 、 - C (R₆) - C (R₆) - 、 - S (O)₂ - 、 - C (R₆) - N (R₈) - W - 、 - S (O)₂ - N (R₈) - 、 - C (R₆) - O - 、 および - C (R₆) - N (O R₉) - からなる群より選択され；

V は、 - C (R₆) - 、 - O - C (R₆) - 、 - N (R₈) - C (R₆) - 、 および - S (O)₂ - からなる群より選択され；

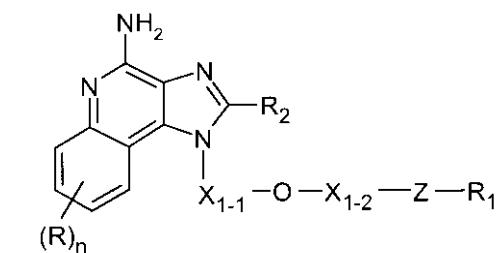
W は、 単結合、 - C (O) - 、 および - S (O)₂ - からなる群より選択され； そして a と b は独立して、 1 ~ 6 の整数であるが、ただし $\text{a} + \text{b} \leq 7$ である } の化合物； または、 その薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

30

以下の式 I I a :

【化9】



40

IIa

{ 式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、 および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、 - S - 、 - S (O) - 、 および - S (O)₂ - からなる群より選択され；

50

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル；ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合しており；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- $X - R_4$ 、

- $X - Y - R_4$ 、および

- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- $S(O)_{0-2}$ -、

- $S(O)_2 - N(R_8) -$ 、

- $C(R_6) -$ 、

- $C(R_6) - O -$ 、

- $O - C(R_6) -$ 、

- $O - C(O) - O -$ 、

- $N(R_8) - Q -$ 、

- $C(R_6) - N(R_8) -$ 、

- $O - C(R_6) - N(R_8) -$ 、

10

20

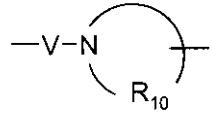
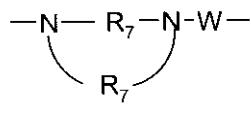
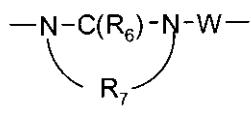
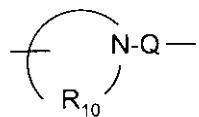
30

40

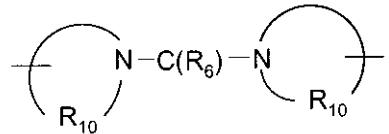
50

- C (R₆) - N (O R₉) - ,

【化 10】



, および



10

20

30

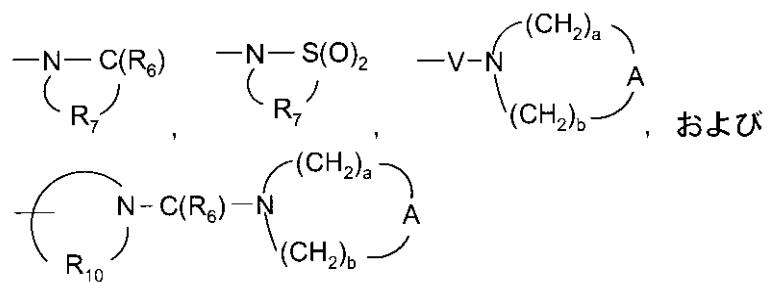
40

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカブト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化11】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

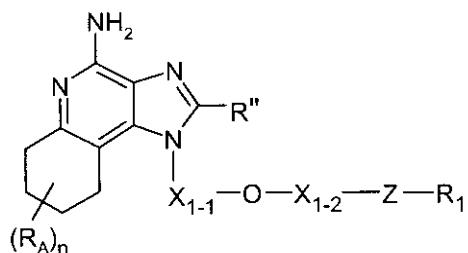
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

【請求項6】

30

以下の式III：

【化12】



40

III

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

50

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオ、および

- $N(R_9)_2$

からなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；そして

R' は、水素または非妨害置換基である} の化合物；

または、その薬学的に許容される塩。

20

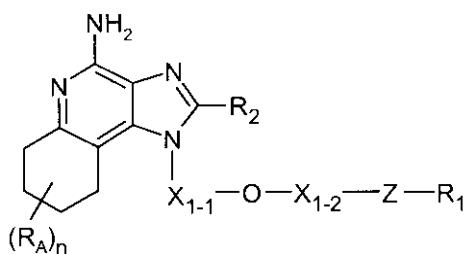
30

40

【請求項 7】

以下の式 I I I a :

【化13】



IIIa

10

{式中、

X₁₋₁ および X₁₋₂ は独立して、C₁₋₁₀ アルキレン、C₄₋₁₀ アルケニレン、および C₄₋₁₀ アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および -S(O)₂- からなる群より選択され；

R₁ は、以下の：

20

C₁₋₁₀ アルキル、

C₂₋₁₀ アルケニル、

C₂₋₁₀ アルキニル、

アリール、

アリール-C₁₋₁₀ アルキレニル、

アリールオキシ-C₁₋₁₀ アルキレニル、

C₁₋₁₀ アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C₁₋₁₀ アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀ アルキレニル、

30

C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C₁₋₁₀ アルキレニル、ならびに

C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀ アルキル、ハロ-C₁₋₁₀ アルキル、ハロ-C₁₋₁₀ アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀ アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀ アルキル)アミノからなる群、そして C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₁₀ アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀ アルキレニル、C₁₋₁₀ アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₁₀ アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀ アルキレニル、C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C₁₋₁₀ アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

40

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

50

アルケニル、
ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
- N (R₉)₂

からなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R₂ は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

10

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 1 個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

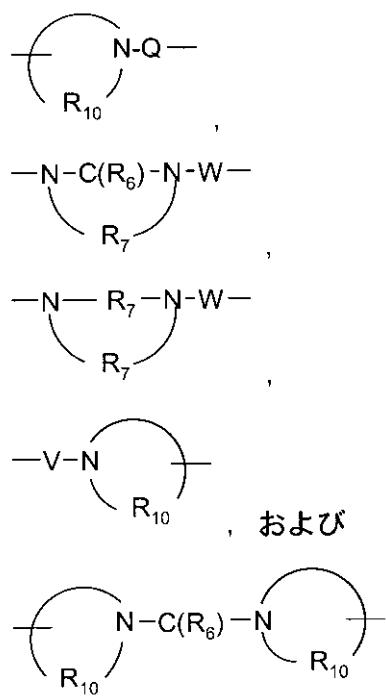
Y は、以下の：

- O - 、
- S (O)₀ - 、
- S (O)₂ - N (R₈) - 、
- C (R₆) - 、
- C (R₆) - O - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- C (R₆) - N (R₈) - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、

20

30

【化14】



10

20

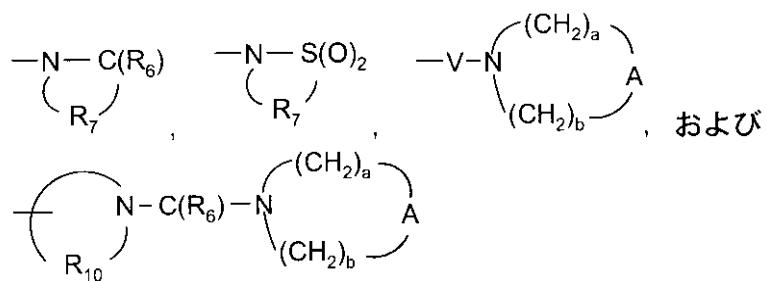
30

からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化15】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

20

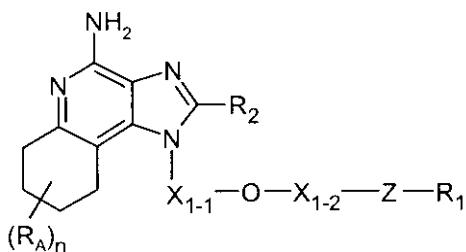
30

40

【請求項8】

以下の式IIIa：

【化16】



IIIa

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

50

Z は、 - S - 、 - S (O) - 、 および - S (O)₂ - からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} ア

ルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、

アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、

からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオ、および

- N (R_9)₂

からなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- X - R_4 、

- X - Y - R_4 、および

- X - R_5

からなる群より選択され；

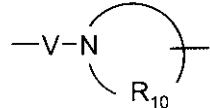
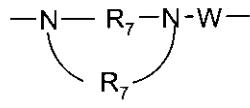
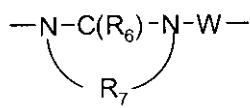
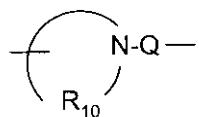
X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

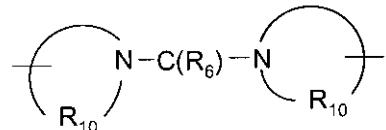
- S (O) ₀₋₂ -、
- S (O) ₂ - N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- C (R₆) - O -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- C (R₆) - N (R₈) -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、

10

【化 17】



、 および



20

30

からなる群より選択され；

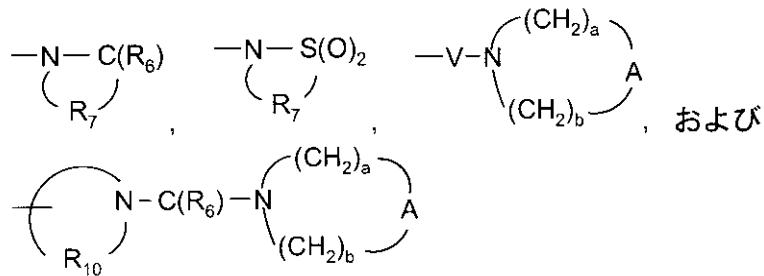
R₄ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

40

50

R_5 は、以下の：

【化18】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

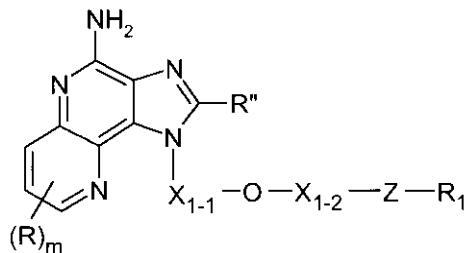
V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

【請求項9】

以下の式IV：

【化19】



40

IV

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレ

50

ンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール- C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール- C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

m は、0 ~ 3 であり；そして

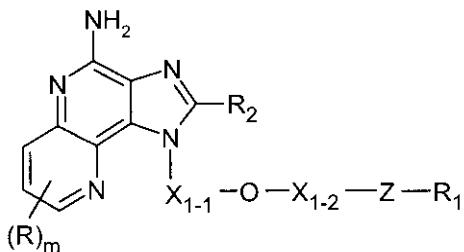
R' は、水素または非妨害置換基である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

以下の式 IVa：

【化 20】



IVa

{ 式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、 および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、 -S-、 -S(O)-、 および -S(O)₂- からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、 ハロ - C_{1-10} アルキル、 ハロ - C_{1-10} アルコキシ、 ハロゲン、 ニトロ、 ヒドロキシ、 シアノ、 アリール、 アリールオキシ、 ヘテロアリール、 ヘテロアリールオキシ、 ヘテロシクリル、 アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、 そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、 からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 アリール、 アリール - C_{1-10} アルキレニル、 アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、 ヘテロアリール、 ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 ヘテロシクリル、 およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ここで、 ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 およびヘテロシクリルは、 炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、 アルキル、 アルコキシ、 ヒドロキシ、 フルオロ、 およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

m は、 0 ~ 3 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- $X - R_4$ 、

- $X - Y - R_4$ 、 および

- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、 アルキレン、 アルケニレン、 アルキニレン、 アリーレン、 ヘテロアリーレン、 およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、 ここで前記アルキレン、 アルケニレン、 およびアルキニレン基は、 場合によってはアリーレン、 ヘテロアリーレン、 またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、 そして場合によっては 1 個または複数の -O- 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- $O -$ 、

- $S(O)_{0-2}-$ 、

- $S(O)_2 - N(R_8) -$ 、

10

20

30

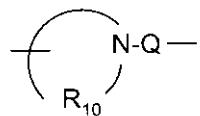
40

50

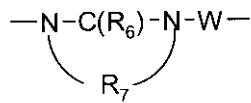
- C (R₆) - 、
- C (R₆) - O - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- C (R₆) - N (R₈) - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、

【化 2 1】

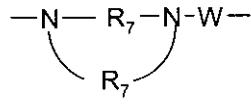
10



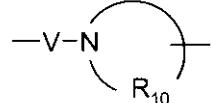
,



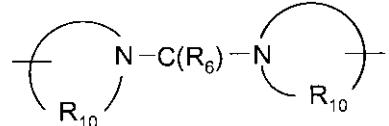
,



,



, および



20

30

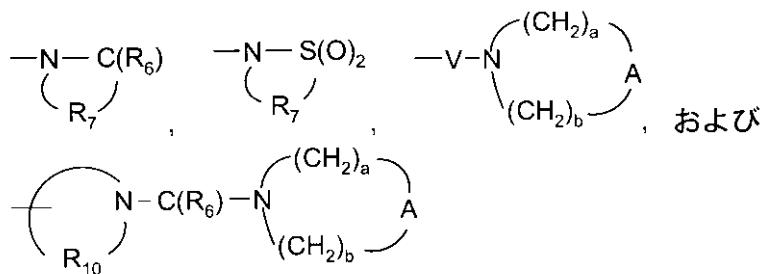
からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

40

【化22】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、 = O および = S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、 水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、 水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 - O - 、 - C (O) - 、 - S (O) ₀₋₂ - 、 - CH ₂ - 、 および - N (R ₄) - からなる群より選択され；

Q は、 単結合、 - C (R ₆) - 、 - C (R ₆) - C (R ₆) - 、 - S (O) ₂ - 、 - C (R ₆) - N (R ₈) - W - 、 - S (O) ₂ - N (R ₈) - 、 - C (R ₆) - O - 、 および - C (R ₆) - N (O R ₉) - からなる群より選択され；

V は、 - C (R ₆) - 、 - O - C (R ₆) - 、 - N (R ₈) - C (R ₆) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され；

W は、 単結合、 - C (O) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され； そして a と b は独立して、 1 ~ 6 の整数であるが、 ただし a + b ≤ 7 である } の化合物； または、 その薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

30

m が 0 である、 請求項 9 または請求項 10 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 2】

n が 0 である、 請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3】

R' が、 水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである、 請求項 1、3、6、9、 請求項 9 に従属する請求項 11、または請求項 3 もしくは請求項 6 に従属する請求項 12、のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4】

R' が、 水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2 - メトキシエチル、またはエトキシメチルである、 請求項 13 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5】

R₂ が、 水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである、 請求項 2、4、5、7、8、10、 請求項 10 に従属する請求項 11、または請求項 4、5、7、もしくは 8 のいずれか 1 項に従属する請求項 12、のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 6】

R₂ が、 水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2 - メトキシエチル、またはエトキシメチルである、 請求項 15 に記載の化合物または塩。

40

50

【請求項 17】

Xが、- (C₂H₅)₁₋₃-である、請求項2、4、5、7、8、10、請求項10に従属する請求項11、または請求項4、5、7、もしくは8のいずれか1項に従属する請求項12、のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 18】

Zが-S(O)₂-である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 19】

Zが-S(O)-である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 20】

Zが-S-である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または塩。 10

【請求項 21】

R₁が、直鎖状もしくは分岐状のC₁₋₄アルキル、アリール、または1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリールであり、ここで前記アルキル、アリール、またはヘテロアリール基は非置換であっても、あるいは1個または複数の置換基により置換されていてもよい、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 22】

R₁が、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、フェニル、-4クロロフェニル、または4-フルオロフェニルである、請求項21に記載の化合物または塩。

【請求項 23】

X₁₋₁およびX₁₋₂が独立して、C₂₋₇アルキレン基から選択される、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物または塩。 20

【請求項 24】

X₁₋₁が、- (C₂H₅)₂₋₄-、-C₂H₅-C(C₂H₅)₂-、または-C₂H₅-サイクリック(C₂H₅)₃₋₆-である、請求項23に記載の化合物または塩。

【請求項 25】

X₁₋₂が、- (C₂H₅)₂-または- (C₂H₅)₃-である、請求項23または請求項24に記載の化合物または塩。

【請求項 26】

薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩の治療有効量を含む、医薬組成物。 30

【請求項 27】

請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩の有効量を動物に投与することを含む、動物においてサイトカイン生合成を誘導する方法。

【請求項 28】

請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩の治療有効量を動物に投与することを含む、ウイルス性疾患の治療を必要とする動物におけるウイルス性疾患の治療方法。

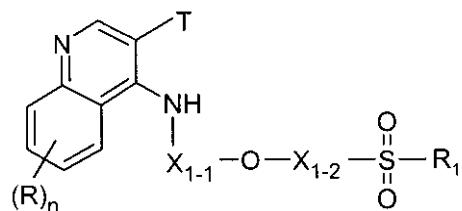
【請求項 29】

請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩の治療有効量を動物に投与することを含む、腫瘍性疾患の治療を必要とする動物における腫瘍性疾患の治療方法。 40

【請求項 30】

以下の式V：

【化23】



V

10

{式中、

Tは、-NH₂または-NO₂であり；X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；R₁は、以下の：C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、

アリール、

アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ならびに

C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀アルキル)アミノからなる群、そしてC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；そして

nは0~4である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩。

【請求項31】

20

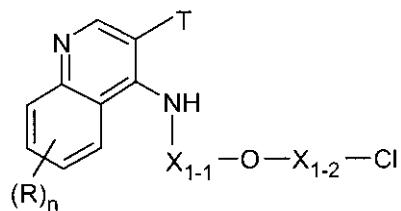
30

40

50

以下の式V I :

【化24】



VI

10

{式中、

Tは、-NH₂または-NO₂であり；

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；そして

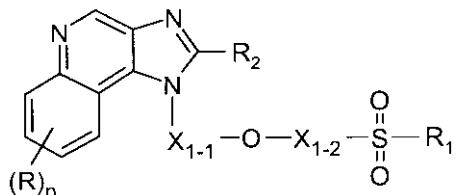
nは0～4である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩。

【請求項32】

以下の式V I I I :

【化25】



VII

30

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R₁は、以下の：

C₁₋₁₀アルキル、

C₂₋₁₀アルケニル、

C₂₋₁₀アルキニル、

アリール、

アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、

アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、

C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

40

50

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、
 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、
 ヘテロシクリル、
 ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0～4であり；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

- O -、
- S(O)₀₋₂ -、
- S(O)₂ - N(R₈) -、
- C(R₆) -、
- C(R₆) - O -、
- O - C(R₆) -、
- O - C(O) - O -、
- N(R₈) - Q -、
- C(R₆) - N(R₈) -、
- O - C(R₆) - N(R₈) -、
- C(R₆) - N(O R₉) -、

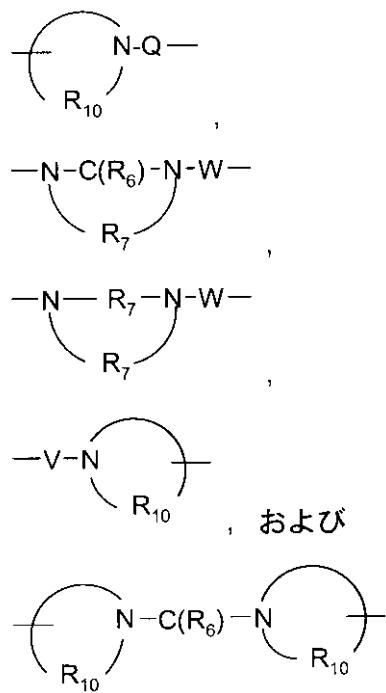
10

20

30

40

【化26】



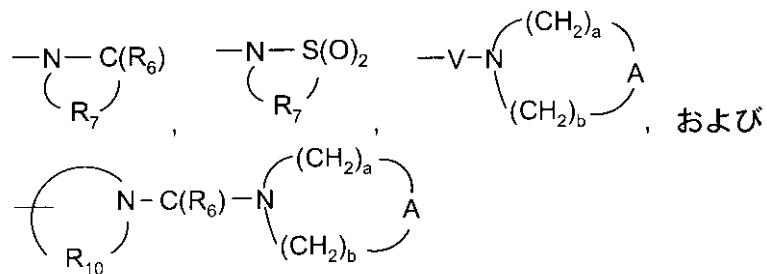
からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

30

【化27】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

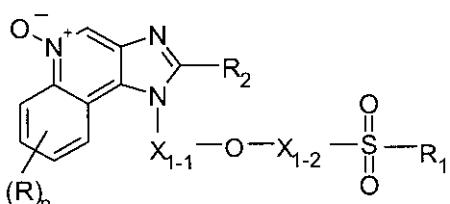
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

【請求項33】

30

以下の式IX：

【化28】



40

IX

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

50

C_{2-10} アルキニル、
 アリール、
 アリール - C_{1-10} アルキレニル、
 アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルアリーレニル、
 ヘテロアリール、
 ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、
 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、
 ヘテロシクリル、
 ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

10

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

20

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0~4であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、
- X - R_4 、
- X - Y - R_4 、および
- X - R_5

30

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

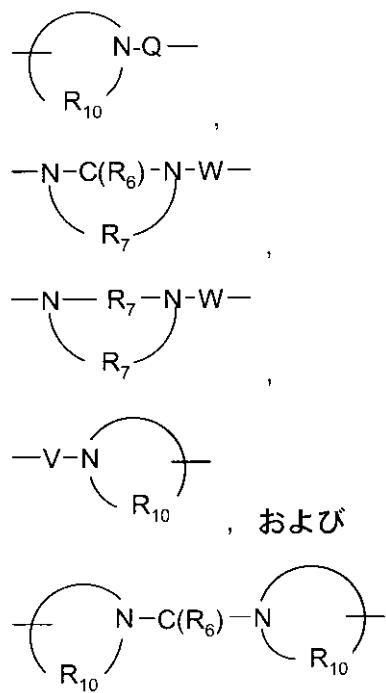
Yは、以下の：

- O -、
- S(O)₀₋₂-、
- S(O)₂-N(R_8)-、
- C(R_6)-、
- C(R_6)-O-、
- O-C(R_6)-、
- O-C(O)-O-、
- N(R_8)-Q-、
- C(R_6)-N(R_8)-、
- O-C(R_6)-N(R_8)-、
- C(R_6)-N(OR₉)-、

40

50

【化29】



10

20

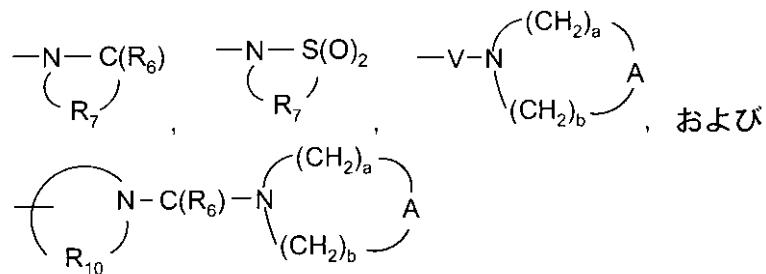
30

からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化30】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、 = O および = S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、 水素、 アルキル、 アルコキシアルキレン、 およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、 水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 - O - 、 - C (O) - 、 - S (O) ₀₋₂ - 、 - CH₂ - 、 および - N (R₄) - からなる群より選択され；

Q は、 単結合、 - C (R₆) - 、 - C (R₆) - C (R₆) - 、 - S (O) ₂ - 、 - C (R₆) - N (R₈) - W - 、 - S (O) ₂ - N (R₈) - 、 - C (R₆) - O - 、 および - C (R₆) - N (OR₉) - からなる群より選択され；

V は、 - C (R₆) - 、 - O - C (R₆) - 、 - N (R₈) - C (R₆) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され；

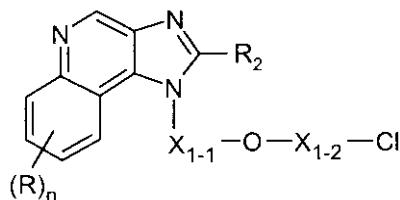
W は、 単結合、 - C (O) - 、 および - S (O) ₂ - からなる群より選択され； そして a と b は独立して、 1 ~ 6 の整数であるが、 ただし $a + b \leq 7$ である } の化合物。

【請求項34】

以下の式 X X I I I a :

30

【化31】



XXIIa

40

{ 式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、 および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、 ここで、 前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R は、 アルキル、 アルコキシ、 ヒドロキシ、 フルオロ、 およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

50

R_2 は、以下の：

- R_4 、
- $X - R_4$ 、
- $X - Y - R_4$ 、および
- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 10 1 個または複数の -O- 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- O -、
- S (O)₀₋₂ -、
- S (O)₂ - N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- C (R₆) - O -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- C (R₆) - N (R₈) -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、

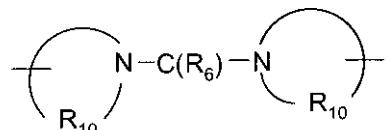
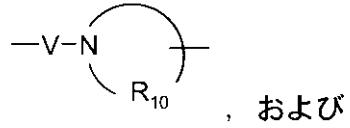
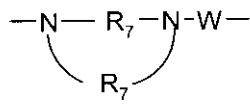
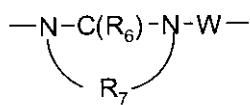
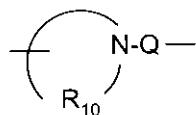
10

20

30

40

【化 3 2】



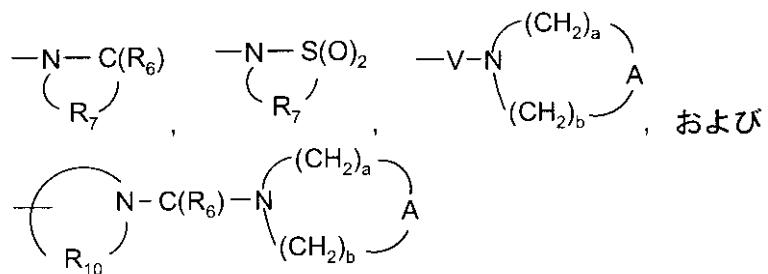
からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキニル、アリールオキシアルキニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールオキシアルキニル、アルキルヘテロアリーレニル、お 50

よりヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化33】



10

20

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、C₂～7アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

30

R_{10} は、C₃～8アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀～2-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

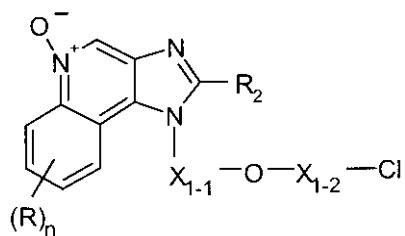
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そして a と **b** は独立して、1～6の整数であるが、ただし $a+b=7$ である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

40

【請求項35】

以下の式X×V：

【化34】



XXV

10

20

30

40

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、
- $X - R_4$ 、
- $X - Y - R_4$ 、 および
- $X - R_5$

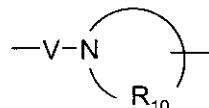
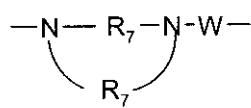
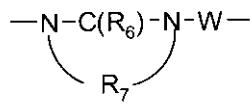
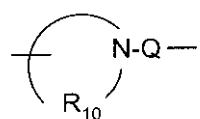
からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 1 個または複数の -O- 基によって分断されていてもよく；

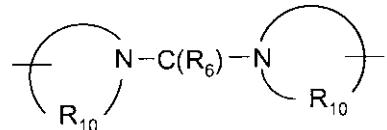
Y は、以下の：

- $O -$ 、
- $S (O)_{0-2} -$ 、
- $S (O)_2 - N (R_8) -$ 、
- $C (R_6) -$ 、
- $C (R_6) - O -$ 、
- $O - C (R_6) -$ 、
- $O - C (O) - O -$ 、
- $N (R_8) - Q -$ 、
- $C (R_6) - N (R_8) -$ 、
- $O - C (R_6) - N (R_8) -$ 、
- $C (R_6) - N (O R_9) -$ 、

【化35】



, および



10

20

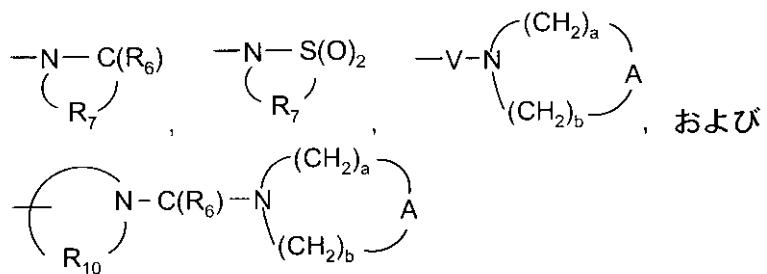
からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

30

 R_5 は、以下の：

【化36】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

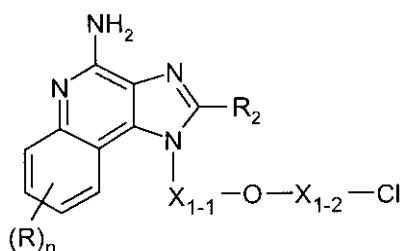
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし a + b ≤ 7 である} の化合物。

【請求項36】

以下の式 XXIVa :

30

【化37】



40

XXIVa

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

50

n は 0 ~ 4 であり ;

R_2 は、以下の：

- R_4 、
- $X - R_4$ 、
- $X - Y - R_4$ 、および
- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 1 個または複数の -O- 基によって分断されていてもよく；

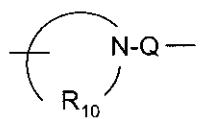
10

Y は、以下の：

- O -、
- S (O) _{0~2} -、
- S (O) ₂ - N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- C (R₆) - O -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- C (R₆) - N (R₈) -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、

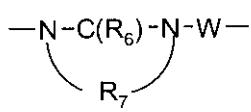
20

【化 3 8】

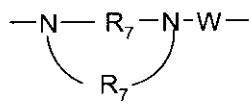


,

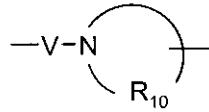
30



,

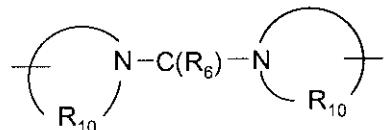


,



, および

40



からなる群より選択され；

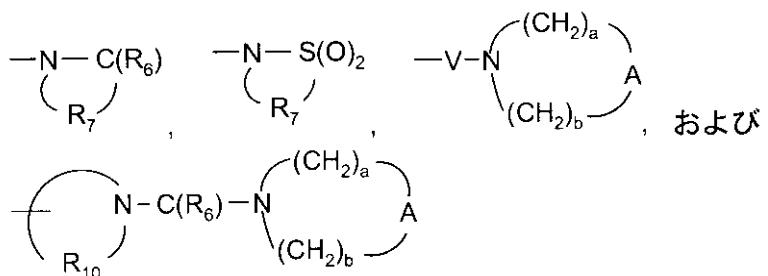
R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキニル、アリールオキシアルキニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールオキシアルキニル、アルキルヘテロアリーレニル、お

50

よりヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化39】



10

20

30

40

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そしてaとbは独立して、1~6の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩。

【請求項37】

R_1 が、直鎖状もしくは分岐状の C_{1-4} アルキル、アリール、または1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリールであり、ここで前記アルキル、アリール、またはヘテロアリール基は非置換であっても、あるいは1個または複数の置換基により置換されていてもよい、請求項30、32または33のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項38】

R_2 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルで

50

ある、請求項 32～36、または請求項 32 もしくは請求項 33 に從属する請求項 37、のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 39】

$X_{1.1}$ および $X_{1.2}$ が独立して、 $C_{2.7}$ アルキレン基から選択される、請求項 30～38 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 40】

n が 0 である、請求項 30～39 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮出願第 60/526,772 号（出願日 2003 年 12 月 4 日）の優先権を主張するものであり、その仮出願を参照により本明細書に引用する。

【0002】

1950 年代に 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン環構造が開発され、抗マラリア剤として使用することが可能と考えられる、1-(6-メトキシ-8-キノリニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが合成された。それに続けて、様々な置換 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成が報告された。たとえば、1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンは、抗痙攣薬および心血管作用薬の候補として合成された。さらに、いくつかの 2-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリンも報告されている。

【0003】

ある種の 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミおよびその 1-置換および 2-置換誘導体は後になって、抗ウイルス薬、気管支拡張薬および免疫調節薬として有用であることが見出された。その後、ある種の置換した 1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン、キノリン-4-アミン、テトラヒドロキノリン-4-アミン、ナフチリジン-4-アミン、およびテトラヒドロナフチリジン-4-アミン化合物、さらにはある種の類似体のチアゾロおよびオキサゾロ化合物が合成されたが、それらは免疫応答調節薬として有用であることが見出され、各種の障害の治療において有用なものとなった。

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

サイトカイン生合成の誘導またはその他の機序により免疫応答を調節する能力を有する化合物に対する関心と必要性は、依然として続いている。

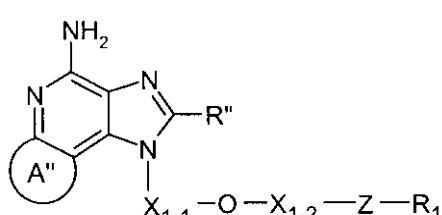
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、動物においてサイトカインの生合成を誘導するのに有用な、新しいタイプの化合物を提供する。そのような化合物は次の式 I のもの：

【化 1】

40

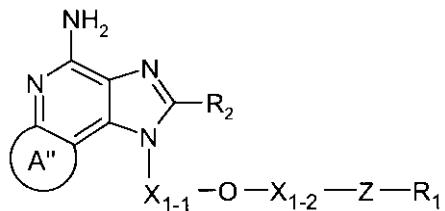


I

50

および、さらに詳しくは、次の式 I a の化合物であるが：

【化 2】



Ia

10

ここで、A''、R''、R₁、R₂、X₁₋₁、X₁₋₂、およびZは後に定義するものである。

【0006】

式 I および I a の化合物は、動物に投与したときに、サイトカインの生合成を誘導（たとえば、少なくとも 1 種のサイトカインの合成を誘導）したり、別な方面で免疫応答を調節したりする機能を有しているために、免疫応答調節薬として有用である。そのようなことから、それらの化合物は、免疫応答におけるそのような変化に応答するウイルス性疾患や腫瘍などのような、各種の病状を治療するのに有用なものとなっている。

20

【0007】

本発明はさらに、式 I または式 I a の化合物の有効量を含む医薬品組成物、および動物に式 I の化合物の有効量を投与することによる、動物におけるサイトカイン生合成を誘導し、動物におけるウイルス感染を治療し、および / または腫瘍性疾患を治療する方法を提供する。

20

【0008】

さらに、式 I および式 I a の化合物、ならびにそれらの化合物を合成するのに有用な中間体を合成する方法も提供する。

30

【0009】

本明細書で使用するとき、不定冠詞の「a」、「a n」、定冠詞の「t h e」、「少なくとも 1 種」、および「1 種または複数」という用語は、相互に言い換え可能として使用される。

【0010】

「含む (c o m p r i s e)」およびその関連語は、それらの用語が本明細書および特許請求項において使用された場合、限定的な意味は有していない。

【0011】

上述の本発明についてのまとめは、本発明の開示された実施態様のそれぞれやすべての実施についての記述を意図したものでない。以下の記述において、実施態様の例を挙げてより具体的に説明する。本明細書のいくつかの場所においては、例を列挙することによってして見本を示しているが、それらの例を種々組み合わせて使用することも可能である。それぞれの場合において、引用したリストは代表的な群を与えているだけのことであって、すべてを網羅したリストと受け取ってはならない。

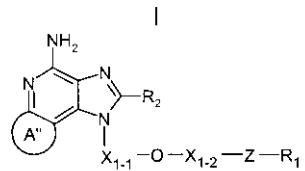
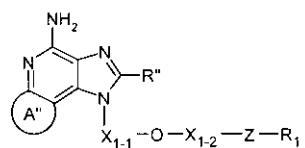
40

【発明を実施するための最良の形態】

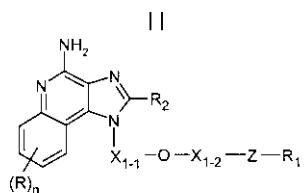
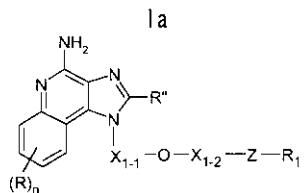
【0012】

本発明は、以下の式 I ~ I V a の化合物、

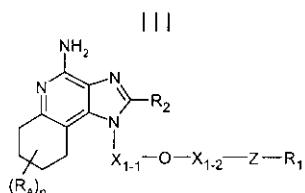
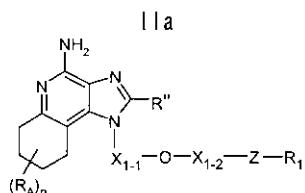
【化3】



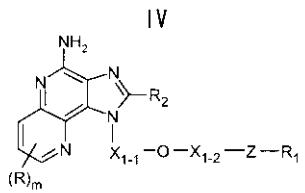
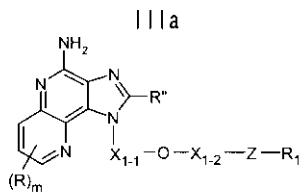
10



20



30

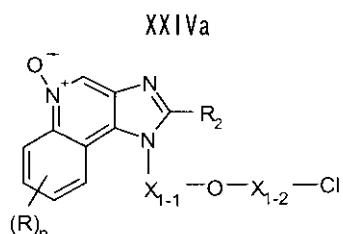
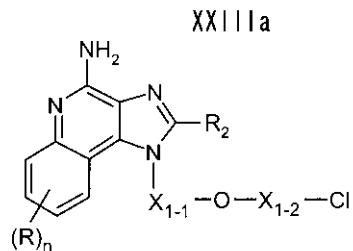
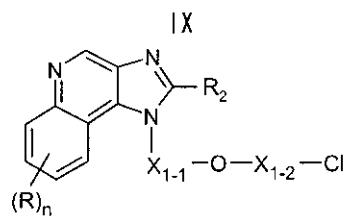
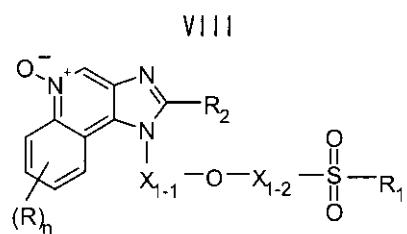
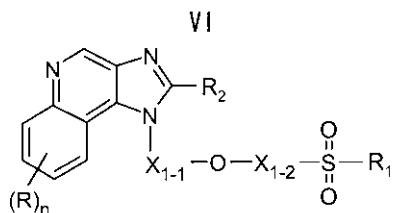
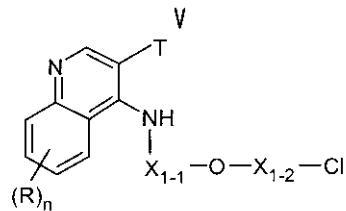
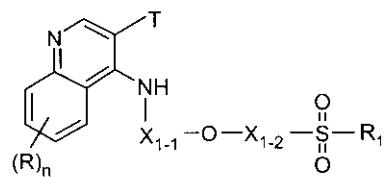


40

IVa

ならびに、以下の式V、VI、VII、IX、XXIIIA、XXIVa、およびXXVの中間体を提供するが、

【化4】



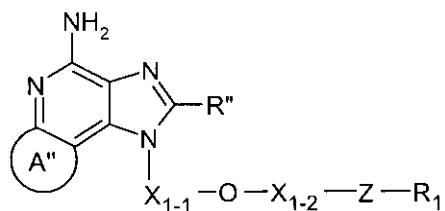
XXV

ここで、A'、R'、R₁、R₂、R、R_A、T、X₁₋₁、X₁₋₂、Z、mおよびnは後に定義するものである。

【0013】

1つの実施態様において、本発明は式I：

【化5】



|

10

{式中、

X_{1-1} および $X_{1,2}$ は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、- S -、- $S(O)$ -、および- $S(O)_2$ - からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール- C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ならびに

20

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール- C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

40

からなる群より選択され；

A' は、縮合アリール環または N および S からなる群より選択される1個のヘテロ原子を含むヘテロアリール環であるが、ここで前記アリールまたはヘテロアリール環は非置換であるか、もしくは、1個または複数の R 基によって置換されているか、または、場合によっては N および S からなる群より選択される1個のヘテロ原子を含み、非置換であっても、あるいは1個または複数の R_A 基によって置換されていてもよい、飽和5～7員縮

50

合環であり；

それぞれの R は独立して、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

それぞれの R_A は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および -N(R₉)₂ からなる群より選択され；

R₉ は、水素およびアルキルからなる群より選択され；そして

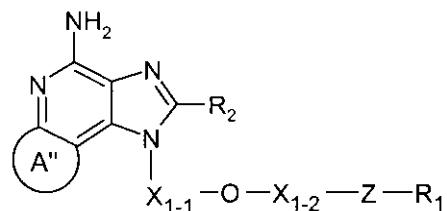
R' は、水素または非妨害置換基である } の化合物；

または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

1つの実施態様において、本発明は式 I a :

【化6】



Ia

10

20

{ 式中、

X₁₋₁ および X₁₋₂ は独立して、C₁₋₁₀ アルキレン、C₄₋₁₀ アルケニレン、および C₄₋₁₀ アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および -S(O)₂- からなる群より選択され；

R₁ は、以下の：

C₁₋₁₀ アルキル、

30

C₂₋₁₀ アルケニル、

C₂₋₁₀ アルキニル、

アリール、

アリール - C₁₋₁₀ アルキレニル、

アリールオキシ - C₁₋₁₀ アルキレニル、

C₁₋₁₀ アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C₁₋₁₀ アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C₁₋₁₀ アルキレニル、

C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリーレニル、

40

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C₁₋₁₀ アルキレニル、ならびに

C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、ヒドロキシ - C₁₋₁₀ アルキル、ハロ - C₁₋₁₀ アルキル、ハロ - C₁₋₁₀ アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀ アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀ アルキル)アミノからなる群、そして C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、アリール、アリール - C₁₋₁₀ アルキレニル、アリールオキシ - C₁₋₁₀ アルキレニル、C₁₋₁₀ アルキルアリーレニル、ヘテロアリ

50

ール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

A'は、縮合アリール環またはNおよびSからなる群より選択される1個のヘテロ原子を含むヘテロアリール環であるが、ここで前記アリールまたはヘテロアリール環は非置換であるか、もしくは、1個または複数のR基によって置換されているか、または、場合によってはNおよびSからなる群より選択される1個のヘテロ原子を含み、非置換であっても、あるいは1個または複数のR_A基によって置換されていてもよい、飽和縮合5~7員環であり；

それぞれのRは独立して、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

それぞれのR_Aは独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および-N(R₉)₂からなる群より選択され；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

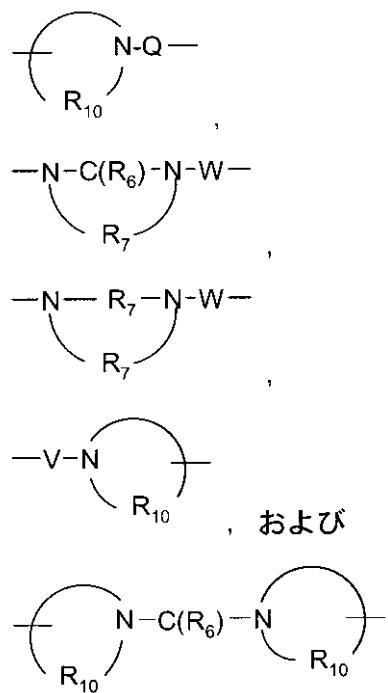
- O -、
- S(O)₀₋₂-、
- S(O)₂-N(R₈)-、
- C(R₆)-、
- C(R₆)-O-、
- O-C(R₆)-、
- O-C(O)-O-、
- N(R₈)-Q-、
- C(R₆)-N(R₈)-、
- O-C(R₆)-N(R₈)-、
- C(R₆)-N(OR₉)-、

10

20

30

【化7】



10

20

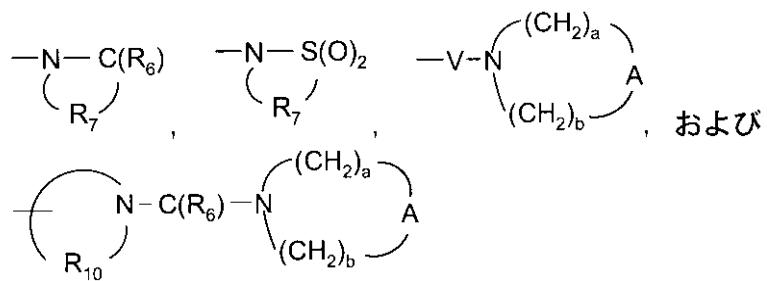
30

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレン、アリールオキシアルキレン、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、ヘテロアリールオキシアルキレン、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレン、アリールオキシアルキレン、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、ヘテロアリールオキシアルキレン、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化8】



10

からなる群より選択され；

R₆は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R₇は、C₂～7アルキレンであり；

R₈は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R₉は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R₁₀は、C₃～8アルキレンであり；

Aは、-O-、-C(O)-、-S(O)₀～2-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Qは、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

Vは、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

Wは、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そしてaとbは独立して、1～6の整数であるが、ただし a+b=7である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

20

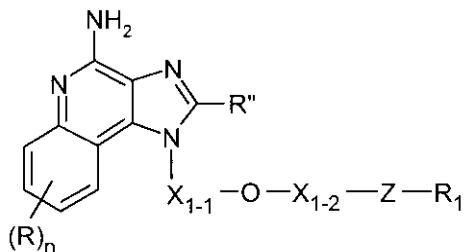
30

40

【0015】

1つの実施態様において、本発明は式II：

【化9】



II

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁～10アルキレン、C₄～10アルケニレン、およびC₄～10アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

50

Z は、 -S-、 -S(O)-、 および -S(O)₂- からなる群より選択され；

R_1 は、 以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、 ハロ - C_{1-10} ア

ルキル、 ハロ - C_{1-10} アルコキシ、 ハロゲン、 ニトロ、 ヒドロキシ、 シアノ、 アリール、

アリールオキシ、 ヘテロアリール、 ヘテロアリールオキシ、 ヘテロシクリル、 アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、 そして C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、

からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 アリール、 アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、 ヘテロアリ

ール、 ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、 ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 ヘテロシクリル、 およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、 ここで、 ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、 および

ヘテロシクリルは、 炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、 アルキル、 アルコキシ、 ヒドロキシ、 フルオロ、 およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり； そして

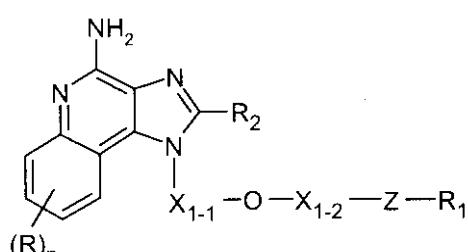
R' は、 水素または非妨害置換基である } の化合物；

または、 その薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

1 つの実施態様において、 本発明は式 II a :

【化10】



IIa

{ 式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、 および C_{4-10}

50

40

10

30

アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Zは、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

R₁は、以下の：

C_{1~10}アルキル、

C_{2~10}アルケニル、

C_{2~10}アルキニル、

アリール、

アリール-C_{1~10}アルキレニル、

アリールオキシ-C_{1~10}アルキレニル、

C_{1~10}アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C_{1~10}アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ-C_{1~10}アルキレニル、

C_{1~10}アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C_{1~10}アルキレニル、ならびに

C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1~10}アルキル、ハロ-C_{1~10}アルキル、ハロ-C_{1~10}アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C_{1~10}アルキルアミノ、ジ(C_{1~10}アルキル)アミノからなる群、そしてC_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{2~10}アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{2~10}アルキニル、アリール、アリール-C_{1~10}アルキレニル、アリールオキシ-C_{1~10}アルキレニル、C_{1~10}アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1~10}アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C_{1~10}アルキレニル、C_{1~10}アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C_{1~10}アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C_{1~10}アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0~4であり；

R₂は、以下の：

-R₄、

-X-R₄、

-X-Y-R₄、および

-X-R₅

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

-O-、

-S(O)_{0~2}-、

-S(O)₂-N(R₈)-、

-C(R₆)-、

-C(R₆)-O-、

10

20

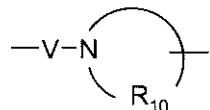
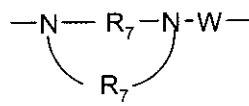
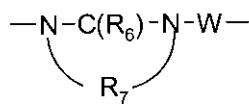
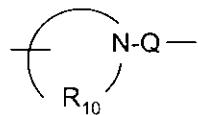
30

40

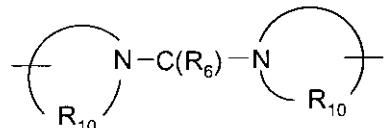
50

- O - C (R₆) - ,
- O - C (O) - O - ,
- N (R₈) - Q - ,
- C (R₆) - N (R₈) - ,
- O - C (R₆) - N (R₈) - ,
- C (R₆) - N (O R₉) - ,

【化 11】



, および



10

20

30

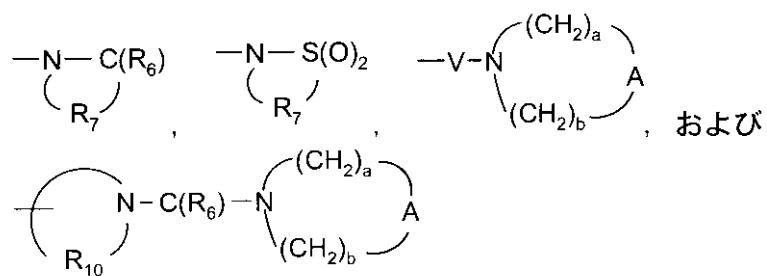
40

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカブト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化12】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

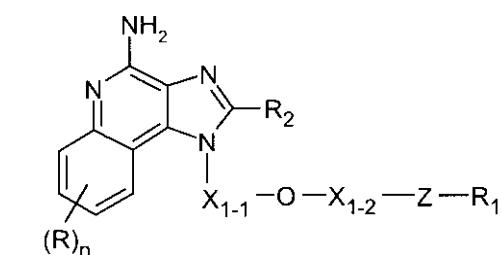
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0017】

30

1つの実施態様において、本発明は式IIa：

【化13】



40

IIa

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

50

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- $X - R_4$ 、

- $X - Y - R_4$ 、および

- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- $S(O)_{0-2}$ -、

- $S(O)_2 - N(R_8) -$ 、

- $C(R_6) -$ 、

- $C(R_6) - O -$ 、

- $O - C(R_6) -$ 、

- $O - C(O) - O -$ 、

- $N(R_8) - Q -$ 、

- $C(R_6) - N(R_8) -$ 、

10

20

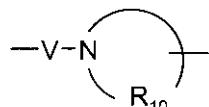
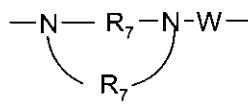
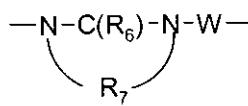
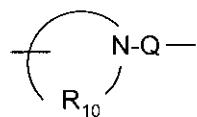
30

40

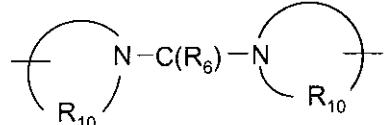
50

- O - C (R₆) - N (R₈) - ,
 - C (R₆) - N (O R₉) - ,

【化14】



および



10

20

30

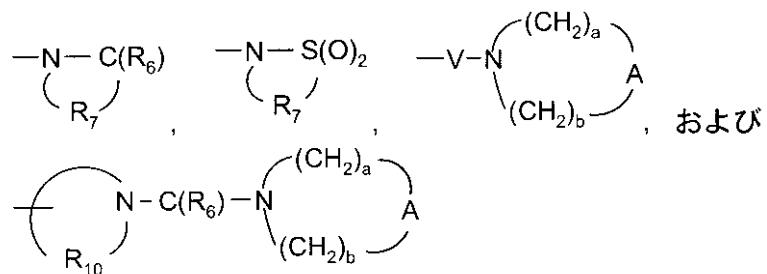
40

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカブト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化15】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

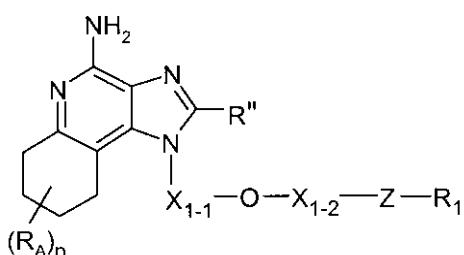
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

30

1つの実施態様において、本発明は式III：

【化16】



40

III

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

50

C_{1-10} アルキル、
 C_{2-10} アルケニル、
 C_{2-10} アルキニル、
アリール、
アリール - C_{1-10} アルキレニル、
アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルアリーレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、
ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、
ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、
ヒドロキシ、
アルキル、
アルケニル、
ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
- $N(R_9)_2$

からなる群より選択され；

n は0～4であり；そして

R' は、水素または非妨害置換基である}の化合物；
または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

1つの実施態様において、本発明は式IIIa：

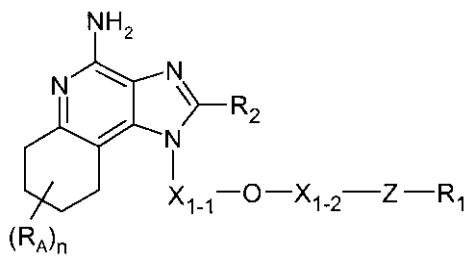
10

20

30

40

【化17】



IIIa

10

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、- S -、- $S(O)$ -、および- $S(O)_2$ - からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール- C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ならびに

20

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルキル、ハロ- C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール- C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル- C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

40

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

50

ハロアルキル、
アルコキシ、
アルキルチオ、および
- N (R₉)₂

からなる群より選択され；

nは0～4であり；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

10

からなる群より選択され；

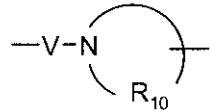
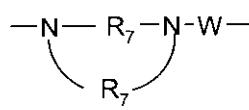
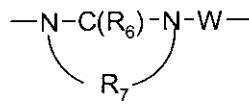
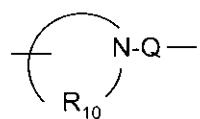
Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

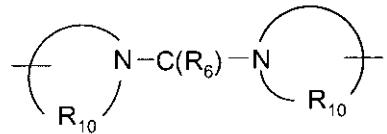
- O - 、
- S (O)₀ - 、
- S (O)₂ - N (R₈) - 、
- C (R₆) - 、
- C (R₆) - O - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- C (R₆) - N (R₈) - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、

20

【化18】



, および



10

20

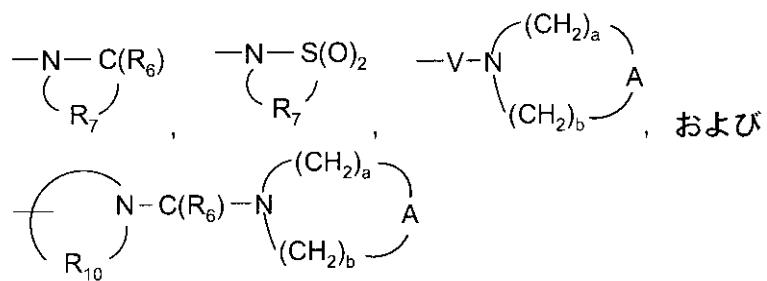
からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

30

 R_5 は、以下の：

【化19】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6の整数であるが、ただし $a+b=7$ である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

20

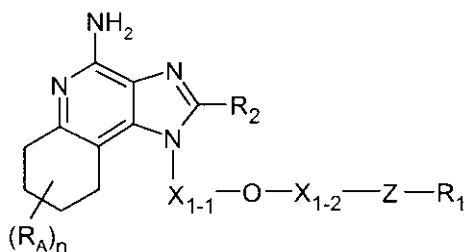
30

40

【0020】

1つの実施態様において、本発明は式IIIa：

【化20】



IIIa

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

50

R_1 は、以下の：

C_{1-10} アルキル、

C_{2-10} アルケニル、

C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、

アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、

C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R_A は、以下の：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオ、および

- $N(R_9)_2$

からなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、

- $X - R_4$ 、

- $X - Y - R_4$ 、および

- $X - R_5$

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

10

20

30

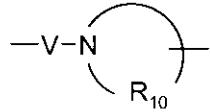
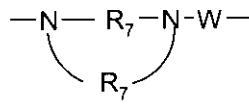
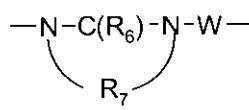
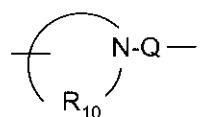
40

50

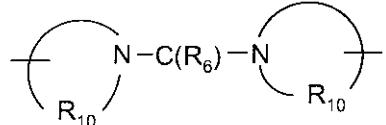
- S (O)₀₋₂ - ,
- S (O)₂ - N (R₈) - ,
- C (R₆) - ,
- C (R₆) - O - ,
- O - C (R₆) - ,
- O - C (O) - O - ,
- N (R₈) - Q - ,
- C (R₆) - N (R₈) - ,
- O - C (R₆) - N (R₈) - ,
- C (R₆) - N (O R₉) - ,

10

【化21】



, および



20

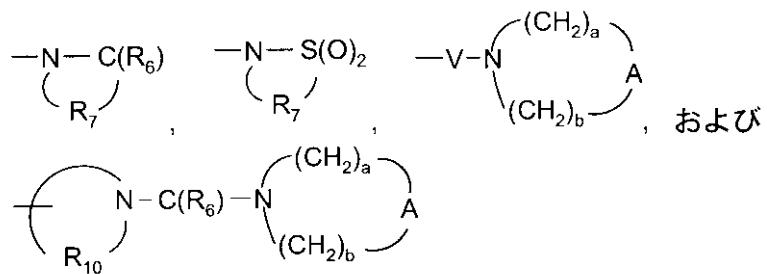
30

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（ジアルキルアミノ）アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化22】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレン、およびアリールアルキレンからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

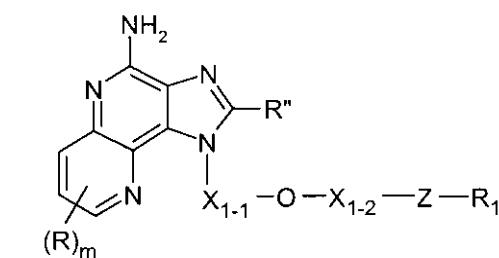
W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0021】

30

1つの実施態様において、本発明は式IVの化合物：

【化23】



40

IV

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Z は、-S-、-S(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

R_1 は、以下の：

50

C_{1-10} アルキル、
 C_{2-10} アルケニル、
 C_{2-10} アルキニル、
アリール、
アリール - C_{1-10} アルキレニル、
アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルアリーレニル、
ヘテロアリール、
ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、
ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、
 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、
ヘテロシクリル、
ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

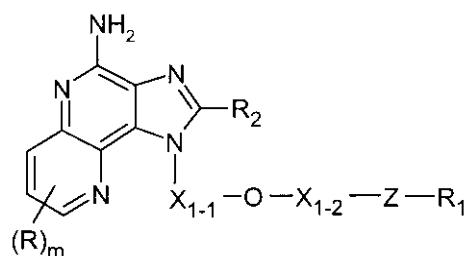
mは、0～3であり；そして

R'は、水素または非妨害置換基である}の化合物；
または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0022】

1つの実施態様において、本発明は式IVa：

【化24】



IVa

{式中

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

10

20

30

40

50

Z は、 - S - 、 - S (O) - 、 および - S (O)₂ - からなる群より選択され；

R₁ は、以下の：

C₁~₁₀アルキル、

C₂~₁₀アルケニル、

C₂~₁₀アルキニル、

アリール、

アリール - C₁~₁₀アルキレニル、

アリールオキシ - C₁~₁₀アルキレニル、

C₁~₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C₁~₁₀アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ - C₁~₁₀アルキレニル、

C₁~₁₀アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C₁~₁₀アルキレニル、ならびに

C₁~₁₀アルキル、C₁~₁₀アルコキシ、ヒドロキシ - C₁~₁₀アルキル、ハロ - C₁~₁₀ア

ルキル、ハロ - C₁~₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、

アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C

1~₁₀アルキルアミノ、ジ (C₁~₁₀アルキル) アミノからなる群、そして C₁~₁₀アルキル、

C₂~₁₀アルケニル、C₂~₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、

からなる群より独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換された、C₁~₁₀アルキル、C₂~₁₀アルケニル、C₂~₁₀アルキニル、アリール、アリール - C₁~₁₀アルキレニル、アリールオキシ - C₁~₁₀アルキレニル、C₁~₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C₁~₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C₁~₁₀アルキレニル、C₁~₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C₁~₁₀アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C₁~₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

m は、0 ~ 3 であり；

R₂ は、以下の：

- R₄、

- X - R₄、

- X - Y - R₄、および

- X - R₅

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 1 個または複数の - O - 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- O - 、

- S (O)_{0~2} - 、

- S (O)₂ - N (R₈) - 、

- C (R₆) - 、

- C (R₆) - O - 、

- O - C (R₆) - 、

- O - C (O) - O - 、

10

20

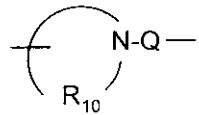
30

40

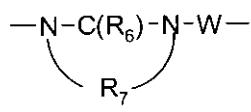
50

- N (R₈) - Q - ,
- C (R₆) - N (R₈) - ,
- O - C (R₆) - N (R₈) - ,
- C (R₆) - N (O R₉) - ,

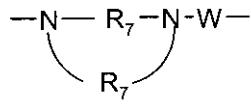
【化 2 5 】



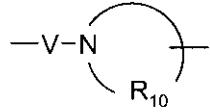
,



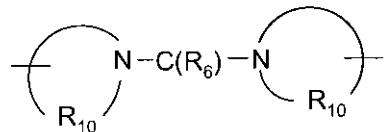
,



,



, および



10

20

からなる群より選択され：

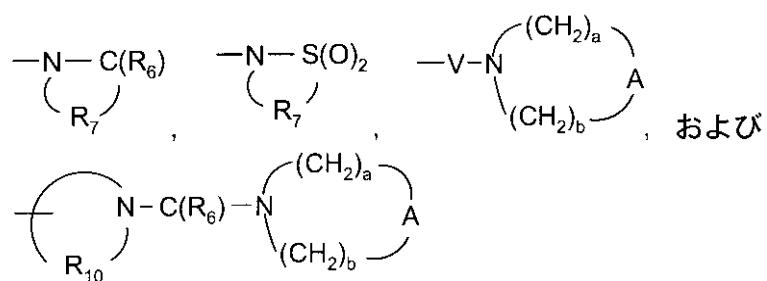
R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

30

40

R₅は、以下の：

【化26】



10

からなる群より選択され；

R₆は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R₇は、C₂～7アルキレンであり；

R₈は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R₉は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R₁₀は、C₃～8アルキレンであり；

Aは、-O-、-C(O)-、-S(O)₀～2-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Qは、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

Vは、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

Wは、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そしてaとbは独立して、1～6の整数であるが、ただし a+b=7である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

20

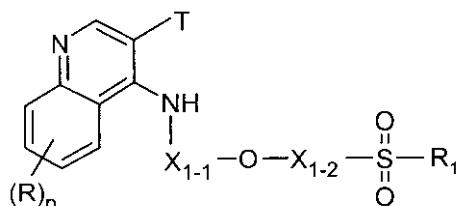
30

40

【0023】

本発明はさらに、たとえば式I-I11aの化合物を調製するのに有用な中間体化合物を提供する。1つの実施態様において、本発明は式V：

【化27】



V

{式中、

Tは、-NH₂または-NO₂であり；

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁～10アルキレン、C₄～10アルケニレン、およびC₄～10アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

50

R₁は、以下の：

C₁~C₁₀アルキル、

C₂~C₁₀アルケニル、

C₂~C₁₀アルキニル、

アリール、

アリール-C₁~C₁₀アルキレニル、

アリールオキシ-C₁~C₁₀アルキレニル、

C₁~C₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C₁~C₁₀アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ-C₁~C₁₀アルキレニル、

C₁~C₁₀アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C₁~C₁₀アルキレニル、ならびに

C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁~C₁₀アルキル、ハロ-C₁~C₁₀アルキル、ハロ-C₁~C₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁~C₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁~C₁₀アルキル)アミノからなる群、そしてC₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリール、アリール-C₁~C₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁~C₁₀アルキレニル、C₁~C₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁~C₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁~C₁₀アルキレニル、C₁~C₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C₁~C₁₀アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C₁~C₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；そして

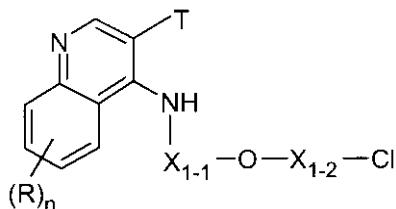
nは0~4である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

1つの実施態様において、本発明は式VI：

【化28】



VI

{式中、

Tは、-NH₂または-NO₂であり；

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁~C₁₀アルキレン、C₄~C₁₀アルケニレン、およびC₄~C₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレ

10

20

30

40

50

ンの末端炭素原子は四面体であり；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；そして

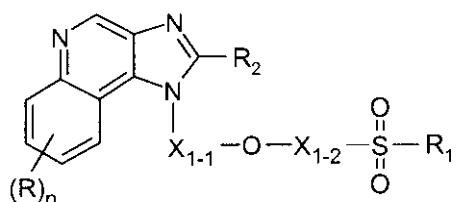
nは0～4である}の化合物；

または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0025】

1つの実施態様において、本発明は式VIII：

【化29】



VIII

10

20

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R₁は、以下のものからなる群より選択され：

C₁₋₁₀アルキル、

C₂₋₁₀アルケニル、

C₂₋₁₀アルキニル、

アリール、

アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、

アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、

C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、

ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、

C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ならびに

30

C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀アルキル)アミノからなる群、そしてC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している、

40

50

からなる群より選択され；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0～4であり；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

からなる群より選択され；

10

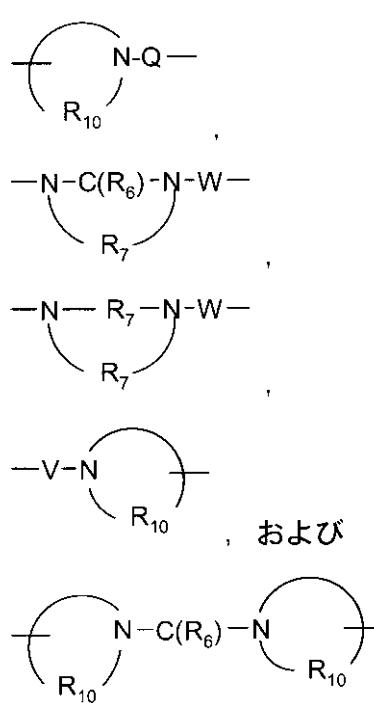
Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

- O -、
- S (O)₀₋₂ -、
- S (O)₂ - N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- C (R₆) - O -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- C (R₆) - N (R₈) -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、

20

【化30】



30

40

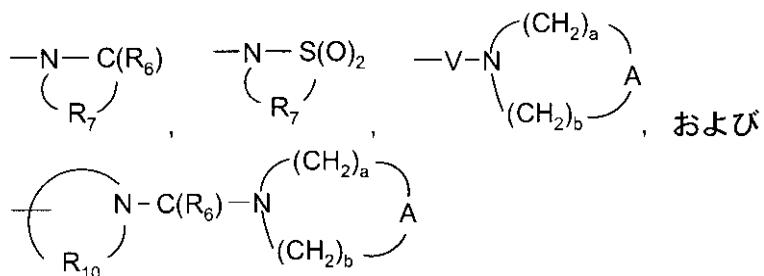
50

からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化31】



10

20

30

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、C₂~7アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、C₃~8アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)_{0~2}-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

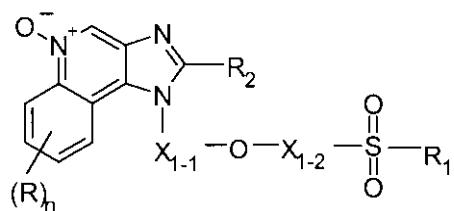
V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そしてaとbは独立して、1~6の整数であるが、ただし a+b ≤ 7である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0026】

1つの実施態様において、本発明は式IX：

【化32】



IX

10

{式中、

X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{4-10} アルケニレン、および C_{4-10} アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

R₁ は、以下の： C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、

アリール、

アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、

ヘテロアリール、

ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、

ヘテロシクリル、

ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ならびに

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルキル、ハロ - C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ(C_{1-10} アルキル)アミノからなる群、そして C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、アリール - C_{1-10} アルキレニル、アリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキレニル、ヘテロアリールオキシ - C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル - C_{1-10} アルキレニル、ここで、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介して Z に結合している、

からなる群より選択され；

R は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

n は 0 ~ 4 であり；

R₂ は、以下の：- R₄、- X - R₄、

20

30

40

50

- X - Y - R₄、および
- X - R₅

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

- O - 、
- S (O)₀₋₂ - 、
- S (O)₂ - N (R₈) - 、
- C (R₆) - 、
- C (R₆) - O - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- C (R₆) - N (R₈) - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、

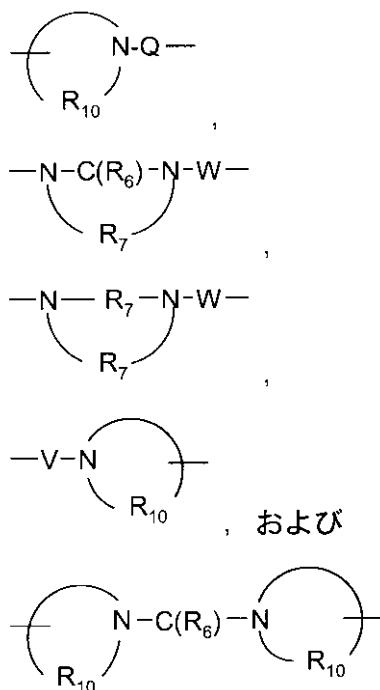
10

20

30

40

【化33】



からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても

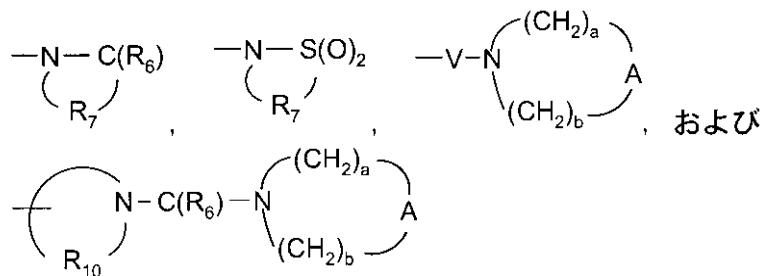
50

、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化34】

10



20

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である}の化合物を提供する。

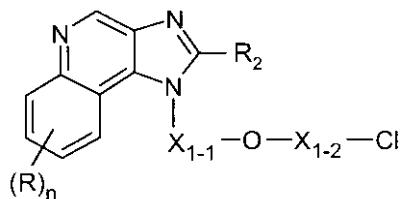
30

【0027】

1つの実施態様において、本発明は式XXIIIa：

40

【化35】



XXIIIA

10

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0～4であり；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

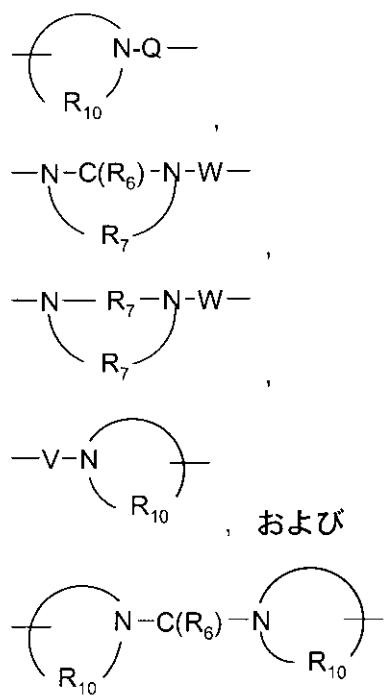
- O - 、
- S (O)₀₋₂ - 、
- S (O)₂ - N (R₈) - 、
- C (R₆) - 、
- C (R₆) - O - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- C (R₆) - N (R₈) - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (OR₉) - 、

20

30

40

【化36】



10

20

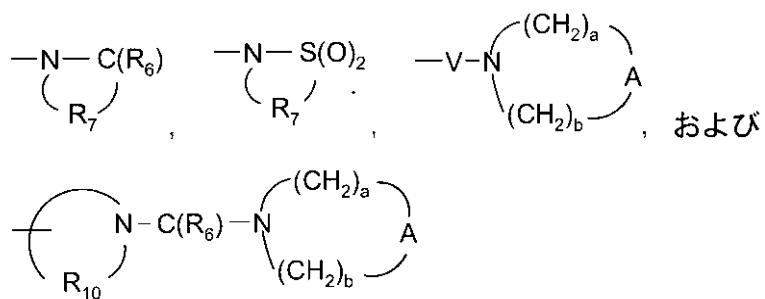
30

からなる群より選択され；

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R₅は、以下の：

【化37】



10

からなる群より選択され；

R₆は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R₇は、C₂～7アルキレンであり；

R₈は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R₉は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R₁₀は、C₃～8アルキレンであり；

Aは、-O-、-C(O)-、-S(O)₀～2-、-CH₂-、および-N(R₄)-からなる群より選択され；

Qは、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択され；

Vは、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；

Wは、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択され；そしてaとbは独立して、1～6の整数であるが、ただし a+b=7である}の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

20

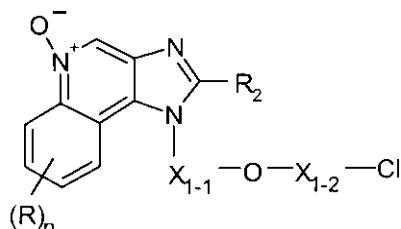
30

40

【0028】

1つの実施態様において、本発明は式XXV：

【化38】



XXV

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁～10アルキレン、C₄～10アルケニレン、およびC₄～10アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルから

50

なる群より選択され；

R_2 は 0 ~ 4 であり；

R_2 は、以下の：

- R_4 、
- $X - R_4$ 、
- $X - Y - R_4$ 、および
- $X - R_5$

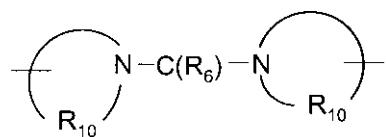
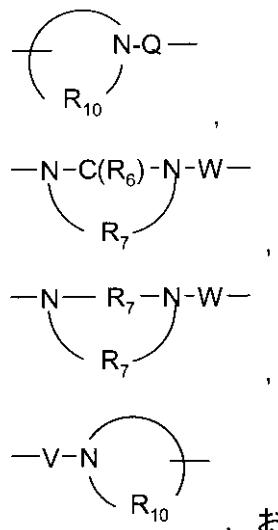
からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては 1 個または複数の -O- 基によって分断されていてもよく；

Y は、以下の：

- O -、
- S (O)02 -、
- S (O)2 - N (R8) -、
- C (R6) -、
- C (R6) - O -、
- O - C (R6) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R8) - Q -、
- C (R6) - N (R8) -、
- O - C (R6) - N (R8) -、
- C (R6) - N (OR9) -、

【化 3 9】



からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキニル、アリールオキシアルキニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリ-

10

20

30

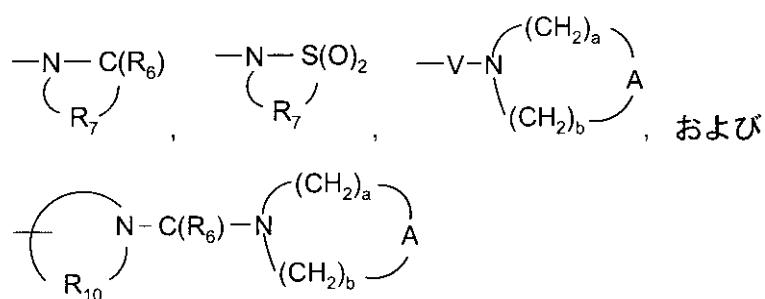
40

50

ルアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化40】



10

20

30

40

からなる群より選択され；

R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

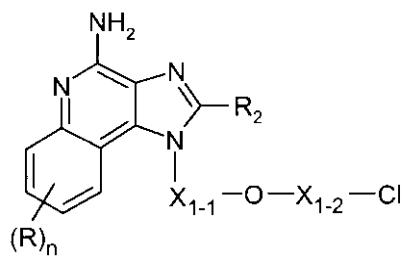
V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である}の化合物を提供する。

【0029】

1つの実施態様において、本発明は式XXIVa：

【化41】



XXIVa

10

20

30

40

{式中、

X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₁₋₁₀アルキレン、C₄₋₁₀アルケニレン、およびC₄₋₁₀アルキニレンからなる群より選択されるが、ここで、そのアルケニレンおよびアルキニレンの末端炭素原子は四面体であり；

Rは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；

nは0～4であり；

R₂は、以下の：

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、および
- X - R₅

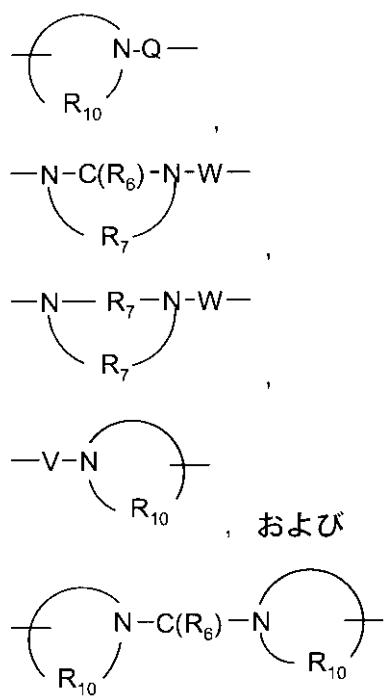
からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよく；

Yは、以下の：

- O -、
- S (O)₀₋₂-、
- S (O)₂-N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- C (R₆) - O -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- C (R₆) - N (R₈) -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、

【化42】



10

20

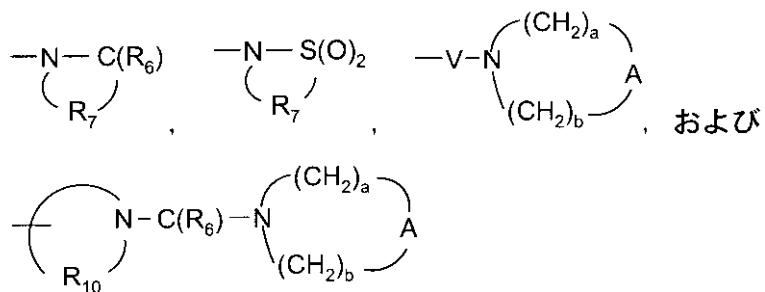
30

からなる群より選択され；

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

R_5 は、以下の：

【化43】



10

からなる群より選択され；

R_6 は、=O および=S からなる群より選択され；

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり；

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択され；

R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)0-2-、-CH2-、および-N(R4)-からなる群より選択され；

Q は、単結合、-C(R6)-、-C(R6)-C(R6)-、-S(O)2-、-C(R6)-N(R8)-W-、-S(O)2-N(R8)-、-C(R6)-O-、および-C(R6)-N(OR9)-からなる群より選択され；

V は、-C(R6)-、-O-C(R6)-、-N(R8)-C(R6)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；

W は、単結合、-C(O)-、および-S(O)2-からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1~6 の整数であるが、ただし $a+b \leq 7$ である} の化合物；または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【0030】

本明細書においては、「非妨害」という用語は、非妨害置換基を含む、1種または複数のサイトカインの合成を調節するための化合物または塩の性能が、その非妨害置換基によって破壊されることがない、ということを意味する。ある種の実施態様において、 R'' は、水素または非妨害置換基である。非妨害 R'' 基の実例としては、先に R_2 として記載しているようなものが挙げられる。

【0031】

本明細書で使用する場合、四面体である炭素原子とは、4個の原子と結合し、その四つの結合がそれぞれ単結合であるような炭素原子である。

【0032】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」および接頭辞の「al k -」は、直鎖基と分枝鎖基の両方を含み、そして、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、さらにはそれらの組合せも含む。特に断らない限り、それらの基には1~20個の炭素原子を含むが、アルケニル基では2~20個の炭素原子を含み、アルキニル基でも2~20個の炭素原子を含む。幾つかの実施態様において、それらの基には、合計して10個までの炭素原子、8個までの炭素原子、6個までの炭素原子、または4個までの炭素原子を含む。環状基は単環式であってもよいし、多環式であってもよいが、3~10個の炭素原子を含んでいるのが好ましい。環状基を例示すれば、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、アダマンチル、ならびに置換および非置換のボルニル、ノルボルニル、およびノルボルネニルなどが挙げられる。

30

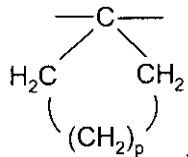
40

50

【0033】

「-cyclic (CH₂)₃₋₆-」という用語は、3~6個の炭素原子のシクロアルキル基の2価の形態をあらわす。一つの実施態様において、「-cyclic (CH₂)₃₋₆-」は、次式のものであり、

【化44】



10

ここでpは0~3の整数である。

【0034】

特に断らない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」という用語は、先に定義された「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」基の2価の形である。「アルキレニル」、「アルケニレニル」、および「アルキニレニル」という用語はそれぞれ、「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」が置換された場合に用いられる。たとえば、アリールアルキレニル基には、アリール基がついたアルキレン残基が含まれる。

20

【0035】

「ハロアルキル」という用語には、ペルフルオロ化された基も含めて、1個または複数のハロゲン原子で置換された基が含まれる。これは、接頭辞「ハロ-」を含むその他の基の場合にもあてはまる。好適なハロアルキル基の例としては、クロロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

30

【0036】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語には、炭素環式芳香族環および環状システムが含まれる。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびインデニルなどが挙げられる。

30

【0037】

特に断らない限り、「ヘテロ原子」という用語は、O、S、またはNを指す。

【0038】

「ヘテロアリール」という用語には、少なくとも1個の環ヘテロ原子（たとえば、O、S、N）を含む、芳香族環および環状システムが含まれる。ヘテロアリール基として好適なものを挙げると、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ブリニル、キナゾリニル、ピラジニル、1-オキシドピリジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、などがある。

40

【0039】

「ヘテロシクリル」という用語には、少なくとも1個の環ヘテロ原子（たとえば、O、S、N）を含む非芳香族環または環状システムを含み、そして、上記のヘテロアリール基を完全に飽和させたものおよび部分的に不飽和のある誘導体はすべて含む。ヘテロシクリック基の例としては、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、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ホモピペリジニル（アゼパニル）、ホモピペラジニル（ジアゼパニル）、1,3-ジオキソラニル、アジリジニル、ジヒドロ

50

イソキノリン - (1 H) - イル、オクタヒドロイソキノリン - (1 H) - イル、ジヒドロキノリン - (2 H) - イル、オクタヒドロキノリン - (2 H) - イル、ジヒドロ - 1 H - イミダゾリルなどが挙げられる。「ヘテロシクリル」が窒素原子を含む場合には、ヘテロシクリル基の結合位置は、窒素原子であってもよい。

【0040】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」という用語は、先に定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の2価の形である。「アリーレニル」、「ヘテロアリーレニル」、および「ヘテロシクリレニル」という用語はそれぞれ、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」が置換された場合に用いられる。たとえば、アルキルアリーレニル基には、アルキル基がついた「アリーレン」残基が含まれる。
10

【0041】

「縮合アリール環」という用語には、縮合炭素芳香族環または環構造が含まれる。縮合アリール環の例としては、ベンゾ、ナフト、フルオレノおよびインデノなどが挙げられる。ある種の実施態様において、縮合アリール環は、ベンゾである。

【0042】

「縮合ヘテロアリール環」という用語には、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含む、5員または6員の芳香環の縮合した形態が含まれる。ある種の実施態様において、縮合ヘテロアリール環は、ピリドまたはチエノである。ある種の実施態様において、縮合ヘテロアリール環は、ピリドである。それらの実施態様のあるものにおいては、ピリド環が次式のものであって、
20

【化45】



ここで、強調線で画かれた結合が、環が縮合される位置を示している。
30

【0043】

「飽和縮合5～7員環」という用語には、環が縮合される結合を除いては、完全に飽和である環が含まれる。ある種の実施態様において、その環は、シクロヘキセン環である。1個のヘテロ原子(NまたはS)が存在するようなある種の実施態様において、その環は、テトラヒドロピリドまたはジヒドロチエノである。ある種の実施態様において、その環はテトラヒドロピリドである。それらの実施態様のあるものにおいては、その環が次式のものであって、

【化46】



ここで、強調線で画かれた結合が、環が縮合される位置を示している。

【0044】

本明細書のいずれかの式において、1個の基(または置換基または変動基)が2回以上現れる場合には、それぞれの基(または置換基または変動基)は、明記されているかどうかに問わらず、独立して選択される。たとえば、式-N(R₉)₂の場合、それぞれのR₉
50

基は独立して選択される。別な例において、-N(R₈)-C(R₆)-N(R₈)-が存在する場合には、それぞれのR₈基は独立して選択される。

【0045】

本発明には、本明細書に記載の化合物が包含され、それらは薬学的に許容されるいかななる形態であってもよく、それには、異性体（たとえば、ジアステレオマーおよび鏡像異性体）、塩、溶媒和化合物、多形、などが含まれる。具体的には、ある化合物が光学的に活性であるならば、本発明には、具体的にはその化合物の各鏡像異性体、さらにはその鏡像異性体のラセミ混合物が含まれる。「化合物」という用語には、明記されているかどうかには関わらず（「塩」と明記されていることが多いが）、そのような形態のいずれかまたはすべてが含まれる、ということは理解されたい。

10

【0046】

本明細書に現れるいずれの化合物においても、その実施態様のいずれかにおける以下の変数（たとえば、A'、R'、R₁、R₂、R、R_A、X₁₋₁、X₁₋₂、Z、Q、T、m、およびnなど）のいずれか一つを、それらの実施態様のいずれかにおける1種または複数の他の変数と組合せたり、本明細書に記述する式のいずれか一つに関連させたりすることが可能であるが、これは、当業者のよく理解するところである。そのようにして得られる変動基の組合せはすべて、本発明の実施態様である。

【0047】

いくつかの実施態様において、A'は、縮合アリール環またはNおよびSからなる群より選択される1個のヘテロ原子を含むヘテロアリール環であり、ここでそのアリールまたはヘテロアリール環は非置換であるか、または1個もしくは複数のR基により置換されているか、または場合によってはNおよびSからなる群より選択される1個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、または1個もしくは複数のR_A基により置換された、飽和5～7員縮合環である。

20

【0048】

いくつかの実施態様において、A'は、非置換であるか、または1個または複数のR基により置換された、縮合アリール環である。いくつかの実施態様において、その縮合アリール環は、非置換である。

【0049】

いくつかの実施態様において、A'は、NおよびSからなる群より選択された1個のヘテロ原子を含み、非置換であるかまたは1個または複数のR基により置換された縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施態様において、その縮合ヘテロアリール環は、非置換である。

30

【0050】

いくつかの実施態様において、A'は、非置換であるか、1個または複数のR_A基で置換された飽和縮合5～7員環である。いくつかの実施態様において、その5～7員環は、非置換である。

40

【0051】

いくつかの実施態様において、A'は、NおよびSからなる群より選択された1個のヘテロ原子を含み、非置換であるかまたは1個または複数のR_A基により置換された飽和縮合5～7員ヘテロアリール環である。いくつかの実施態様において、その1個のヘテロ原子を含む飽和5～7員環は、非置換である。

【0052】

いくつかの実施態様において、それぞれのRは独立して、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される。

【0053】

いくつかの実施態様において、それぞれのR_Aは独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および-N(R₉)₂からなる群より選択される。

【0054】

50

いくつかの実施態様において、R₁は、以下のものからなる群より選択される：C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル、ならびにC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀アルキル)アミノからなる群、そしてC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基によって置換された、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₁₀アルキレニル、アリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキレニル、ヘテロアリールオキシ-C₁₋₁₀アルキレニル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキレニル；ここで、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している。

【0055】

いくつかの実施態様において、R₁は、直鎖状もしくは分岐状のC₁₋₄アルキル、アリール、または1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アリール、またはヘテロアリール基は、非置換であってもよいし、あるいは、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルキル、ハロ-C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、C₁₋₁₀アルキルアミノ、ジ(C₁₋₁₀アルキル)アミノからなる群、そしてC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、およびヘテロシクリルの場合にはさらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；ここで、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルは、炭素原子を介してZに結合している。

【0056】

いくつかの実施態様において、R₁は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、フェニル、4-クロロフェニル、または4-フルオロフェニルである。

【0057】

いくつかの実施態様において、R₁は、メチル、エチル、2-プロピル、2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、またはフェニルである。

【0058】

いくつかの実施態様において、R₁は、水素または非妨害置換基である。

【0059】

いくつかの実施態様において、R₁は、-R₄、-X-R₄、-X-Y-R₄、および-X-R₅からなる群より選択される。

【0060】

いくつかの実施態様において、R₁は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである。

【0061】

いくつかの実施態様において、R₁は、水素、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキレニル、またはC₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキレニルである。

【0062】

いくつかの実施態様において、R₁は、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである。

10

20

30

40

50

【0063】

いくつかの実施態様において、R'は、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキレニル、またはC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキレニルである。

【0064】

いくつかの実施態様において、R'は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2-メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

【0065】

いくつかの実施態様において、R'は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

10

【0066】

いくつかの実施態様において、R₂は、-R₄、-X-R₄、-X-Y-R₄、および-X-R₅からなる群より選択される。

【0067】

いくつかの実施態様において、R₂は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである。

【0068】

いくつかの実施態様において、R₂は、水素、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキレニル、またはC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキレニルである。

20

【0069】

いくつかの実施態様において、R₂は、アルキル、またはアルコキシアルキレニルである。

【0070】

いくつかの実施態様において、R₂は、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキレニル、またはC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキレニルである。

【0071】

いくつかの実施態様において、R₂は、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキレニルである。

【0072】

いくつかの実施態様において、R₂は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2-メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

30

【0073】

いくつかの実施態様において、R₂は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

【0074】

いくつかの実施態様において、X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₂₋₇アルキレン基から選択される。

【0075】

いくつかの実施態様において、X₁₋₁およびX₁₋₂は独立して、C₂₋₄アルキレン基から選択される。

40

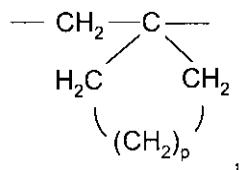
【0076】

いくつかの実施態様において、X₁₋₁は、- (C₂H₅)₂₋₄ - 、-CH₂-C(C₂H₅)₂-、または-CH₂-cyclohexyl(C₂H₅)₃₋₆-である。

【0077】

いくつかの実施態様において、-CH₂-cyclohexyl(C₂H₅)₃₋₆-は、次式のものであり、

【化47】



ここで p は 0 ~ 3 の整数である。

10

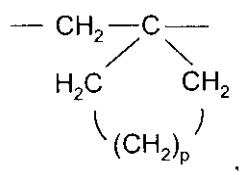
【0078】

いくつかの実施態様において、 $X_{1.1}$ は、 $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 、または $\text{---CH}_2\text{---C(CH}_3\text{)}_2\text{---}$ である。

【0079】

いくつかの実施態様において、 $X_{1.1}$ は、次式のものであり、

【化48】



ここで p は 0 ~ 3 の整数である。

20

【0080】

いくつかの実施態様において、 $X_{1.2}$ は、 $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ または $\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ である。

【0081】

いくつかの実施態様において、 Z は、 ---S--- 、 ---S(O)--- 、および $\text{---S(O)}_2\text{---}$ からなる群より選択される。

【0082】

いくつかの実施態様において、 Z は $\text{---S(O)}_2\text{---}$ である。

【0083】

いくつかの実施態様において、 Z は ---S(O)--- である。

【0084】

いくつかの実施態様において、 Z は ---S--- である。

【0085】

いくつかの実施態様において、 m は 0 ~ 3 の整数である。

30

【0086】

いくつかの実施態様において、 m は 0 である。

40

【0087】

いくつかの実施態様において、 n は 0 ~ 4 の整数である。

【0088】

いくつかの実施態様において、 n は 0 である。

【0089】

いくつかの実施態様において、 A は、 ---O--- 、 ---C(O)--- 、 $\text{---S(O)}_0\text{---}$ 、 $\text{---C(H}_2\text{)}\text{---}$ 、および $\text{---N(R}_4\text{)---}$ からなる群より選択される。

【0090】

いくつかの実施態様において、 A は ---O--- である。

50

【0091】

いくつかの実施態様において、Qは、単結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、および-C(R₆)-N(OR₉)-からなる群より選択される。

【0092】

いくつかの実施態様において、Qは、-C(R₆)-、-S(O)₂-、または-C(R₆)-N(R₈)-W-である。

【0093】

いくつかの実施態様において、Tは、-NH₂または-NO₂である。いくつかの実施態様において、Tは-NH₂である。いくつかの実施態様において、Tは-NO₂である。 10

【0094】

いくつかの実施態様において、Vは、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)-、および-S(O)₂-からなる群より選択される。

【0095】

いくつかの実施態様において、Wは、単結合、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群より選択される。

【0096】

いくつかの実施態様において、Wは単結合である。

【0097】

いくつかの実施態様において、aとbは独立して、1~6の整数であるが、ただし a+b=7である。 20

【0098】

いくつかの実施態様において、aとbはそれぞれ整数の2である。

【0099】

いくつかの実施態様において、Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択されるが、ここで前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって分断されるか末端封止されていてもよく、そして場合によっては1個または複数の-O-基によって分断されていてもよい。 30

【0100】

いくつかの実施態様において、Xはアルキレンである。

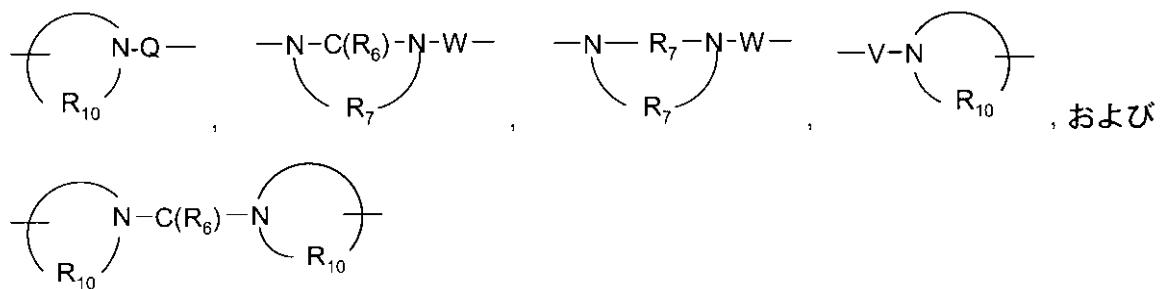
【0101】

いくつかの実施態様において、Xは-(CH₂)_{1~3}-である。

【0102】

いくつかの実施態様において、Yは、以下の：-O-、-S(O)_{0~2}-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-、-C(R₆)-O-、-O-C(R₆)-、-O-C(O)-O-、-N(R₈)-Q-、-C(R₆)-N(R₈)-、-O-C(R₆)-N(R₈)-、-C(R₆)-N(OR₉)-、

【化49】



10

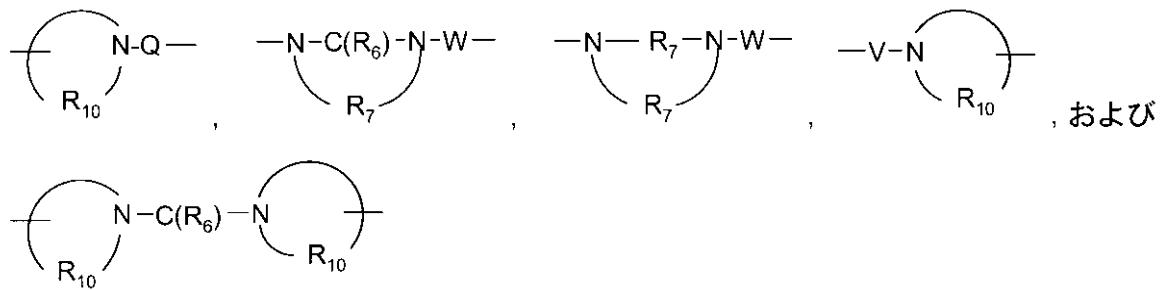
からなる群より選択される。

【0103】

いくつかの実施態様において、Yは、以下の： $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-N(R_8)-Q-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 、

【化50】

20



30

からなる群より選択される。

【0104】

いくつかの実施態様において、R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレン、アリールオキシアルキレン、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、ヘテロアリールオキシアルキレン、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレン、アリールオキシアルキレン、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレン、ヘテロアリールオキシアルキレン、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群、そしてアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、さらにオキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよい。

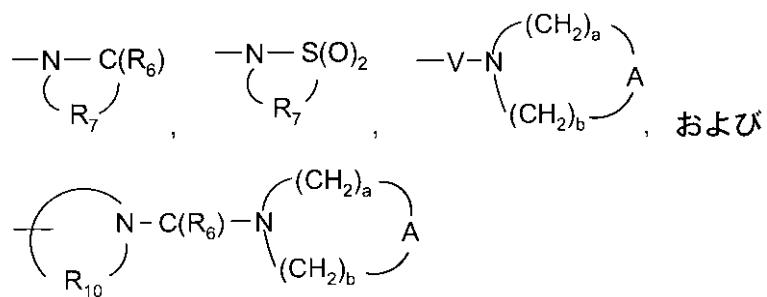
【0105】

40

いくつかの実施態様において、R₅は以下の：

50

【化51】



10

からなる群より選択される。

【0106】

いくつかの実施態様において、 R_6 は、=Oおよび=Sからなる群より選択される。

【0107】

いくつかの実施態様において、 R_6 は=Oである。

【0108】

いくつかの実施態様において、 R_7 は C_2 、アルキレンである。

20

【0109】

いくつかの実施態様において、 R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキニル、およびアリールアルキニルからなる群より選択される。

【0110】

いくつかの実施態様において、 R_8 は、水素またはメチルである。

【0111】

いくつかの実施態様において、 R_8 は水素である。

【0112】

いくつかの実施態様において、 R_9 は、水素およびアルキルからなる群より選択される。

30

。

【0113】

いくつかの実施態様において、 R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンである。

【0114】

いくつかの実施態様、特に式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、VI、VII、IX、XXIIIIa、XXIVa、またはXXVの実施態様において、 X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{2-7} アルキレン基から選択され、そしてある種の実施態様において、 X_{1-1} および X_{1-2} は独立して、 C_{2-4} アルキレン基から選択される。ある種の実施態様において、 X_{1-1} は、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_{2-}$ 、または $-\text{CH}_2-\text{cyclic}(\text{CH}_2)_{3-6}-$ である。それらの実施態様のあるものにおいて、 X_{1-1} は、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_{2-}$ である。それらの実施態様のあるものにおいて、 X_{1-2} は、 $-(\text{CH}_2)_{2-}$ 、または $-(\text{CH}_2)_{3-}$ である。

40

【0115】

いくつかの実施態様、特に式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVaの実施態様において、Zは、 $-\text{S}(\text{O})_{2-}$ である。

【0116】

いくつかの実施態様、特に式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVaの実施態様において、Zは、 $-\text{S}(\text{O})-$ である。

【0117】

いくつかの実施態様、特に式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、また

50

は I V a の実施態様において、Z は、- S - である。

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施態様、特に式 I 、 I a 、 I I 、 I I a 、 I I I 、 I I I a 、 I V 、 I V a 、 V 、 V I I I 、または I X 実施態様において、R₁ は直鎖状または分岐状の C₁₋₄ アルキル、アリール、または 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリールであるが、ここで前記アルキル、アリール、またはヘテロアリール基は非置換であっても、あるいは 1 個または複数の置換基により置換されていてもよい。ある種の実施態様において、R₁ は、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、フェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - フルオロフェニルである。ある種の実施態様において、R₁ は、メチル、エチル、2 - プロピル、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、またはフェニルである。 10

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施態様、特に式 I a 、 I I a 、 I I I a 、 I V a 、 V I I I 、 I X 、 X X I I I a 、 X X I V a 、または X X V の実施態様において、X は - (C H₂)₁₋₃ - である。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施態様、特に式 I 、 I I 、 I I I 、または I V の実施態様において、R' は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施態様、特に式 I 、 I I 、 I I I 、または I V の実施態様において、R' は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2 - メトキシエチル、またはエトキシメチルである。 20

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施態様において、特に式 I a 、 I I a 、 I I I a 、 I V a 、 V I I I 、 I X 、 X X I I I a 、 X X I V a 、または X X V の実施態様において、R₂ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキレニル、またはアルコキシアルキレニルである。ある種の実施態様において、R₂ は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、2 - メトキシエチル、またはエトキシメチルである。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施態様において、特に式 I a 、 I I a 、 I I I a 、 I V a 、 V I I I 、 I X 、 X X I I I a 、 X X I V a 、または X X V の実施態様において、R₂ は、アルキル、またはアルコキシアルキレニルである。ある種の実施態様において、R₂ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - メトキシエチル、またはエトキシメチルである。 30

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施態様において、特に式 I I 、 I I a 、 I I I 、 I I I a 、 V 、 V I 、 V I I I 、 I X 、 X X I I I a 、 X X I V a 、または X X V の実施態様において、n は 0 である。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施態様において、特に式 I V または I V a の実施態様において、m は 0 である。 40

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施態様において、特に式 I 、 I I 、 I I I 、または I V の実施態様において、その化合物または塩は、1 種または複数のサイトカインの生合成を誘導する。

【 0 1 2 7 】

化合物の調製

本発明の化合物は、反応スキーム I に従って調製することができるが、ここで、R 、 R₁ 、 R₂ 、 X₁₋₁ 、 X₁₋₂ 、および n は先に定義されたものである。ステップ (1) において、式 X X V I I の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンを、式 R₁ - S (O)₂ - X₁₋₂ - O - X₁₋₁ - N H₂ のアミンまたはその塩と反応させて、式 X X V I I I の 3 - ニトロキノリン 50

- 4 - アミンを得る。その反応は、4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンを、適切な溶媒たとえば脱水ジクロロメタン中の式 $R_1 - S(O)_2 - X_{1-2} - O - X_{1-1} - NH_2$ のアミンまたはその塩の溶液に、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、添加することにより実施することができる。その反応は周囲温度で進めることができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。式 $XXXVII$ の多くの4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンが公知であるか、または公知の合成方法を用いて調製することができる。たとえば、米国特許第4,689,338号明細書、米国特許第5,175,296号明細書、米国特許第5,367,076号明細書、および米国特許第5,389,640号明細書、ならびにそれらに引用されている文献を参照されたい。

【0128】

式 $R_1 - S(O)_2 - X_{1-2} - O - X_{1-1} - NH_2$ のアミンまたはその塩は、公知の合成方法を使用して調製することができる。たとえば、 $CH_3 - S(O)_2 - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - NH_2$ の塩酸塩は、ナトリウムチオメトキシドと2 - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ}エチルメタノスルホネートとを反応させ、それに続けて、後述の実施例1のパートA～Cに記載したような、硫黄原子の酸化とtert - ブトキシカルボニル基の除去を行うことにより実施することができる。

【0129】

反応スキームIのステップ(2)においては、式 $XXXVII$ の3 - ニトロキノリン - 4 - アミンを還元して、式 VII のキノリン - 3, 4 - ジアミンを得る。この還元反応は、通常の不均一系水素化触媒たとえば、白金 / カーボンまたはパラジウム / カーボンを用いて、実施することができる。この反応は、パール(Par)反応容器の中、適切な溶媒たとえば、アセトニトリル、トルエンおよび / またはイソプロパノールの中で、簡便に実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0130】

反応スキームIのステップ(3)において、式 VII 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て式 VII の1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリンを得る。好適なカルボン酸の等価物としては、オルトエステル、および1, 1 - ジアルコキシアルキルカルカノエートなどが挙げられる。カルボン酸または等価物を選択して、式 VII の化合物の中に所望の R_2 置換基が得られるようにする。たとえば、オルトギ酸トリエチルならば2位に水素を有する化合物を与え、オルト吉草酸トリメチルならば2位にブチルを有する化合物を与える。この反応は無溶媒中でも、あるいはトルエンのような不活性溶媒中でも実施することができる。この反応は、反応の副生物として生成する各種アルコールまたは水をすべて追い出すために、充分な加熱下で実施する。場合によっては、ピリジン塩酸塩などのような触媒を加えてよい。

【0131】

別な方法として、(i)式 VII の化合物を、式 $R_2 - C(O)Cl$ または $R_2 - C(O)Br$ のアシルハライドと反応させ、次いで(ii)環化させることにより、ステップ(3)を実施することも可能である。パート(i)においては、不活性溶媒たとえばアセトニトリル、ピリジンまたはジクロロメタン中の式 VII の化合物の溶液にアシルハライドを添加する。その反応は周囲温度で実施することができる。パート(ii)においては、パート(i)の生成物をピリジン中または別な方法としてはアルコールたとえばエタノール中で、三級アミンたとえばトリエチルアミンと共にで加熱する。これら二つのステップを組み合わせて、溶媒たとえばピリジン、ジクロロメタン、およびジクロロエタンの中で、单一のステップとすることも可能である。

【0132】

反応スキームIのステップ(4a)においては、N - オキシドを形成させることができ通常の酸化剤を使用して、式 VII の1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリンを酸化して、式 IX のN - オキシドを得る。この反応は、適切な溶媒たとえばクロロホルムまたはジクロロメタン中の式 VII の化合物の溶液を、周囲温度で、3 - クロロペルオキシ

10

20

30

40

50

安息香酸を用いて処理することにより、簡便に実施することができる。

【0133】

ステップ(4b)においては、式IXのN-オキシドをアミノ化させて、式IIa-1の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得るが、このものは、式I、Ia、II、IIa、およびIIbの亜属である。この反応は、二つのパートに分けて実施する。パート(i)においては、式IXの化合物をアシル化剤と反応させる。好適なアシル化剤としては、塩化アルキル-またはアリールスルホニル(たとえば、塩化ベンゼンスルホニル、塩化メタンスルホニル、または塩化p-トルエンスルホニル)などが挙げられる。パート(ii)においては、パート(i)の生成物を過剰のアミノ化剤と反応させる。好適なアミノ化剤としては、アンモニア(たとえば、水酸化アンモニウムの形態で)、およびアンモニウム塩(たとえば、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)などが挙げられる。この反応は、式IXの化合物を、ジクロロメタンまたはクロロホルムのような適切な溶媒の中に溶解させ、その溶液に水酸化アンモニウムを加え、さらに塩化p-トルエンスルホニルを添加することにより、実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

10

20

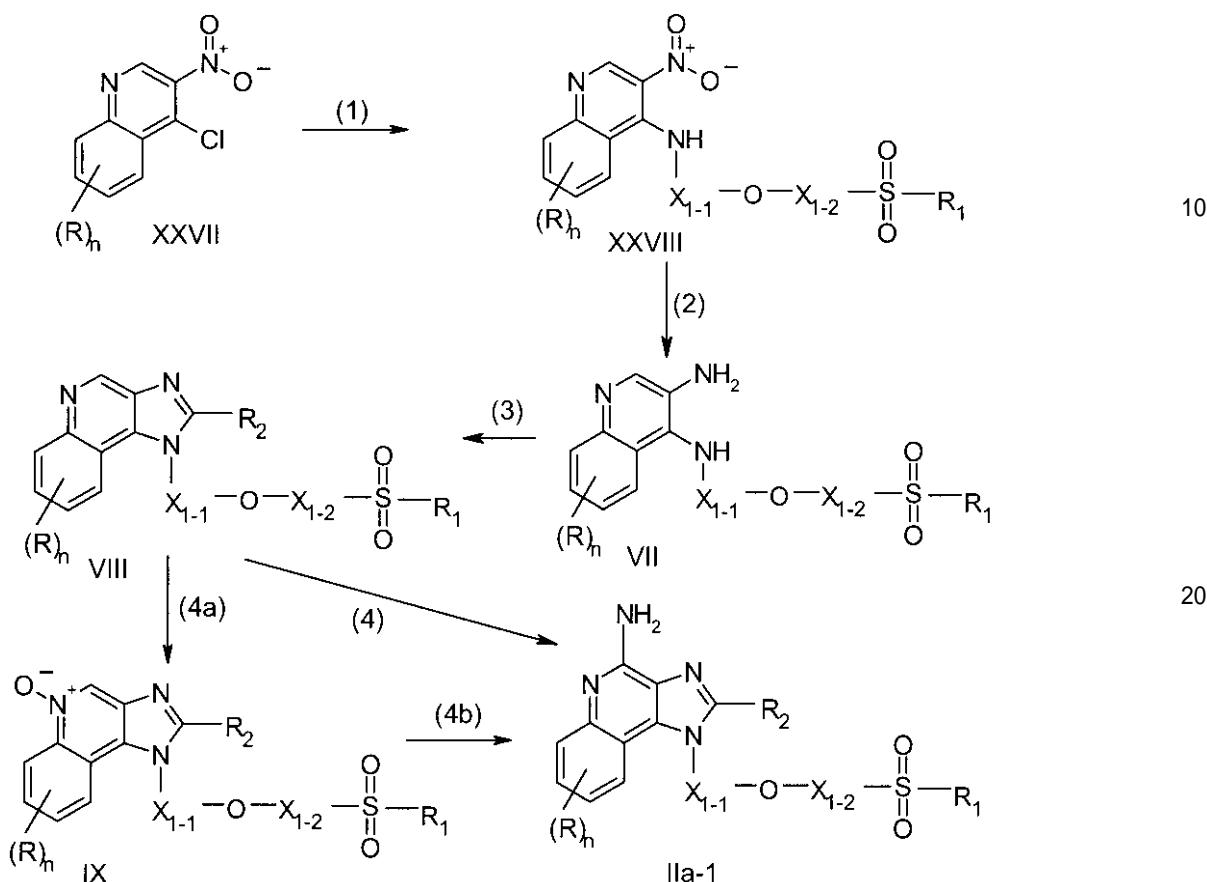
【0134】

別な方法として、ステップ(4)において、酸化のステップ(4a)およびアミノ化のステップ(4b)を、酸化生成物を単離することなく実施して、式IIa-1の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得ることもできる。ステップ(4)においては、ステップ(4a)の記載に従って、式VIIIの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが、3-クロロペルオキシ安息香酸との反応によって消費された後に、アミノ化剤およびアシル化剤を上述のステップ(4b)の記載に従って、その反応混合物に添加する。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【0135】

【化52】

反応スキームI



【0136】

本発明の化合物は、反応スキームIIに従って調製することができるが、ここで、R、R₁、R₂、X₁₋₁、およびnは先に定義されたものである。ステップ(1)において、式Xの3-ニトロキノリン-4-アミンを還元して、式XIのキノリン-3,4-ジアミンを得る。その反応は、反応スキームIのステップ(2)におけるようにして実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。式Xの多くの3-ニトロキノリン-4-アミンが公知であるか、または公知の合成方法を用いて調製することができる。たとえば、米国特許第4,689,338号明細書、米国特許第5,175,296号明細書、および米国特許第5,389,640号明細書、ならびにそれらに引用されている文献を参照されたい。

【0137】

反応スキームIIのステップ(2)において、式XI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て式XIIの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを得る。その反応は、反応スキームIのステップ(3)の記述のようにして簡便に実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0138】

反応スキームIIのステップ(3)において、式XIIの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを水素化ナトリウムと反応させてアルコキシドを形成させ、それを式CH₂=CH-S(=O)₂-R₁のビニルスルホンと反応させて、式XIIIの1H-イミダゾ[4,

, 5 - c] キノリンを得る。その反応は、鉱油中に分散させた化学量論量の水素化ナトリウムを、適切な溶媒たとえば D M F またはテトラヒドロフラン中の式 X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンおよび式 C H ₂ = C H - S (O) ₂ - R ₁ のビニルスルホンの溶液に添加することによって、実施することができる。その反応は周囲温度で進めることができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。多くのビニルスルホンが市販されているか、あるいは公知の合成方法を使用して調製することができる。

【 0 1 3 9 】

反応スキーム I I のステップ (4) においては、式 X I I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを酸化させて、式 X I V の N - オキシドを得る。その反応は、反応スキーム I のステップ (4 a) のようにして簡便に実施することができる。

【 0 1 4 0 】

反応スキーム I I のステップ (5) においては、式 X I V の N - オキシドをアミノ化して、式 I I a - 2 の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得るが、このものは、式 I 、 I a 、 I I 、 I I a 、および I I b の亜属である。その反応は、反応スキーム I のステップ (4 b) のようにして実施する。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

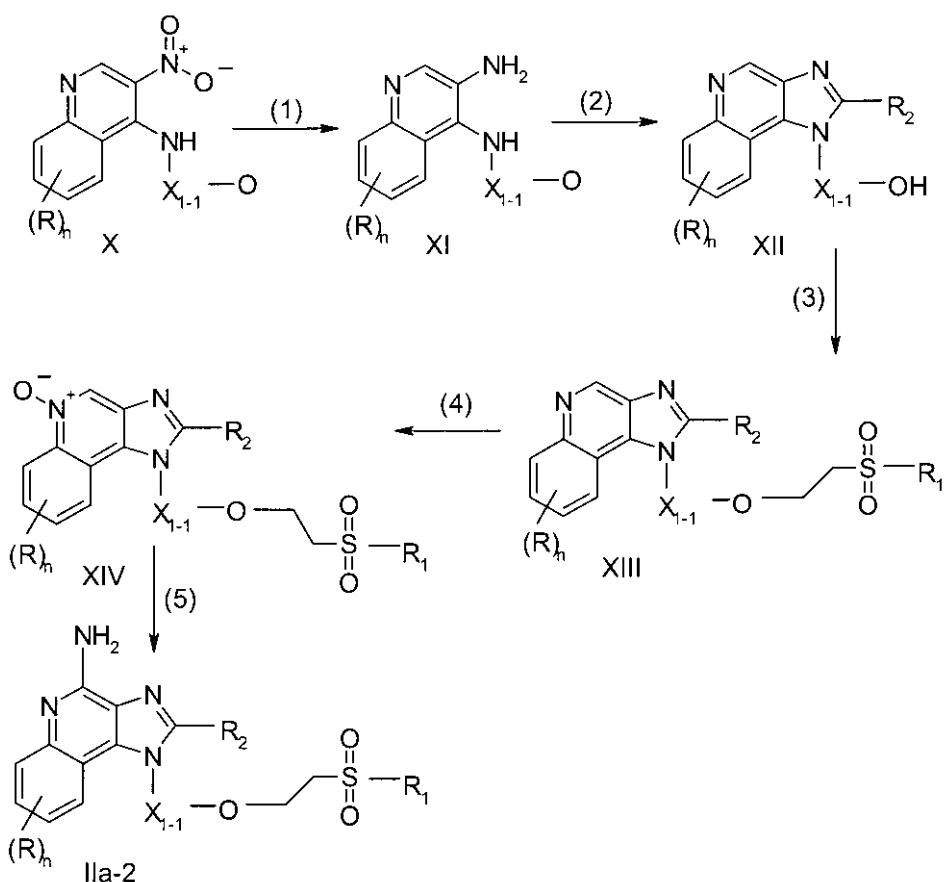
【 0 1 4 1 】

【 化 5 3 】

10

20

反応スキーム I I



【 0 1 4 2 】

本発明の化合物は、反応スキーム I I I に従って調製することができるが、ここで、 n

50

は先に定義されたもの； X_{1-1a} および X_{1-2a} は独立して、 C_{1-10} アルキレン；それぞれの R_B は独立して、ヒドロキシリル、アルキル、アルコキシ、および $-N(R_9)_2$ からなる群より選択され；そして R_{1a} および R_{2a} は先に定義されたようにそれぞれ、 R_1 および R_2 のサブセットであるが、それには、ステップ(1)の穏やかな酸性条件下で、還元または分解を受けやすいと当業者が認識しているような基は含まない。そのような敏感な基としては、たとえば、アルケニル、アルキニル、およびアリール基、ならびにニトロおよび $-S$ -置換基を担持する基などが挙げられる。

【0143】

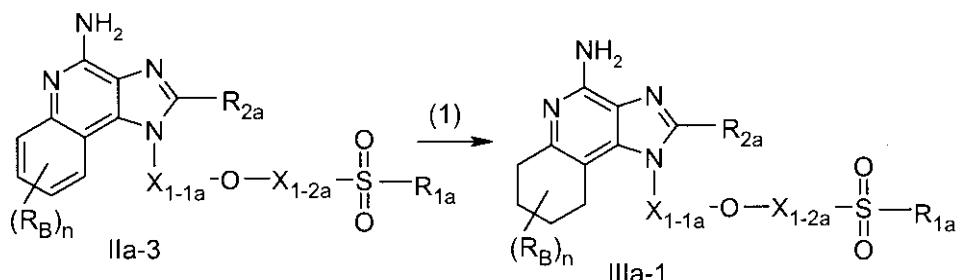
反応スキームIIIのステップ(1)においては、式IIa-3の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを還元して、式IIa-1の6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得るが、このものは、式I、Ia、III、IIa、およびIIbの亜属である。この反応は、式IIa-3の化合物をトリフルオロ酢酸中に懸濁または溶解させ、触媒量の白金/カーボンを添加して、水素化することにより、簡便に実施することができる。この反応は、パール(Par)反応装置の中で実施することも可能である。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【0144】

【化54】

反応スキームIII

20



30

【0145】

本発明の化合物は、反応スキームIVに従って調製することができるが、ここで、 R 、 R_1 、 R_2 、 X_{1-1} 、および n は先に定義されたものであり、 P は保護基たとえばtert-ブトキシカルボニルであり、そして Hal はクロロ、ブロモ、またはヨードである。ステップ(1)においては、式XVのアミノアルコールのアミノ基を、除去可能な保護基たとえばアルコキシカルボニル基(たとえば、tert-ブトキシカルボニル)を用いて保護して、式XVIの保護アミンを得る。その反応は、塩基たとえば水酸化ナトリウム水溶液を、適切な溶媒たとえばテトラヒドロフラン中の式XVのヒドロキシアミンの溶液に添加し、次いで、tert-ブチルジカーボネートを添加することにより簡便に実施することができる。その反応生成物は、常法により単離することができる。

【0146】

反応スキームIVのステップ(2)においては、式XVIの保護アミンのヒドロキシ基を、ハロゲン化アリルを用いてアルキル化して、式XVIIのアリルオキシ化合物を得る。その反応は、水酸化ナトリウム50%水溶液と不活性溶媒たとえばジクロロメタンとの2相混合物中、相間移動触媒たとえば塩化ベンジルトリメチルアンモニウムの存在下に、式XVIの保護アミンを臭化アリルと組み合わせることによって、簡便に実施することができる。その反応は周囲温度で実施することができる。その反応生成物は、常法により単離することができる。

【0147】

40

50

反応スキームⅠVのステップ(3)においては、式XVIIのアリルオキシ化合物をヒドロホウ素化および酸化して、式XVIIIのヒドロキシプロポキシ化合物を得る。その反応は、適切な溶媒たとえばテトラヒドロフランに溶解させた9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンを、式XVIIのアリルオキシ化合物に添加し、次いで、水、さらに水酸化ナトリウム水溶液を加え、その後で過剰の過酸化水素を添加することにより実施する。反応が完了したら、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて過剰の過酸化物を中和することができる。その反応生成物は、常法により単離することができる。

【0148】

反応スキームⅠVのステップ(4)においては、式XVIIのヒドロキシプロポキシ化合物の上のアミン保護基を除去して、式IXのヒドロキシプロポキシアミンを得る。tert-ブトキシカルボニル保護基の除去は、式XVIIIのヒドロキシプロポキシ化合物に、溶媒たとえばジオキサン中の塩酸を添加することによって、簡便に実施することができる。

【0149】

反応スキームⅠVのステップ(5)においては、式IXのヒドロキシプロポキシアミンまたはその塩を、式XXVIの4-クロロ-3-ニトロキノリンと反応させて、式Xの3-ニトロキノリン-4-アミンを得る。その反応は、塩基たとえばトリエチルアミンの存在下に、適切な溶媒たとえば脱水ジクロロメタン中の式IXのヒドロキシプロポキシアミンまたはその塩の溶液に4-クロロ-3-ニトロキノリンを添加することにより実施することができる。その反応は周囲温度で進めることができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0150】

反応スキームⅠVのステップ(6)においては、式XXの3-ニトロキノリン-4-アミンのヒドロキシ基をハロゲンで置換して、式XXIの3-ニトロキノリン-4-アミンを得る。その反応は、塩化チオニルを、適切な溶媒たとえばジクロロメタン中の式XXの3-ニトロキノリン-4-アミンに添加することにより実施することができる。その反応は、高温たとえば還流温度で実施してもよい。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0151】

反応スキームⅠVのステップ(7)においては、式XXIの3-ニトロキノリン-4-アミンを還元して、式XXIIのキノリン-3,4-ジアミンを得る。その還元反応は、反応スキームⅠのステップ(2)におけるようにして実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0152】

反応スキームⅠVのステップ(8)においては、式XXII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て式XXIIIの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを得る。その反応は、反応スキームⅠのステップ(3)におけるようにして実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法により単離することができる。

【0153】

反応スキームⅠVのステップ(9)においては、式XXIIIの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを酸化させて、5-N-オキシドとし、次いでアミノ化させることにより、式XXIVの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得る。その反応は、反応スキームⅠのステップ(4)またはステップ(4a)および(4b)のようにして、簡便に実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【0154】

反応スキームⅠVのステップ(10)においては、式XXIVの1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを、式Na⁺S⁻-R₁のチオール酸ナトリウムと反応させて、式IIa-4の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得るが、この

10

20

30

40

50

ものは式 I、I a、I I、I I a、およびI I b の亜属である。その反応は、式 X X I V の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを、適切な溶媒たとえば D M F 中で式 $\text{Na}^+ \text{S}^- \text{- R}_1$ のチオール酸ナトリウムに添加することにより実施することができる。その反応は周囲温度で進めることができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。式 $\text{Na}^+ \text{S}^- \text{- R}_1$ のチオール酸ナトリウムは市販されており、また、適切な溶媒たとえば D M F 中の水素化ナトリウムの懸濁液に式 H S - R₁ のチオールを添加することにより容易に調製することができる。

【 0 1 5 5 】

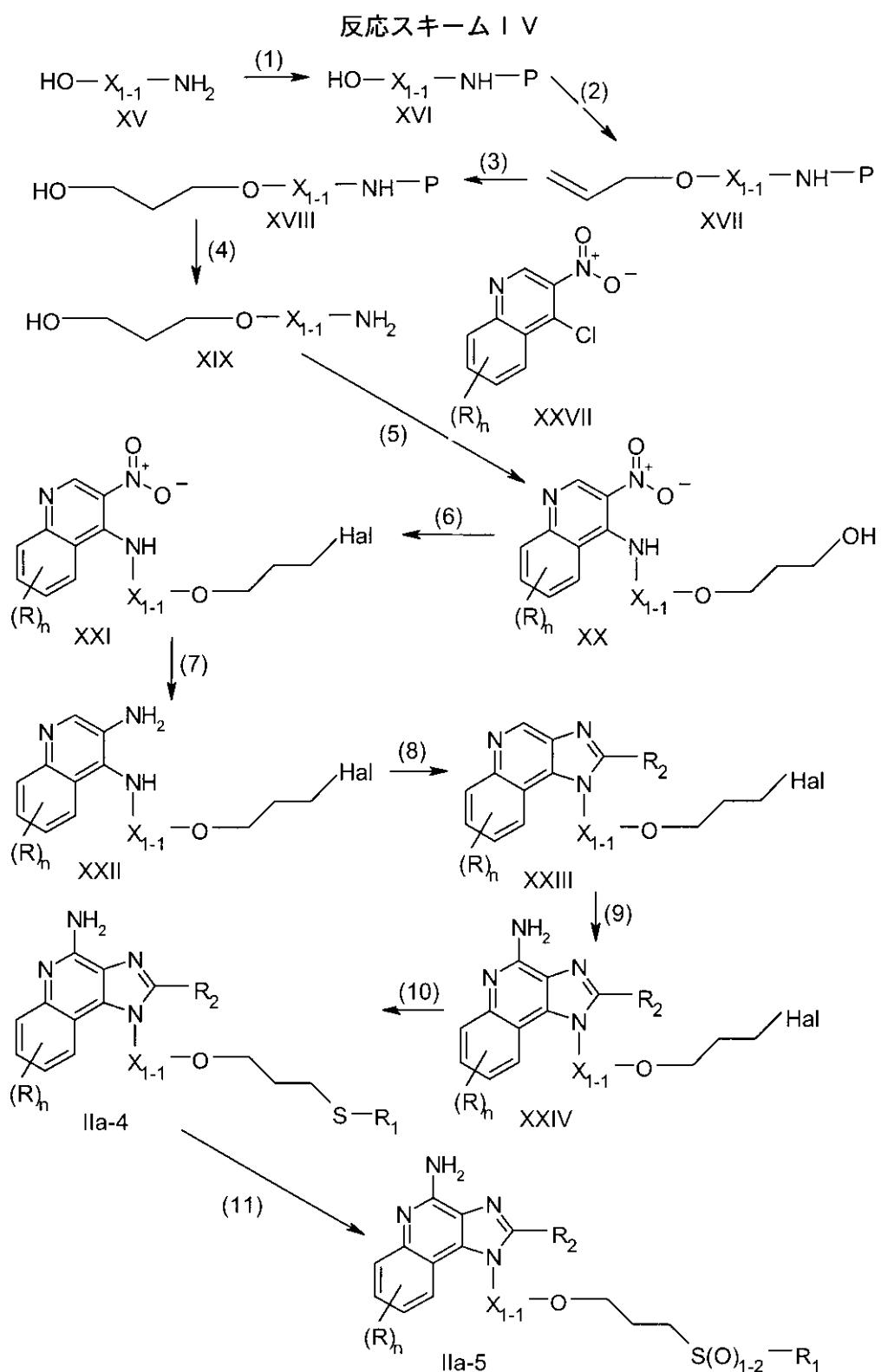
反応スキーム I V のステップ (1 1) においては、式 I I a - 4 の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンのスルフィド残基を酸化させて、スルフィニルまたはスルホニル残基として、式 I I a - 5 の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得るが、このものは、式 I、I a、I I、I I a、およびI I b の亜属である。その反応は、適切な溶媒たとえばジクロロメタンまたはクロロホルム中の式 I I a - 4 の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンの溶液を、周囲温度で 3 - クロロペルオキシ安息香酸を用いて処理することにより実施することができる。その反応に使用する 3 - クロロペルオキシ安息香酸の量を調整することにより、その酸化の程度を調節することができる。ほぼ 1 当量を使用すれば、スルフィニル残基が得られ、2 当量ではスルホニル残基が得られる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【 0 1 5 6 】

10

20

【化55】



【0157】

本発明の化合物は、反応スキーム V に従って調製することができるが、ここで R_1 、 R_2 、 R_B 、 n および X_{1-1a} は先に定義されたものである。ステップ (1) においては、式 X XV b の 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを還元して、式 XXV I

の 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得る。その反応は、反応スキーム I II のステップ (1) のようにして実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【 0 1 5 8 】

反応スキーム V のステップ (2) においては、式 XXVI の 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを、式 $\text{Na}^+ \text{S}^- \text{-R}_1$ のチオール酸ナトリウムと反応させて、式 I II I a - 2 の 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得るが、このものは式 I、I a、I II I、I II I a、および I II I b の亜属である。その反応は、反応スキーム I V のステップ (10) の記載に従って得られるチオール酸ナトリウム実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

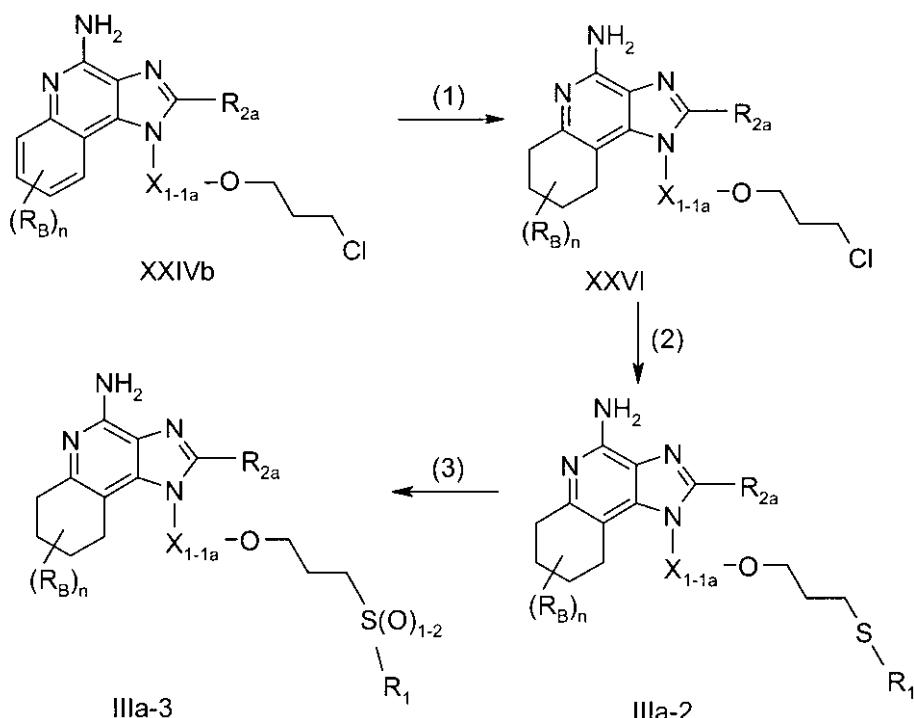
【 0 1 5 9 】

反応スキーム V のステップ (3) においては、式 I II I a - 2 の 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを酸化させて、式 I II I a - 3 の 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを得るが、このものは式 I、I a、I II I、I II I a、および I II I b の亜属である。その反応は、先に反応スキーム I V のステップ (11) に記述したようにして、実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【 0 1 6 0 】

【 化 5 6 】

反応スキーム V



【 0 1 6 1 】

本発明の化合物は、反応スキーム V I に従って調製することができるが、ここで、R、 R_1 、 R_2 、 X_{1-1} 、 X_{1-2} 、およびmは先に定義されたものである。反応スキーム V I は、

10

20

30

40

50

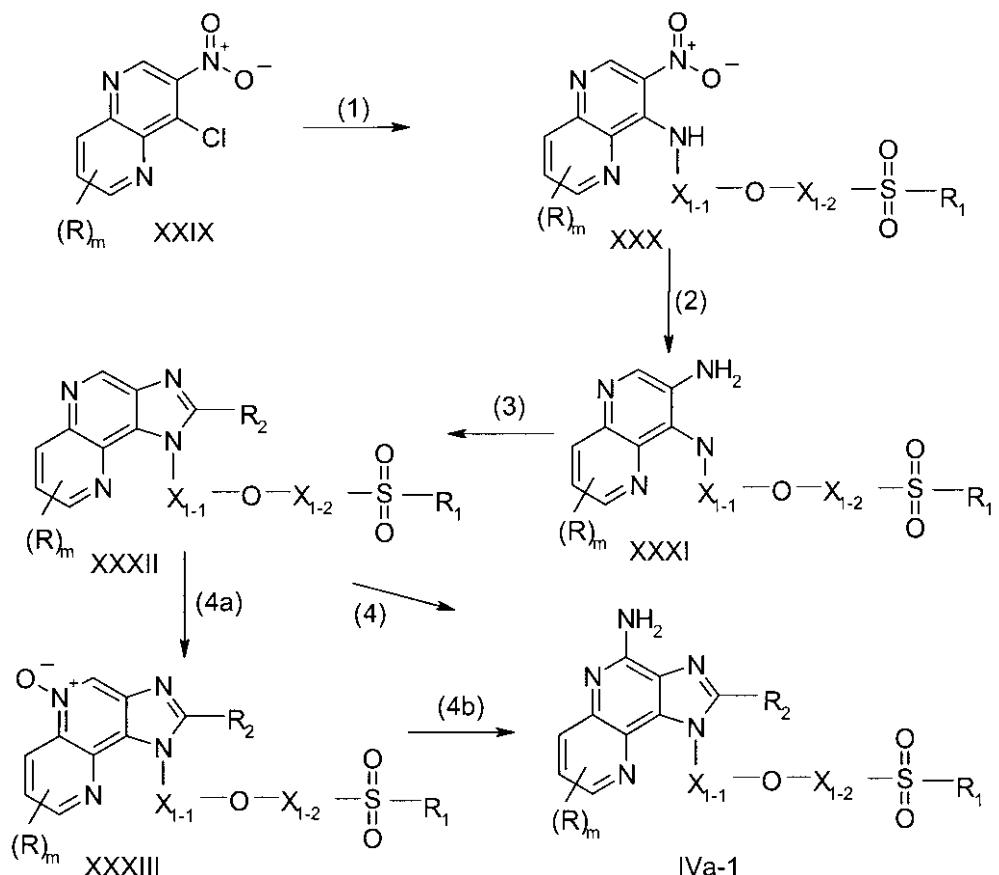
式XXIXの4-クロロ-3-ニトロ[1,5]ナフチリジンから出発する。式XXIXの化合物およびそれらの調製は公知であって、たとえば、米国特許第6,194,425号明細書およびその中の引用文献を参照されたい。反応スキームVIのステップ(1)～(4)は、対応する反応スキームIのステップ(1)～(4)の記載に従って実施することができ、式IVa-1の1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジンが得られるが、このものは、式I、Ia、IV、およびIVaの亜属である。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【0162】

【化57】

10

反応スキームVI



20

30

【0163】

本発明の化合物は、反応スキームVI Iに従って調製することができるが、ここで、R、R₁、R₂、X₁₋₁、X₁₋₂、およびmは先に定義されたものであり、またPhはフェニルである。反応スキームVI Iは、式XXXIVの5-クロロ-4-ニトロテトラアゾロ[1,5-a][1,7]ナフチリジンから出発する。式XXXIVの化合物は、米国特許第6,194,425号明細書およびその中の引用文献に記載の合成方法を用いて調製することができる。反応スキームVI Iのステップ(1)～(3)は、対応する反応スキームIのステップ(1)～(3)の記載に従って実施することができ、式XXXIVの1H-テトラアゾロ[1,5-a]イミダゾ[4,5-c][1,7]ナフチリジンが得られる。

【0164】

反応スキームVI Iのステップ(4)においては、式XXXIVの1H-テトラアゾロ[

40

50

1, 5 - a] イミダゾ [4, 5 - c] [1, 7] ナフチリジンをトリフェニルホスフィンと反応させて、式 X X X V I の N - トリフェニルホスフィニル中間体を形成させる。その反応は、適切な溶媒たとえばトルエンまたは 1, 2 - ジクロロベンゼン中、窒素雰囲気下で、式 X X X V の化合物をトリフェニルホスフィンと組合せ、還流温度で加熱することにより実施することができる。

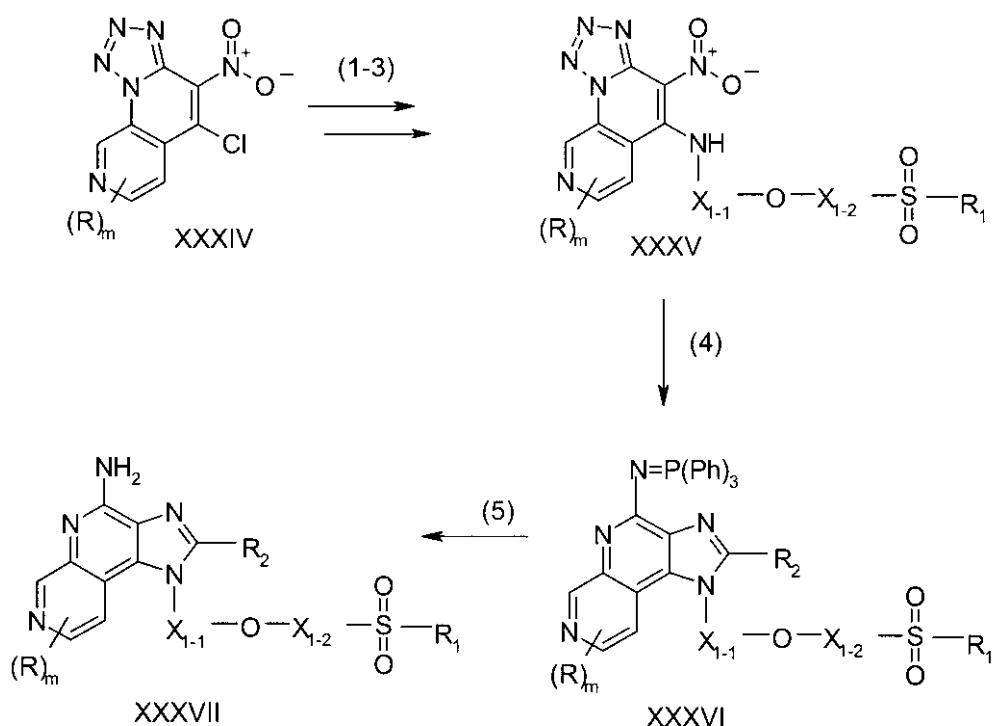
【 0 1 6 5 】

反応スキーム V I I のステップ (5) においては、式 X X X V I の N - トリフェニルホスフィニル中間体を加水分解させて、式 X X X V I I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 7] ナフチリジンを得るが、このものは、式 I および I a の亜属である。この加水分解反応は、当業者に周知の一般的な方法で、酸の存在下、低級アルカノール中で加熱することによって、実施することができる。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離することができる。

【 0 1 6 6 】

【 化 5 8 】

反応スキーム V I I



【 0 1 6 7 】

本発明の化合物は、反応スキーム V I I I に従って調製することができるが、ここで、R、R₁、R₂、X₁₋₁、X₁₋₂、およびmは先に定義されたものであり、Phはフェニルであり、そして-Ot fはトリフルオロメタンスルホネート基である。反応スキーム V I I I は、式 X X X V I I I の 4 - ニトロテトラアゾロ [1, 5 - a] [1, 8] ナフチリジンから出発する。式 X X X V I I I の化合物は、米国特許第 6, 194, 425 号明細書およびその中の引用文献に記載の合成方法を用いて調製することができる。反応スキーム V I I I のステップ (1) ~ (5) は、対応する反応スキーム V I I のステップ (1) ~ (5) の記載に従って実施することができ、式 X L I の 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 8] ナフチリジンが得られるが、このものは式 I および I a の亜属である。こうして得られる生成物またはその薬学的に許容される塩は、常法を用いることにより単離するこ

10

20

30

40

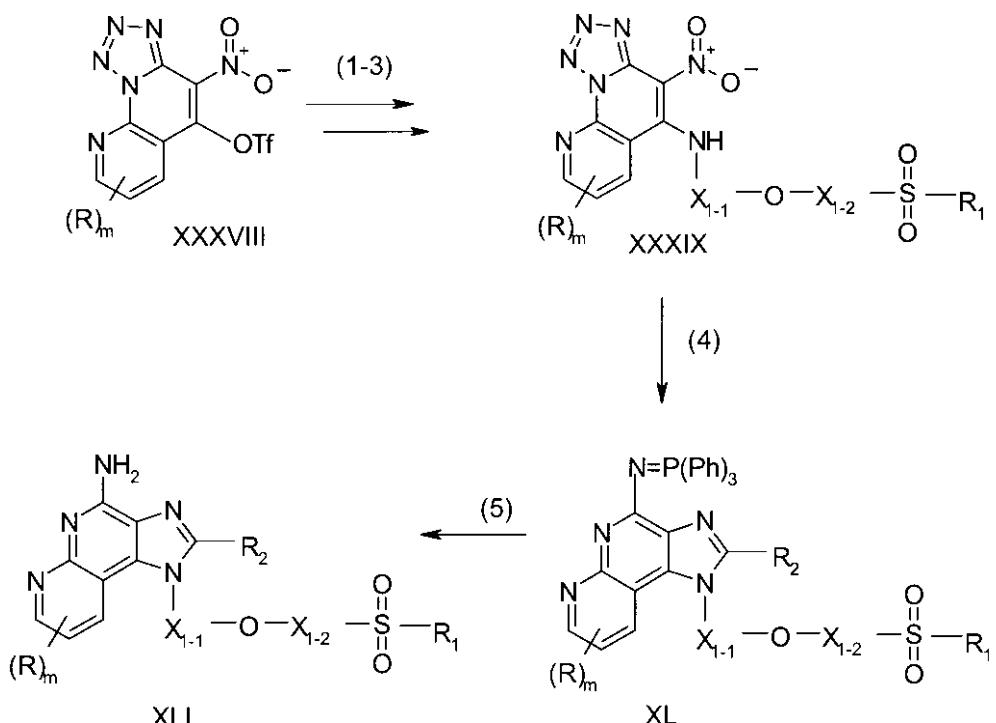
50

とができる。

【0168】

【化59】

反応スキームVIII



【0169】

本発明の化合物はさらに、反応スキームI～VIIIに示して合成系路を修正したものを使用しても調製することができる。たとえば、テトラヒドロキノリンを調製するための反応スキームIIに記載した還元方法は、テトラヒドロナフチリジンを調製するためにも使用でき、そして、キノリンを調製するための反応スキームIVに記載した合成経路は、4-クロロ-3-ニトロキノリンに代えて4-クロロ-3-ニトロ[1,5]ナフチリジンを使用することによって、[1,5]ナフチリジンを調製することができる。本発明の化合物は、後述の実施例に記載する合成系路を使用して調製することもできる。

【0170】

医薬組成物および生物活性

本発明の医薬組成物には、薬学的に許容されるキャリアと組み合わせた、上述の本発明の化合物または塩の治療有効量が含まれる。

【0171】

「治療有効量(therapeutically effective amount)」および「有効量(effective amount)」という用語は、その化合物または塩の、サイトカイン誘導、免疫調節、抗腫瘍活性および/または抗ウイルス活性のような治療効果または予防効果を誘導するのに充分な量を意味する。本発明の医薬組成物において使用される有効化合物または塩の正確な量は、当業者に公知の要因、たとえば、その化合物または塩の物理的および化学的特性、キャリアの特性、および意図する用法などによって変化するが、本発明の組成には、被験者に対して、約100ナノグラムキログラム(n g / kg)～約50ミリグラム/キログラム(m g / kg)、好ましくは約10マイクログラム/キログラム(μ g / kg)～約5 m g / kgの化合物または塩を投与するのに充分な有効成分が含まれると、考えられる。たとえば、錠剤、トローチ錠、カプセル

10

20

30

40

50

ル剤、非経口製剤、シロップ剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾル製剤、経皮パッチ、経粘膜パッチなど、各種の剤型が使用できる。

【0172】

本発明の化合物または塩は、治療法における単一の治療薬として使用してもよいし、あるいは、本発明の化合物または塩を、その他1種または複数の活性薬物、たとえば、追加の免疫応答調節薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドなどと組み合わせて投与してもよい。

【0173】

本発明の化合物または塩は、後述する試験の組合せに従って実施した実験において、ある種のサイトカインの産生を誘導することが見出された。それらの結果から、これらの化合物または塩は、各種のタイプで免疫応答を調節することが可能な免疫応答調節薬として有用であり、そのため各種の障害の治療に有用であることが示唆される。

【0174】

その産生を、本発明による化合物または塩の投与によって誘導することが可能なサイトカインとしては、一般的には、インターフェロン- α (IFN- α) および/または腫瘍壊死因子- α (TNF- α) さらにはある種のインターロイキン (IL) などが挙げられる。その生合成を、本発明の化合物または塩によって誘導することが可能なサイトカインとしては、IFN- α 、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10 および IL-12、ならびに各種その他のサイトカインなどが挙げられる。各種の効果の内でも、これらおよびその他のサイトカインは、ウイルスの増殖および腫瘍細胞の成長を阻害することができる。そのため、この化合物または塩はウイルス性疾患および腫瘍性疾患の治療において有用なものとなる。したがって本発明は、動物に対して本発明の化合物もしくは塩または組成物の有効量を投与することを含む、動物におけるサイトカイン生合成を誘導するための方法を提供する。サイトカイン生合成を誘導するために本発明の化合物もしくは塩または組成物が投与される対象の動物は、後述する疾患のたとえばウイルス性疾患または腫瘍性疾患などを有していて、その化合物または塩の投与が、治療のための処置を与える。別な方法で、動物が発病する前にその動物に化合物または塩を投与して、その化合物または塩の投与が予防処置となるようにすることも可能である。

【0175】

サイトカイン産生を誘導する能力に加えて、本発明の化合物または塩は、他の態様の先天性免疫応答にも作用することができる。たとえば、ナチュラルキラー細胞活性を刺激することができるが、これは、サイトカイン誘導が原因と考えられる効果である。これらの化合物または塩は、マクロファージを活性化させることも可能であって、それによって、酸化窒素の分泌と、さらなるサイトカインの産生を刺激する。さらに、これらの化合物または塩は、Bリンパ球の増殖と分化を引き起こす可能性がある。

【0176】

本発明の化合物または塩はさらに、後天性免疫応答にも効果を有する。たとえば、Tヘルパー1型 (T_H1) サイトカイン IFN- γ の産生は、間接的に誘導できるし、Tヘルパー2型 (T_H2) サイトカイン IL-4、IL-5 および IL-13 の産生は、これらの化合物または塩の投与により阻害することができる。

【0177】

疾病的予防と治療処置にかかわらず、かつ先天性免疫と後天性免疫に関わらず、これらの化合物もしくは塩または組成物は、単独で投与してもよいし、あるいは、たとえば、ワクチンアジュvant中の1種または複数の活性成分と組み合わせて投与してもよい。他の成分とともに投与する場合、この化合物または塩と他の1種または複数の成分を別途に；たとえば溶液中などのように同時ではあるが独立して；あるいは、(a)共有結合的に結合されるか、もしくは(b)コロイド懸濁液中のように非共有結合的に会合して、同時ではあるが互いに関連して投与することができる。

【0178】

本明細書に提示される化合物または塩を、治療法として使用することが可能な状態を挙

10

20

30

40

50

げれば、以下のようなものがあるが、これらに限定される訳ではない：

(a) ウィルス性疾患、たとえば、下記のものによる感染から来る疾患：アデノウイルス、ヘルペスウイルス（たとえば、HSV-I、HSV-II、CMV、またはVZV）、ポックスウイルス（たとえば、オルソポックスウイルス、たとえば痘瘡もしくはワクシニア、または伝染性軟疣）、ピコルナウイルス（たとえば、ライノウイルスまたはエンテロウイルス）、オルソミクソウイルス（たとえば、インフルエンザウイルス）、パラミクソウイルス（たとえば、パラインフルエンザウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、麻疹ウイルス、および呼吸系発疹ウイルス（RSV））、コロナウイルス（たとえば、SARS）、バポーバウイルス（たとえば、パピローマウイルス、たとえば、性器疣贅、尋常性疣贅、または足底疣贅を引き起こすもの）、ヘパドナウイルス（たとえば、B型肝炎ウイルス）、フラビウイルス（たとえば、C型肝炎ウイルスまたはデング熱ウイルス）、または、レトロウイルス（たとえば、レンチウイルスたとえばHIV）；

(b) 細菌性疾患、たとえば、以下の種の細菌による感染から来る疾患：エシュリキア、エンテロバクター、サルモネラ、ブドウ球菌、赤痢菌、リステリア、アエロバクター、ヘリコバクター、クレブシェラ、プロテウス、シードモナス、連鎖球菌、クラミジア、マイコプラズマ、肺炎球菌、ナイセリア、クロストリジウム、桿菌、コリネバクテリウム、マイコバクテリウム、カンピロバクター、ビブリオ、セラチア、プロビデンシア、クロモバクテリウム、ブルセラ、イエルシニア、ヘモフィルス、または、ボルデテラなど；

(c) その他の感染症、たとえば、クラミジア、真菌性疾患たとえば（以下のものに限定される訳ではない）カンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラスマ症、クリプトコッカス性髄膜炎、または、寄生虫疾患たとえば（以下のものに限定される訳ではない）マラリア、ニューモシスチスカリニ肺炎、リーシュマニア、クリプトスボリジウム症、トキソプラスマ症、およびトリパノソーマ感染；

(d) 腫瘍性疾患、たとえば、上皮内新生物、子宮頸部形成異常、紫外線角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、腎細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、白血病たとえば（以下のものに限定される訳ではない）、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、および毛様細胞白血病、ならびにその他の癌；

(e) TH2媒介性、アトピー性疾患、たとえばアトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増加症、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびオーメン症候群；

(f) ある種の自己免疫疾患、たとえば全身性エリテマトーデス、本態性血小板血症、多発性硬化症、円板状エリテマトーデス、円形脱毛症；および

(g) 創傷の治癒に伴う疾患、たとえば、ケロイドの生成およびその他のタイプの瘢痕化の阻害（たとえば、慢性の創傷も含めた、創傷治癒の促進）。

【0179】

さらに、本発明の化合物または塩は、体液性免疫応答および/または細胞媒介性免疫応答のいずれかを向上させる物質と組み合わせて使用するためのワクチンアジュバントとして有用であるが、そのような物質としては、たとえば、弱毒化したウイルス性、細菌性または寄生虫性免疫原；不活化したウイルス性、腫瘍由来、原虫性、微生物性、生物由来、真菌性、または細菌性免疫原、トキソイド、トキシン；自己抗原；多糖類；タンパク質；糖タンパク質；ペプチド；細胞ワクチン；DNAワクチン；自己ワクチン；組換え体タンパク質；などが挙げられ、それを、以下のようなものに関連して使用する：たとえば、BCG、コレラ、ペスト、腸チフス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、インフルエンザA、インフルエンザB、パラインフルエンザ、小児麻痺、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、黄熱病、破傷風、ジフテリア、インフルエンザ菌、結核、髄膜炎菌および肺炎球菌ワクチン、アデノウイルス、HIV、水痘、サイトメガロウイルス、デング熱、ネコ白血病、家禽ペスト、HSV-1およびHSV-2、ブタコレラ、日本脳炎、呼吸系発疹ウイルス、ロタウイルス、パピローマウイルス、黄熱病、およびアルツハイマー病。

【0180】

本発明の化合物または塩は、日和見免疫機能を有する個体には特に有用であろう。たとえば、化合物または塩は、たとえば、移植患者、癌患者およびHIV患者において、細胞

10

20

30

40

50

媒介性免疫の抑制の後に起きた日和見感染および腫瘍を治療するために使用しうる。

【0181】

したがって、上述の疾病または上述のタイプの疾病の一つまたは複数、たとえば、ウイルス性疾患または腫瘍性疾患を、(疾患有する)動物においてその動物の必要に応じて、その動物に対して本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することによって、治療することができる。

【0182】

サイトカイン生合成を誘導するのに効果のある化合物または塩の量とは、1種または複数の細胞のタイプ、たとえば単球、マクロファージ、樹状細胞およびB細胞が、1種または複数のサイトカイン、たとえばIFN- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10およびIL-12の、そのようなサイトカインのバックグラウンドレベルを超えて増加した(誘導された)ある量を産生するのに充分な量である。その正確な量は、当業者公知の各種要因によって変化するが、約100ng/kg～約50mg/kg、好ましくは約10 μ g/kg～約5mg/kgの投与量であろうと考えられる。本発明はさらに、動物におけるウイルス感染の治療方法、および動物における腫瘍性疾患の治療方法を提供するが、それには、その動物に、本発明の化合物もしくは塩または組成物の有効量を投与することが含まれる。ウイルス感染を治療または阻害するのに効果的な量とは、ウイルス感染の1種または複数の発現、たとえば、ウイルスの変形(viral lesions)、ウイルス量、ウイルスの増殖速度、死亡率を、未処置の対照動物と比較して、減少させるような量である。そのような治療に効果である正確な量は、当業者公知の各種要因によって変化するが、約100ng/kg～約50mg/kg、好ましくは約10 μ g/kg～約5mg/kgの投与量であろうと考えられる。腫瘍性の病状を治療するために効果的な化合物または塩の量とは、腫瘍の大きさまたは腫瘍病巣の数の減少を起こさせるような量である。この場合も、その正確な量は、当業者公知の各種要因によって変化するが、約100ng/kg～約50mg/kg、好ましくは約10 μ g/kg～約5mg/kgの投与量であろうと考えられる。

【0183】

本発明の目的および利点を以下の実施例によりさらに説明するが、それらの実施例に記載された特定の物質およびその量、さらにはその他の条件および詳細が、本発明を限定すると不当に受け取ってはならない。

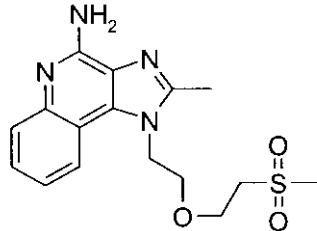
【実施例】

【0184】

実施例1

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

【化60】



パートA

メタンスルホン酸2-{2-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]エトキシ}エチル(28g、99mmol)およびナトリウムチオメトキシド(8.3g、119mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF、200mL)中の懸濁液を加熱して

10

20

30

40

50

80 とし、薄層クロマトグラフィー(T L C)による分析で出発物質が消費し尽くされるまでその温度に保った。その反応混合物を放冷して周囲温度としてから、水(2 0 0 m L)を用いて反応を停止させた。その反応混合物を、ジエチルエーテル(2 × 2 0 0 m L)を用いて抽出した。抽出物を合わせて、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(1 0 0 m L)、塩水(1 0 0 m L)の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、22.5 g の 2 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルが淡黄色の油状物として得られた。

【 0 1 8 5 】

パート B

パート A からの物質のクロロホルム(4 7 8 m L)中溶液を冷水浴の中に置いた。固形の 3 - クロロペルオキシ安息香酸(約 6 0 % 、 4 5 g)を 2 0 分かけて少量ずつ添加した。その反応混合物を、クロロホルム(5 0 m L)と炭酸ナトリウム飽和水溶液(1 0 0 m L)との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液(1 0 0 m L)、塩水(1 0 0 m L)の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、粗生成物が透明な油状物として得られた。その油状物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン(1 / 1)、酢酸エチルの順に用いて溶出)により精製すると、20.2 g の 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルが淡黄色の油状物として得られた。

【 0 1 8 6 】

パート C

パート B からの物質のメタノール(2 2 m L)中溶液を、氷 / 水浴の中で冷却させた。塩酸(ジオキサン中 4 M 溶液、 9 4 m L)を 2 2 分かけて、滴下により添加した。氷浴を取り除き、その反応混合物を攪拌しながら放置して 4 5 分かけて周囲温度とし、次いで、減圧下に濃縮した。その残分を、メタノールに 2 回に溶解させ、次いで再濃縮すると、2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エタンアミン塩酸塩が透明な油状物として得られた。

【 0 1 8 7 】

パート D

固形の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン(1 4 . 2 g 、 6 8 . 0 m m o l)を、ジクロロメタン(2 2 6 m L)およびトリエチルアミン(2 8 m L)中のパート C からの物質(約 7 5 . 6 m m o l)の溶液に加えた。その反応混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌してから、追加の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン(2 g)を加えた。周囲温度で 3 0 分間攪拌してから、反応混合物を減圧下に濃縮すると、鮮黄色の固形物が得られた。その物質を水(4 0 0 m L)中に懸濁させてから固形の炭酸ナトリウムを加えて、その pH を約 1 0 とした。その懸濁液を 1 時間攪拌した。固形物を濾過により単離してから、水を用いて洗浄すると、17.9 g の N - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンが鮮黄色の粉末として得られた。

【 0 1 8 8 】

パート E

固形の P t / C (5 % 、 0 . 9 g)を、パール(P a r r)反応容器中の N - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン(9 g 、 2 6 . 5 m m o l)のアセトニトリル(1 3 3 m L)中懸濁液に添加した。その容器をシェーカーにかけにかけてから、水素を用いて加圧して 5 0 p s i (3 . 4 × 1 0 ⁵ P a)とした。3 時間後に、その反応混合物を、窒素を用いて押出してから、セライト(C E L I T E)濾過材の層を通して濾過した。その濾過ケークを、アセトニトリル(2 0 0 m L)を用いて洗浄して、洗液が透明になるようにした。その濾液を減圧下に濃縮すると、N ⁴ - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } キノリン - 3 , 4 - ジアミンが黄色の油状物として得られた。

【 0 1 8 9 】

パート F

10

20

30

40

50

オルト酢酸トリメチル (1 g、8.1 mmol) を、N⁴-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}キノリン-3,4-ジアミン (約2.3 g、約7.4 mmol) とトルエン (45 mL)との混合物に添加した。ピリジン塩酸塩 (0.25 g) を加え、その反応混合物を還流温度に加熱して、揮発分はディーン・スターク (Dean Stark) ト ラップで捕集した。ピリジンを加えて、出発物質の可溶化を促した。2時間後に、反応混合物を減圧下に濃縮すると、暗色の油状物が得られた。その物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (95/5)、ジクロロメタン/メタノール (9/1) の順に用いて溶出) により精製すると、1.75 g の 2-メチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが白色の泡状物として得られた。

10

【0190】

パートG

3-クロロペルオキシ安息香酸 (約60%、1.5 g、5.3 mmol) を、クロロホルム (53 mL) 中のパートF (5.3 mmol) からの物質の溶液に、8分かけて少しづつ添加した。その反応混合物を周囲温度で20分間攪拌すると、その間に沈殿物が生成した。その懸濁液を、クロロホルム (100 mL) および炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) を用いて希釈してから、濾過すると、2-メチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン5-オキシドが白色の固体として得られた。その湿潤組成物を次のステップに用いた。

20

【0191】

パートH

パートGからの物質を、ジクロロメタン (26 mL) 中に懸濁させた。水酸化アンモニウム (28%水溶液、9 mL) を添加した。塩化パラ-トルエンスルホニル (1.0 g、5.3 mmol) を加えた。周囲温度で30分間攪拌してから、その反応混合物を濾過した。単離した固体の分析 (H NMR) から、所望の生成物とN-オキシドとの間の2:1混合物であることが判った。その粗製物について、同一の反応条件下で追加のアミノ化を行わせた。その生成物を濾過により単離し、水を用いて洗浄し、65で2時間乾燥させると、0.7 g の 2-メチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点 214~217。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、6.46 (bs, 2H)、4.73 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.60 (s, 3H)。

MS (APCI) m/z 349 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₆H₂₀N₄O₃S) : C、55.16; H、5.79; N、16.08。実測値: C、54.89; H、5.69; N、15.85。

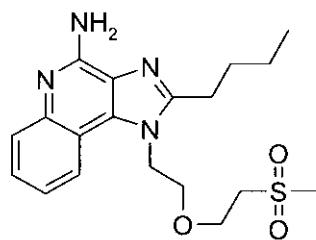
40

【0192】

実施例2

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

【化61】



10

パートA

オルト吉草酸トリメチル (1.3 g、8.1 mmol) を、アセトニトリル (37 mL) 中の N^4 - {2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]エチル}キノリン - 3, 4 - ディアミン (約 2.3 g、約 7.4 mmol) の溶液に添加した。ピリジン塩酸塩 (約 100 mg) を加え、その反応混合物を還流温度に加熱して、揮発分はディーン・スターク (Dean Stark) トップで捕集した。15 分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を冷却してから、減圧下に濃縮すると約 2.8 g の 2 - ブチル - 1 - {2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]エチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリンが緑黄色の粉末として得られた。

20

【0193】

パートB

固体の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (約 60%、2.1 g) を、3 分かけて少しづつクロロホルム (72 mL) 中の 2 - ブチル - 1 - {2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]エチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン (2.7 g、7.2 mmol) の溶液に添加した。その反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌してから、追加の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0.4 g) を加えた。その反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌してから、ジクロロメタン (100 mL) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL)、塩水 (50 mL) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、2 - ブチル - 1 - {2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]エチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の泡状物として得られた。

30

【0194】

パートC

水酸化アンモニウム水溶液 (水中 30% 溶液、12 mL) を、ジクロロメタン (36 mL) 中のパートBからの物質の溶液に、激しく攪拌しながら添加した。塩化パラ - トルエンスルホニル (1.4 g、7.2 mmol) を加えた。TLC による分析で出発物質が消費尽くされることが判るまで、その反応混合物を周囲温度で攪拌した。その反応混合物を、クロロホルム (100 mL) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL)、塩水 (50 mL) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、黄色の固体物が得られた。その物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95/5)、ジクロロメタン / メタノール (9/1) の順に用いて溶出) により精製すると、1.6 g の白色粉末が得られた。その粉末をアセトニトリルから再結晶させた。桃色の針状物を濾過により単離し、アセトニトリルを用いて洗浄し、真空下 65 で 4 時間乾燥させると、1.3 g の 2 - ブチル - 1 - {2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]エチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。融点 168 ~ 170。

40

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7

50

. 2 . 3 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 4 2 (b s , 2 H) 、 4 . 7 4 (t , J = 5 . 1 Hz , 2 H) 、 3 . 9 0 (t , J = 5 . 1 Hz , 2 H) 、 3 . 7 2 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 2 8 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 9 3 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 7 6 (s , 3 H) 、 1 . 8 0 (ペンテット , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 1 . 4 5 (セクステット , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 0 . 9 6 (t , J = 7 . 6 Hz , 3 H) 。

MS (A P C I) m / z 391 (M + H)⁺。

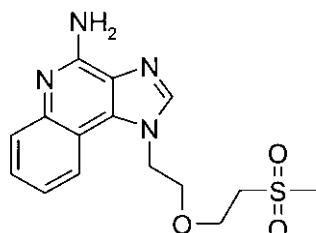
元素分析計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₃S) : C、58.44；H、6.71；N、14.35。実測値 : C、58.43；H、6.84；N、14.31。

【0195】

実施例3

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

【化62】



パートA

オルトギ酸トリエチル (2 mL , 12 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) 中の N⁴ - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } キノリン - 3 , 4 - ジアミン (3 . 1 g , 10 mmol) の溶液に、攪拌しながら添加した。ピリジン塩酸塩 (0 . 3 g) を加え、その反応混合物を還流温度に加熱して、揮発分はディーン・スターク (Dean Stark) トランプで捕集した。20分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を減圧下に濃縮すると、粘稠な油状物が得られた。その油状物を、酢酸エチルを用いて磨碎した。得られた固体物を濾過により単離し、酢酸エチルを用いて洗浄すると、2 . 17 g の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンがオフホワイト色の粉末として得られた。

【0196】

パートB

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (60 % , 2 . 15 g , 7 . 47 mmol) を、パートAからの物質 (6 . 79 mmol) のクロロホルム (34 mL) 中の懸濁液に、10分かけて添加した。20分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていた。水酸化アンモニウム (28 % 水溶液 , 34 mL) を添加した。得られた2相混合物を数分間攪拌してホモジナイズさせた。塩化パラ - トルエンスルホニル (1 . 4 g , 7 . 5 mmol) を一度に加えた。その反応混合物を周囲温度で15分間攪拌した。反応混合物を分液ロートに注ぎ、層分離させた。その水層を、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を合わせて、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、オレンジ色の油状物が得られた。その油状物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、泡状物が得られた。その物質に酢酸エチルを加え、還流温度で加熱してから、周囲温度で14時間攪拌した。得られた結晶性の白色固体物を、濾過により単離し、酢酸エチルを用いて洗浄し、真空下 65 で一夜乾燥させると、0 . 4 g の 1 -

10

20

30

40

50

{ 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。融点 145 ~ 148 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.14 (s , 1 H) , 8.08 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.62 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.44 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.24 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 6.58 (bs , 2 H) , 4.82 (t , J = 5.0 Hz , 2 H) , 3.93 (t , J = 5.0 Hz , 2 H) , 3.77 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) , 3.30 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) , 2.80 (s , 3 H) 。

MS (APCI) m/z 335 (M + H)⁺ 。

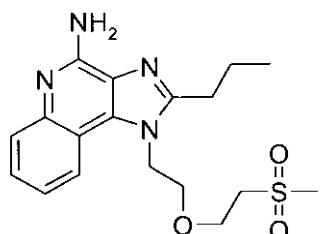
元素分析計算値 (C₁₅H₁₈N₄O₃S · 0.25H₂O) : C , 53.16 ; H , 5.50 10 ; N , 16.53 。実測値 : C , 52.83 ; H , 5.36 ; N , 16.67 。

【 0197 】

実施例 4

1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] 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

【 化 63 】



20

パート A

オルト酪酸トリエチル (2.2 mL , 14 mmol) を、アセトニトリル (60 mL) 中の N⁴ - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } キノリン - 3 , 4 - ジアミン (3.6 g , 12 mmol) の溶液に、攪拌しながら添加した。ピリジン塩酸塩 (0.3 g) を加え、その反応混合物を還流温度に加熱して、揮発分はディーン・スターク (Dean Stark) トランプで捕集した。40分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を減圧下に濃縮すると、3.7 g の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが白色の固体として得られた。 30

【 0198 】

パート B

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (60 % , 3.24 g , 11.3 mmol) を、クロロホルム (51 mL) 中のパート A からの物質 (10.2 mmol) の溶液に、8分かけて少しづつ加えた。20分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を、クロロホルム (100 mL) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) との間で分配させた。その水層を、クロロホルム (50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の泡状物として得られた。 40

【 0199 】

パート C

水酸化アンモニウム (28 % 水溶液、 17 mL) を、ジクロロメタン (51 mL) 中のパート B からの物質の溶液に添加した。得られた 2 相混合物を激しく攪拌しながら、塩化

40

50

パラ - トルエンスルホニル (1 . 9 4 g 、 1 0 . 2 m m o l) を 3 分かけて少しづつ加えた。10分後にTLCにより分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、クロロホルム (1 0 0 m L) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (5 0 m L) との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (5 0 m L) 、塩水 (5 0 m L) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗製物がオレンジ色の泡状物として得られた。その物質を、アセトニトリル、次いでエタノールからの順で再結晶させ、次いでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (9 5 / 5) を用いて溶出) により精製すると、1 . 8 g の白色の固体物が得られた。その物質をエタノールから再結晶させた。得られた白色針状物を濾過により単離し、エタノールを用いて洗浄すると、1 . 6 g の白色結晶性固体物が得られた。その物質を水 (1 5 m L) 中に懸濁させた。塩酸 (1 2 M 水溶液、 0 . 7 m L) を加えた。その固体物が一旦は溶液となつたが、その後溶液から沈殿した。水酸化ナトリウム (2 0 % 水溶液) を添加して、pHを12に調節した。固体物を濾過により単離し、水を用いて洗浄し、真空下 6 5 で一夜乾燥させると、1 . 0 g の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 1 5 0 ~ 1 5 2 。

¹H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 0 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 10
 、 7 . 6 2 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 4 1 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7
 . 2 3 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 6 . 4 4 (b s , 2 H) 、 4 . 7 4 (t , J = 5
 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 9 0 (t , J = 5 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 7 2 (t , J = 5 . 6
 H z , 2 H) 、 3 . 2 8 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 2 . 9 2 (t , J = 7 . 6 H z
 , 2 H) 、 2 . 7 7 (s , 3 H) 、 1 . 8 4 (セクステット , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、
 1 . 0 3 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) 。

M S (A P C I) m / z 3 7 7 (M + H) ⁺ 。

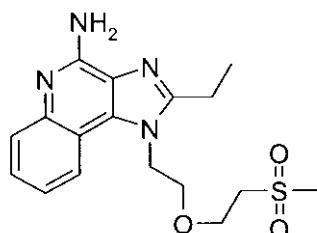
元素分析計算値 (C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃ S) : C 、 5 7 . 4 3 ; H 、 6 . 4 3 ; N 、 1 4 . 8 8
 。実測値 : C 、 5 7 . 3 7 ; H 、 6 . 5 0 ; N 、 1 4 . 8 5 。

【 0 2 0 0 】

実施例 5

2 - エチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 20

【 化 6 4 】



40

パート A

オルトプロピオン酸トリエチル (2 . 5 m L , 1 2 m m o l) を、アセトニトリル (5 0 m L) 中の N ⁴ - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 3 , 4 - ジアミン (3 . 2 g 、 1 0 m m o l) の溶液に、攪拌しながら添加した。ピリジン塩酸塩 (0 . 3 g) を加え、その反応混合物を還流温度に加熱して、揮発分はディーン・スターク (D e a n S t a r k) トランクで捕集した。40分後にTLCにより分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を減圧下に濃縮すると、3 . 2 g の 2 - エチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが油状物として得られたが、そのものは徐々

50

に固化した。

【0201】

パートB

実施例4のパートBの方法を用いて、パートAからの物質を酸化させると、2-エチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン5-オキシドがオレンジ色の固体として得られた。

【0202】

パートC

実施例4のパートCの方法を用いて、パートBからの物質をアミノ化して精製すると、0.8gの2-エチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点160~163。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.44 (bs, 2H)、4.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、3.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.97 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

MS (APCI) m/z 363 (M+H)⁺。

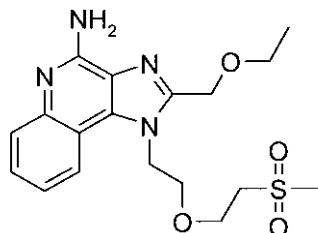
元素分析計算値 (C₁₇H₂₂N₄O₃S) : C、56.33; H、6.12; N、15.46。実測値: C、56.16; H、5.99; N、15.37。

【0203】

実施例6

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

【化65】



パートA

塩化エトキシアセチル(1.26g、10.6mmol)を、アセトニトリル(48mL)中のN⁴-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}キノリン-3,4-ジアミン(3.0g、9.7mmol)の溶液に滴下により添加した。添加が終了するときには沈殿物が生成していた。その反応溶液を周囲温度で週末の間、攪拌させておいた。沈殿物を濾過により単離し、アセトニトリルを用いて洗浄すると、3.4gの、2-エトキシ-N-[4-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}アミノ]キノリン-3-イル]アセトアミドの塩酸塩が、白色の粉末として得られた。

【0204】

パートB

エタノール(42mL)中のパートAからの物質(3.33g、8.42mmol)およびトリエチルアミン(3.5mL、25.3mmol)の溶液を還流温度で2時間加熱した。TLCの分析から、出発物質が消費し尽くされたことが判った。その反応混合物を放冷してから、減圧下に濃縮した。その残分に水(50mL)を加えてから、ジクロロメ

タン (2 × 100 mL) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が淡黄色の油状物として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、2.6 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが油状物として得られたが、それは徐々に固化した。

【 0 2 0 5 】

パート C

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (60%、2.2 g、7.6 mmol) を、クロロホルム (34 mL) 中のパート B からの物質 (6.9 mmol) の溶液に 8 分かけて少しづつ添加した。20 分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。水酸化アンモニウム (30% 水溶液、34 mL) を添加した。得られた 2 相混合物の攪拌を、両方の相が透明で赤色になるまで続けた。固体の塩化パラ - トルエンスルホニル (1.3 g、6.6 mmol) を数回に分けて添加した。その反応混合物を周囲温度で攪拌した。10 分後に TLC により分析すると、出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を、ジクロロメタン (100 mL) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) 、塩水 (50 mL) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗製物が得られた。その粗製物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、淡褐色の泡状物が得られた。その物質を熱メタノール (50 mL) に溶解させた。その溶液を、活性炭 (1 g、ダルコ (DARCO)) を用いて処理してから、セライト (CELITE) 濾過助剤の層を通過させて濾過した。その濾過ケーキを温メタノールを用いて洗い流し、その濾液を減圧下に濃縮すると、白色の泡状物が得られた。その物質をエタノールから再結晶させた。得られた固体物を濾過により単離し、エタノールを用いて洗浄し、真空下 65 °C で 4 時間乾燥させると、0.75 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが板状結晶として得られた。融点 158 ~ 160 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1 H) 6.60 (bs, 2 H) 4.85 (t, J = 5.0 Hz, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 3.92 (t, J = 5.0 Hz, 2 H) 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 3.56 (q, J = 6.9 Hz, 2 H) 3.30 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

MS (APCI) m/z 393 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₈H₂₄N₄O₄S) : C、55.09; H、6.16; N、14.28。実測値: C、54.91; H、6.04; N、14.15。

【 0 2 0 6 】

実施例 7

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

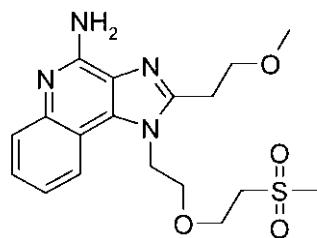
10

20

30

40

【化66】



10

パートA

実施例6のパートAの方法を使用して、N⁴-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}キノリン-3,4-ジアミン(2.9g、9.3mmol)を、塩化3-メトキシプロピオニル(1.26g、10.3mmol)と反応させると、3.5gの、3-メトキシ-N-[4-({2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}アミノ)キノリン-3-イル]プロパンアミドの塩酸塩が得られた。

【0207】

パートB

実施例6のパートBの方法を用いたが、ただし反応混合物を還流温度で10時間加熱すると、パートAからの物質が環化して、2.0gの2-(メトキシエチル)-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが油状物として得られたが、そのものは徐々に固化した。

【0208】

パートC

実施例6のパートCの方法を使用して、パートBからの物質を酸化、次いでアミノ化した。その粗製物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(95/5)を用いて溶出)により精製し、次いでエタノールから再結晶させた。得られた固体物を濾過により単離し、エタノールを用いて洗浄し、真空下65で4時間乾燥させると、0.5gの2-(2-メトキシエチル)-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンがオレンジ色の針状物として得られた。融点142~144。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.06(d, J=8.1Hz, 1H)、7.62(d, J=8.1Hz, 1H)、7.42(t, J=8.1Hz, 1H)、7.23(t, J=8.1Hz, 1H)、6.47(bs, 2H)、4.78(t, J=5.1Hz, 2H)、3.90(t, J=5.1Hz, 2H)、3.83(t, J=6.9Hz, 2H)、3.72(t, J=5.6Hz, 2H)、3.32~3.26(m, 5H)、3.21(t, J=6.9Hz, 2H) 2.76(s, 3H)。

MS (APCI) m/z 393 (M+H)⁺。

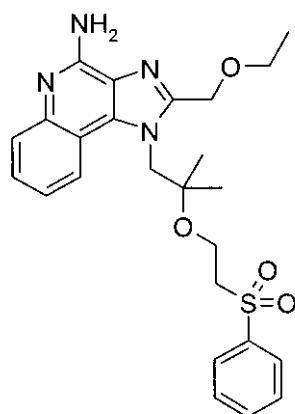
元素分析計算値(C₁₈H₂₄N₄O₄S): C、55.09; H、6.16; N、14.28。実測値: C、54.96; H、6.44; N、14.10。

【0209】

実施例8

2-エトキシメチル-1-{2-[2-(フェニルスルホニル)エトキシ]-2-メチルプロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化67】



10

パートA

固体の Pt / C (5%、0.7 g) を、パール (Parr) 反応容器中の、N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (7 g、26.8 mmol) のアセトニトリル (134 mL) 中懸濁液に添加した。その容器をシェーカーにかけにかけてから、水素を用いて加圧して 50 psi (3.4 × 10⁵ Pa) とした。17 時間後に、その反応混合物を、窒素を用いて押出してから、セライト (CELITE) 濾過材の層を通して濾過した。その濾過ケーキを、アセトニトリル (200 mL) を用いて洗浄して、洗液が透明になるようにした。その濾液を減圧下に濃縮すると、粗製物が黄色の油状物として得られた。

【0210】

パートB

塩化エトキシアセチル (4 g、30 mmol) を、アセトニトリル (134 mL) 中のパートAからの物質の溶液に、攪拌しながら滴下により添加した。添加が終了するときには沈殿物が生成していた。その反応溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過により単離し、アセトニトリルを用いて洗浄すると、粗生成物が得られたが、それには出発物質と、2 - エトキシ - N - {4 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] キノリン - 3 - イル} アセトアミドとの両方が含まれていた。その粗製混合物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0211】

パートC

水 (10 mL) 中の水酸化ナトリウム (1.3 g) の温溶液を、パートBからの物質のエタノール (29 mL) 中懸濁液に滴下により添加した。添加が完了してから、その反応混合物を還流温度に加熱した。45 分後に TLC により分析すると、アミド中間体が消費し尽くされていた。その反応混合物を冷却してから、減圧下に濃縮した。水 (100 mL) を用いてその残分を希釈し、ジクロロメタン (2 × 100 mL) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、塩水 (100 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が褐色の油状物として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、4.5 g の 1 - (2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールが無色の油状物として得られたが、そのものは徐々に固化した。

【0212】

パートD

固体の水素化ナトリウム (鉱油中約 60% 分散体、30 mg、0.72 mmol) を、

40

30

20

10

脱水テトラヒドロフラン (29 mL) 中の 1 - [2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (2 . 15 g 、 7 . 2 mmol) およびフェニルビニルスルホン (2 . 42 g, 14 . 4 mmol) の溶液に攪拌しながら添加した。その反応混合物を周囲温度で約1時間攪拌してから、水 (50 mL) を用いて反応を停止させ、酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が油状物として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、0 . 95 g の 2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (フェニルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが無色の泡状物として得られた。 10

【 0213 】

パート E

実施例4のパートBの方法を用いて、パートDからの物質を酸化させると、2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (フェニルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の泡状物として得られた。 20

【 0214 】

パート F

実施例4のパートCの方法を使用して、パートEからの物質をアミノ化した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製し、それに続けて酢酸エチルから再結晶させた。白色の板状結晶を濾過により単離し、酢酸エチルを用いて洗浄し、真空下 65 で4時間乾燥させると、0 . 55 g の 2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (フェニルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。融点 187 ~ 189 。 30

¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 8 . 20 (d, J = 8 . 1 Hz, 1 H) 、 7 . 77 ~ 7 . 75 (m, 2 H) 、 7 . 69 ~ 7 . 53 (m, 4 H) 、 7 . 40 (t, J = 8 . 1 Hz, 1 H) 、 7 . 19 (t, J = 8 . 1 Hz, 1 H) 、 6 . 57 (bs, 2 H) 、 4 . 77 (bs, 2 H) 、 4 . 65 (bs, 2 H) 、 3 . 53 ~ 3 . 47 (m, 4 H) 、 3 . 34 (t, J = 5 . 6 Hz, 2 H) 、 1 . 12 (t, J = 6 . 9 Hz, 3 H) 、 1 . 07 (bs, 6 H) 。 30

MS (APCI) m/z 483 (M + H)⁺。

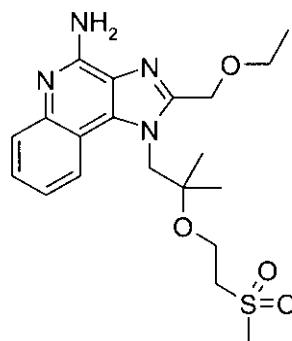
元素分析計算値 (C₂₅H₃₀N₄O₄S) : C、62 . 22 ; H、6 . 27 ; N、11 . 61 。実測値 : C、62 . 18 ; H、6 . 55 ; N、11 . 50 。

【 0215 】

実施例 9

2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化68】



10

パート A

実施例 8 のパート D の一般的方法を使用して、1 - [2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (2 . 0 g 、 6 . 7 mmol) を、メチルビニルスルホン (1 . 42 g 、 13 . 4 mmol) と反応させた。水 (50 mL) を用いてその反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が油状物として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、1 . 75 g の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが無色の泡状物として得られた。

20

【0216】

パート B

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート A からの物質を酸化させると、1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の泡状物として得られた。

30

【0217】

パート C

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート B からの物質をアミノ化した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製し、それに続けて酢酸エチルから再結晶させた。無色の板状結晶を濾過により単離し、酢酸エチルを用いて洗浄し、真空下 65 °C で 4 時間乾燥させると、1 . 11 g の 2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。融点 183 ~ 185 °C。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8 . 30 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 60 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 42 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 23 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 6 . 57 (bs , 2 H) 、 4 . 80 (bs , 4 H) 、 3 . 63 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 53 (q , J = 6 . 9 Hz , 2 H) 、 3 . 10 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 65 (s , 3 H) 、 1 . 23 (bs , 6 H) 、 1 . 13 (t , J = 6 . 9 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m/z 421 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₄S) : C、57 . 12 ; H、6 . 71 ; N、13 . 32 。実測値 : C、57 . 14 ; H、6 . 56 ; N、13 . 19。

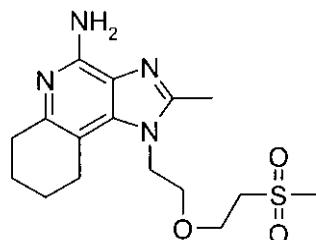
【0218】

50

実施例 10

1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - メチル - 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 9】



10

固体の酸化白金 (0 . 5) を、パール (P a r r) 反応容器中の、トリフルオロ酢酸 (7 m L) 中の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0 . 9 g , 2 . 6 m m o l) の溶液に添加した。その容器をシェーカーにかけにかけてから、水素を用いて加圧して 5 0 p s i ($3 . 4 \times 10^5$ Pa) とした。水素を定期的に加えてその圧力を維持した。5 5 時間後に、その反応混合物を、窒素を用いて押出してから、セライト (C E L I T E) 濾過材の層を通して濾過した。その濾過ケーキを、ジクロロメタン (約 2 0 0 m L) を用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。その油状物を水 (5 0 m L) に溶解させた。5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を添加することによりその溶液の pH を pH 1 2 になるように調節し、次いで、その溶液を、ジクロロメタン (2 \times 1 0 0 m L) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、塩水 (1 0 0 m L) を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が白色の泡状物として得られた。その物質を酢酸エチルから再結晶させた。得られたオフホワイト色の板状結晶を濾過により単離し、酢酸エチルを用いて洗浄し、真空下 6 5 で 4 時間乾燥させると、0 . 7 g の 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。融点 1 7 3 ~ 1 7 5 。

20

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

30

M S (A P C I) m / z 3 5 3 (M + H) ⁺ 。

元素分析計算値 (C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ S) : C , 5 4 . 5 2 ; H , 6 . 8 6 ; N , 1 5 . 9 0 。実測値 : C , 5 4 . 4 1 ; H , 6 . 7 7 ; N , 1 5 . 7 0 。

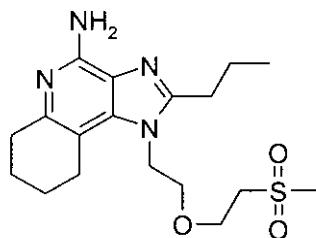
40

【 0 2 1 9 】

実施例 11

1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 2 - プロピル - 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70】



10

実施例10の方法を使用して、1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.1g)を還元し、精製すると、0.75gの1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル]-2-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点153~155。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.63 (bs, 2H)、4.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.74~3.71 (m, 4H)、3.31 (m, 2H)、2.92 (m, 2H)、2.80~2.76 (m, 5H)、2.65 (m, 2H)、1.81~1.75 (m, 6H)、0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
MS (APCI) m/z 381 (M+H)⁺。

20

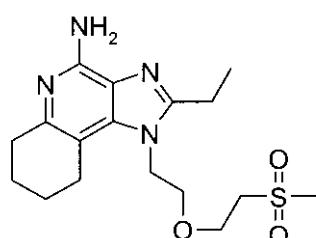
元素分析計算値(C₁₈H₂₈N₄O₃S)：C、56.82；H、7.42；N、14.72。実測値：C、56.60；H、7.33；N、14.67。

【0220】

実施例12

2-エチル-1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]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

【化71】



30

実施例10の方法を使用して2-エチル-1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.25g)を還元、精製したが、ただし、粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(95/5)を用いて溶出)により精製してから、酢酸エチルから再結晶させると、0.5gの2-エチル-1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]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-アミンが白色の粒状固体として得られた。融点146~148。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.62 (bs, 2H)、4.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.74~3.70 (m, 4H)、3.31 (m, 2H)、2.92 (m, 2H)、2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.78 (s, 3H)、2.65 (m, 2H)、1.75 (m, 4H)、1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

50

MS (APCI) m/z 367 (M+H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₇H₂₆N₄O₃S) : C、55.72; H、7.15; N、15.29

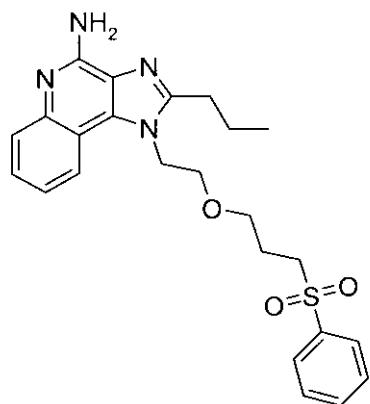
。実測値: C、55.77; H、7.14; N、14.95。

【0221】

実施例 13

1-[2-[3-(フェニルスルホニル)プロポキシ]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72】



10

20

パート A

水酸化ナトリウム (2M水溶液、800mL) を、テトラヒドロフラン (850mL) 中のエタノールアミン (100.6、1.64mol) の溶液に添加した。その反応混合物を25℃の水浴に入れ、激しく攪拌した。テトラヒドロフラン (800mL) 中のtert-ブチルジカーボネート (358g、1.64mol) の溶液を、1時間かけて滴下により添加した。その反応混合物を合計して4時間攪拌すると、その時点でのTLCの分析では、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。テトラヒドロフランを減圧下に除去すると、水性スラリーが得られた。そのスラリーを氷浴の中で冷却させた。硫酸 (1M水溶液、1L) を添加することにより、そのpHをpH2に調節した。得られた溶液を、酢酸エチル (4×500mL) を用いて抽出した。その抽出物を合わせ、水 (3×500mL)、塩水 (2×500mL) の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物の第一ロットが得られた。その水および塩水の洗液を分析すると、それらには生成物が含まれていることが判ったので、それらを、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物の第二ロットが得られた。それら二つのロットを合わせると、263.8gの(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチルが無色の油状物として得られた。

30

40

【0222】

パート B

水酸化ナトリウム (50%水溶液、1.50L) を、ジクロロメタン (3L) 中の243.8g (1.514mol) のパートAからの物質の溶液に添加した。ベンジルトリメチル塩化アンモニウム (28.1g、0.151mol) を加えた。その反応混合物を水浴 (25℃) 中に入れ、激しく攪拌した。臭化アリル (144mL、1.66mol) を一度に加えた。その反応混合物を合計して19時間攪拌すると、その時点でのTLCの分析では、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を二分割し、それぞれについて、下記の方法により仕上げを行った。反応混合物を氷水 (1L) を用いて希釈した。相分離させた。その水相を、ジクロロメタン (3×1L) を用いて抽

50

出した。有機相を合わせ、水(3×1L)、塩水(2×1L)の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。二つの分割分を合わせると、269.6gの[2-(アリルオキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルが無色の油状物として得られた。

【0223】

パートC

窒素雰囲気下9で、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(テトラヒドロフラン中0.5M溶液、1.192L、0.596mol)を、1時間かけて滴下により、100.0g(0.497mol)のパートBからの物質に添加した。4時間後にその反応混合物を冷却して約5とし、それにつづけて、水(100mL)と水酸化ナトリウム(3N、250mL)とをこの順で加えた。過酸化水素(30%、142mL、1.39mol)を1時間かけて添加した。全反応時間が15時間を超えると、TLCの分析から反応が完了したことが判った。メタ重亜硫酸ナトリウムを加えて過剰の過酸化物を中和し、それに続けて水(500mL)を加えた。その反応混合物を、ヘキサン(1L)を用いて洗浄してから、減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。その油状物を真空下周囲温度で、週末の間乾燥させると、[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルが白色の半固体物として得られた。

10

【0224】

パートD

パートCからの粗生成物に塩酸(ジオキサン中4M、1.242L)を加えてから、窒素雰囲気下で約42時間攪拌した。その反応混合物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタン/メタノールを用いて磨碎し、次いで減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。その油状物を、ジエチルエーテルを用いて4回磨碎してから、真空下で乾燥させると、粗製の3-(2-アミノエトキシ)プロパン-1-オール塩酸塩が得られた。

20

【0225】

パートE

トリエチルアミン(188mL、1.37mol)を、ジクロロメタン(1.3L)中のパートDからの物質のスラリーに添加した。窒素雰囲気下で、4-クロロ-3-ニトロキノリン(81.6g、391mmol)をその反応混合物に加えた。1時間後に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析すると、出発物質のキノリンが消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液、水、塩水の順に用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮すると、粘着性のある黄色の固体物が得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー(1.5kgのシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(98/2)を用いて溶出)により精製すると、98.1gの3-[2-[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]エトキシ]プロパン-1-オールが黄色の固体物として得られた。

30

【0226】

パートF

窒素雰囲気下で、塩化チオニル(3.7mL、51mmol)を、10g(34mmol)のパートEからの物質のジクロロメタン(100mL)中のスラリーに添加した。その反応混合物を還流温度で2.5時間加熱してから、周囲温度で一夜攪拌した。HPLCによる分析から、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を減圧下で濃縮し、残分を水(200mL)中に溶解させた。固体の炭酸カリウムを用いてその溶液を塩基性(pH10~11)とし、次いで、氷浴の中で40分間冷却した。得られた沈殿物を濾過により単離し、氷冷した水で洗い流し、次いで真空下70で数時間乾燥させた。その物質をジクロロメタン/メタノールに溶解させてから、減圧下に濃縮した。この手順を、ジクロロメタン/メタノール、次いでジエチルエーテルを用いて2回繰り返すと、11.2gのN-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-3-ニトロキノリン-4-アミンが暗黄色の固体物として得られた。

40

【0227】

50

パート G

トルエン (75 mL) 中のパート F からの物質のスラリーを、5%白金／カーボン (0.50 g) およびトルエン (25 mL) の入っているパール (Parr) 反応容器に加えた。その容器をシェーカーにかけにかけてから、水素を用いて加圧して 50 psi (3.4 × 10⁵ Pa) とした。16 時間後に TLC により分析すると、反応が不完全であることが判った。追加の触媒 (0.50 g) を加え、水素を用いて反応溶液を 50 psi (3.4 × 10⁵ Pa) に加圧した。4 時間後に TLC により分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、窒素を用いて押出してから濾過した。その濾過ケーキを、トルエンとエタノールとの混合物を用いて洗い流した。その濾液を減圧下に濃縮すると、9.24 g の N⁴-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]キノリン-3,4-ジアミンがゴム状の固体として得られた。

【0228】

パート H

オルト酪酸トリメチル (7.9 mL, 50 mmol) およびピリジン塩酸塩 (0.076 g, 0.66 mmol) を、トルエン (100 mL) 中のパート G からの物質の溶液に添加した。その反応溶液を窒素雰囲気下で 19 時間還流させて、その時点で HPLC による分析をすると、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を減圧下に濃縮すると、10.5 g の粗製の 1-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが黒色の油状物として得られた。

【0229】

パート I

3-クロロペルオキシ安息香酸 (75%, 12.74 g, 55.4 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中のパート H からの物質の溶液に一度に加えた。その反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌して、HPLC により分析すると、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。水酸化アンモニウム (27%, 50 mL) を加え、それに続けて塩化トシリ (6.64 g, 34.8 mmol) を徐々に添加した。添加が完了した後、その反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌して、HPLC により分析すると、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を、ジクロロメタンを用いて希釈し、炭酸カリウム水溶液、水、塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、8.5 g の粗生成物が灰色の固体として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (93 g のシリカゲル、酢酸エチルを用いて溶出) により精製すると、4.5 g の生成物が得られた。その物質をアセトニトリル (20 mL) から再結晶させると、1.8 g の 1-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色結晶性粉末として得られた。融点 131.0 ~ 132.0。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 8.3, 1H)、7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.45 (s, 2H)、4.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、1.78 ~ 1.89 (m, 4H)、1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

MS (APCI) m/z 347 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₈H₂₃ClN₄O) : C, 62.33; H, 6.68; N, 16.15。実測値: C, 62.39; H, 6.58; N, 16.23。

【0230】

パート J

窒素雰囲気下で、チオフェノール (0.9 mL, 8.6 mmol) を、DMF (25 mL) 中の水素化ナトリウム (0.19 g, 7.9 mmol) の懸濁液に添加した。水素の発生が終了してから、1-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-2-プロピル-1

10

20

30

40

50

H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (2 . 5 0 g 、 7 . 2 mmol) 、パート A ~ I の方法により調製したもの) を加えた。その反応混合物を周囲温度で 1 . 5 時間攪拌して、HPLC により分析すると、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を、はげしく攪拌している水 (2 5 0 mL) の中に注いだ。炭酸ナトリウム (約 0 . 5 g) を加えて過剰のチオレートを中和し、50% 水酸化ナトリウムを用いて pH を約 1 4 に調節した。得られた黄褐色の沈殿物を濾過により単離し、次いでアセトニトリルから再結晶させると、1 . 9 5 g の 1 - { 2 - [3 - (フェニルチオ) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが黄褐色の結晶性固体として得られた。

【 0 2 3 1 】

10

パート K

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (75% 、 2 . 3 5 g 、 1 0 . 2 mmol) を、ジクロロメタン (1 5 mL) 中のパート J からの物質 (1 . 9 g 、 4 . 6 mmol) の溶液に添加した。15 分後に HPLC により分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、ジクロロメタン (5 0 mL) を用いて希釈し、炭酸カリウム飽和水溶液、水 (3 × 5 0 mL) 、塩水 (3 × 5 0 mL) の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、1 . 4 4 g の褐色のゴム状固体が得られた。その物質を、エーテルを用いて磨碎すると、固体が得られたので、それを別の実験からの物質 0 . 8 2 g と合わせて、カラムクロマトグラフィー (5 0 g のシリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (9 8 / 2) を用いて溶出) により精製すると、1 . 1 g の 1 - { 2 - [3 - (フェニルスルホニル) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 1 6 0 . 0 ~ 1 6 1 . 0 。

¹H NMR (3 0 0 MHz, DMSO) 8 . 0 3 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 6 9 ~ 7 . 7 6 (m , 3 H) 、 7 . 5 9 ~ 7 . 6 4 (m , 3 H) 、 7 . 4 1 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 2 1 (t , J = 7 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 4 7 (s , 2 H) 、 4 . 6 8 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H) 、 3 . 7 6 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H) 、 3 . 3 2 (t , J = 6 . 0 Hz , 2 H) 、 3 . 0 8 ~ 3 . 1 3 (m , 2 H) 、 2 . 8 6 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 、 1 . 8 1 (見かけ上ヘクステット , J = 7 . 6 、 7 . 4 、 7 . 3 Hz , 2 H) 、 1 . 6 1 ~ 1 . 6 9 (m , 2 H) 、 1 . 0 0 (t , J = 7 . 4 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m / z 4 5 3 (M + H) ⁺ 。

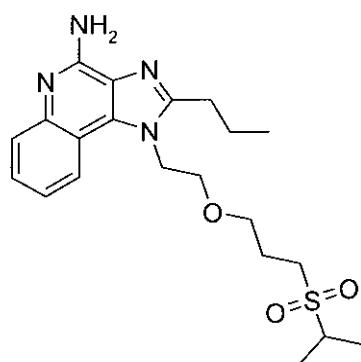
元素分析計算値 (C₂₄H₂₈N₄O₃S) : C 、 6 3 . 6 9 ; H 、 6 . 2 4 ; N 、 1 2 . 3 8 。実測値 : C 、 6 3 . 5 1 ; H 、 6 . 3 2 ; N 、 1 2 . 2 8 。

【 0 2 3 2 】

実施例 1 4

1 - (2 - { 3 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] プロポキシ } 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

【化 7 3】



10

パート A

D M F (2 5 m L) 中の 1 - [2 - (3 - クロロプロポキシ) 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 (2 . 5 0 g , 7 . 2 1 m m o l) の溶液の中に、窒素を 5 分間バブリングさせた。2 - プロパンチオール酸ナトリウム (0 . 8 5 g , 8 . 6 5 m m o l) を加え、その反応混合物を、窒素雰囲気下周囲温度で攪拌した。1 6 時間後に H P L C により分析すると、出発物質の 5 0 % が消費されていた。追加の 2 - プロパンチオール酸ナトリウム (0 . 6 g) を加え、さらに 2 . 5 時間後には 2 回目の添加 (0 . 2 5 g) を行った。合計 2 1 時間後に、反応混合物を、激しく攪拌している水 (2 5 0 m L) の中に注いだ。得られた黄褐色の沈殿物を濾過により単離すると、2 . 3 4 g の 1 - (2 - { 3 - [(1 - メチルエチル) チオ] プロポキシ } エチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが得られた。 20

[0 2 3 3]

パ - ト B

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (75%、2.79 g、12.1 mmol) を、ジクロロメタン (25 mL) 中のパート A からの物質 (2.34 g、6.06 mmol) の溶液に添加した。15 分後に HPLC により分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、ジクロロメタン (50 mL) を用いて希釈し、炭酸カリウム飽和水溶液、水 (3 × 50 mL)、塩水 (2 × 50 mL) の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、粗生成物が褐色の油状物として得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (300 g のシリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (98 / 2) を用いて溶出) により精製し、次いでアセトニトリルから再結晶させると、1.53 g の 1 - (2 - {3 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] プロポキシ} エチル) - 2 - プロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の結晶性固体として得られた。融点 176.0 ~ 177.0 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)、7.61 (d, J = 8.3、1 H)、7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.44 (s, 2 H)、4.73 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.84 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2 H)、3.10 (p, J = 6.8、6.8 Hz, 1 H)、2.81~2.94 (m, 4 H)、1.76~1.89 (m, 4 H)、1.13 (d, J = 6.8、6 H)、1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

MS (APCI) m/z 419 (M + H) +.

元素分析計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₃S) : C、60.26; H、7.22; N、13.39
。実測値: C、60.13; H、7.57; N、13.39。

。又如圖：

案 例 1 5

20

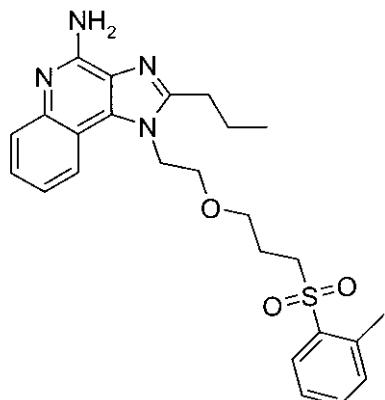
30

40

50

1 - (2 - { 3 - [(2 - メチルフェニル) スルホニル] プロポキシ } 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

【化 7 4】



10

パート A

窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム (0.19 g、7.9 mmol) を、D M F (25 mL) 中のオルト - チオクレゾールの溶液に添加した。水素の発生が終了したら、1 - [2 - (3 - クロロプロポポキシ) 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 (2.50 g、7.2 mmol) を加えた。2時間後にH P L C により分析すると、出発物質が残っていた。オルト - チオクレゾール (0.5 mL) および水素化ナトリウム (0.10 g) を加えた。その反応溶液を1.7日攪拌し、その時点ではH P L C による分析をすると、すべての出発物質が消費し尽くされていることが判った。その反応混合物を激しく攪拌している水 (250 mL) の中に注ぎ、得られた混合物を、ジクロロメタン (50 mL) を用いて抽出した。その有機層を、炭酸カリウム飽和水溶液、塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、3.68 g の粗製の 1 - (2 - { 3 - [(2 - メチルフェニル) チオ] プロポキシ } エチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが褐色のゴム状固体として得られた。

20

30

40

【0235】

パート B

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (75%、3.32 g、14.4 mmol) を、ジクロロメタン (25 mL) 中のパート A からの物質の溶液に添加した。1時間および2時間の時点では、H P L C の分析から出発物質が残っていることが判ったので、追加の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (それぞれ 0.80 g および 0.20 g) を加えた。2回目の添加をしてから 15 分後に、その反応混合物を、1 N の水酸化カリウム (50 mL) を用いて希釈した。その有機層を分離してから、水 (2 × 75 mL)、塩水 (2 × 50 mL) の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、3.44 g の褐色の油状物が得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (200 g のシリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (98 / 2) を用いて溶出) により精製すると、1.20 g の生成物が得られた。その物質を、アセトニトリル (15 mL) から再結晶させ、次いでジクロロメタン / メタノールを用いて磨碎すると、0.58 g の 1 - (2 - { 3 - [(2 - メチルフェニル) スルホニル] プロポキシ } エチル) - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 159.0 ~ 160.0 °C。

50

¹H N M R (300 MHz, C D C 13) 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 2 H)、

7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H)、7.44 ~ 7.48 (m, 2 H)、7.23

~ 7.33 (m, 3H)、5.38 (s, 2H)、4.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、1.84~1.96 (m, 4H)、1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

MS (APCI) m/z 467 (M+H)⁺。

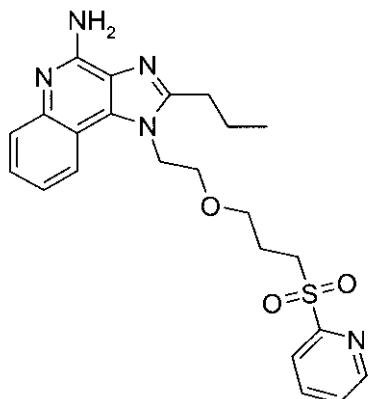
元素分析計算値 (C₂₅H₃₀N₄O₃S · 0.1H₂O) : C、64.11; H、6.50; N、11.96。実測値: C、63.93; H、6.51; N、11.91。

【0236】

実施例 16

2-プロピル-1-(2-{3-[(ピリジン-2-イル)スルホニル]プロポキシ}エチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化75】



パート A

窒素雰囲気下で、2-メルカプトピリジン (1.23 g、11.1 mmol) を、DMF (30 mL) 中の水素化ナトリウム (0.41 g の 60%、10 mmol) の懸濁液に添加した。水素の発生が終了したら、1-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン (3.20 g、9.23 mmol) を加えた。2時間後にHPLCにより分析すると、出発物質が残っていた。2-メルカプトピリジン (0.30 g) と水素化ナトリウム (0.10 g) を加えた。3.5時間後に、反応混合物を激しく攪拌している水の中に注いだ。得られた褐色の固形物を濾過により単離してから、ジエチルエーテルを用いて磨碎すると、3.71 g の 2-プロピル-1-(2-{3-[(ピリジン-2-イル)チオ]プロポキシ}エチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが固形物として得られた。

【0237】

パート B

3-クロロペルオキシ安息香酸 (4.10 g の 75%、17.6 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) 中のパート A からの物質の溶液に添加した。15分後にHPLCにより分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、1Nの水酸化カリウム (100 mL) およびジクロロメタン (50 mL) を用いて希釈し、10分間攪拌した。その有機層を分離し、次いで、1N水酸化カリウム (2 × 50 mL)、水 (1 × 50 mL)、塩水 (2 × 50 mL) の順に用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、3.61 g の褐色の固形物が得られた。その物質を、少量のジクロロメタンを含む酢酸エチルを用いて磨碎すると、2.1 g の褐色の固形物が得られた。その物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル、酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル / メタノール (95 / 5)、酢酸エチル / メタノール (9 / 1) を順に用いて溶出) により精製すると、1.2 g の 2 - プロピル - 1 - { 3 - [(ピリジン - 2 - イル) スルホニル] プロポキシ } エチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 150.0 ~ 151.0。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1 H)、8.13 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.97 ~ 8.01 (m, 2 H)、7.71 ~ 7.73 (m, 1 H)、7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、7.37 (t, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1 H)、6.38 (s, 2 H)、4.67 (t, J = 5.2 Hz, 2 H)、3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2 H)、3.28 ~ 3.38 (m, 4 H)、2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)、1.82 (見かけ上ヘクステット, J = 7.6、7.4、7.3 Hz, 2 H)、1.69 ~ 1.71 (m, 2 H)、0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

MS (APCI) m/z 454 (M + H)⁺。

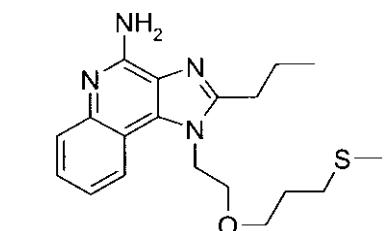
元素分析計算値 (C₂₃H₂₇N₅O₃S) : C、60.91; H、6.00; N、15.44。実測値: C、60.59; H、5.91; N、15.32。

【0238】

実施例 17

1 - { 2 - [3 - (メチルチオ) プロポキシ] 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

【化76】



20

D MF (53 mL) 中のナトリウムチオメトキシド (0.94 g の 95%、13 mmol) および 1 - [2 - (3 - クロロプロポキシ) 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 (3.7 g、11 mmol) の懸濁液を、80 で 2 時間加熱した。その反応混合物を、はげしく攪拌している水 (400 mL) の中に注いだ。その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌してから、氷 / 水浴の中で 1 時間冷却した。得られた沈殿物を濾過により単離し、冷水を用いて洗浄し、空気乾燥させると、約 3.5 g の生成物が得られた。その一部 (0.85 g) を酢酸エチルから再結晶させると、1 - { 2 - [3 - (メチルチオ) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 99 ~ 101。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.42 (bs, 2 H)、4.71 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.82 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H)、2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、1.89 (s, 3 H) 1.86 (セクステット, J = 7.5 Hz, 2 H) 1.60 (ペンテット, J = 7.5 Hz, 2 H) 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)。

MS (APCI) m/z 359 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₂S · 1 / 2 H₂O) : C、62.10; H、7.40; N、15.24。実測値: C、61.93; H、7.16; N、15.14。

【0239】

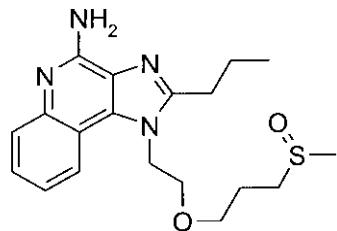
30

40

50

実施例 18

1 - { 2 - [3 - (メチルスルフィニル) プロポキシ] 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
【化 77】



10

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (約 77 % 、 0 . 62 g 、 2 . 8 mmol) を、 クロロホルム (14 mL) 中の 1 - { 2 - [3 - (メチルチオ) プロポキシ] 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 (1 . 0 g 、 2 . 8 mmol) の溶液に、 5 分かけて少量ずつ添加した。 20 分後に TLC により分析すると、 出発物質はすべて消費し尽くされていた。 その反応混合物を、 ジクロロメタン (100 mL) と炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) との間で分配させた。 その有機層を、 炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) 、 塩水 (50 mL) の順で洗浄し、 無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、 濾過し、 減圧下に濃縮すると、 白色の泡状物が得られた。 この物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製し、 続けて酢酸エチル (60 mL) から再結晶させると、 0 . 44 g の 1 - { 2 - [3 - (メチルスルフィニル) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが板状結晶として得られた。 融点 148 ~ 151 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8 . 07 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 60 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 40 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 22 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 6 . 43 (bs , 2 H) 、 4 . 72 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H) 、 3 . 84 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H) 、 3 . 40 (t , J = 6 . 2 Hz , 2 H) 、 2 . 92 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 46 (m , 2 H) 、 2 . 39 (s , 3 H) 1 . 86 (セクステット , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 1 . 71 (ペンテット , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 1 . 04 (t , J = 7 . 6 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m / z 375 (M + H)⁺ 。

元素分析計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₂S) : C 、 60 . 94 ; H 、 7 . 00 ; N 、 14 . 96 。 実測値 : C 、 60 . 73 ; H 、 6 . 82 ; N 、 14 . 85 。

【 0240 】

実施例 19

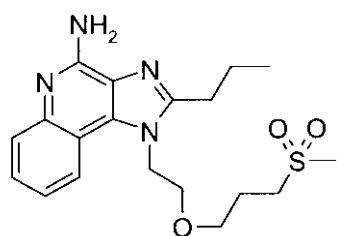
1 - { 2 - [3 - (メチルスルホニル) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
【 0240 】

20

30

40

【化78】



10

3-クロロペルオキシ安息香酸（約77%、2.2g、7.6mmol）を、クロロホルム（19mL）中の1-[2-[3-(メチルチオ)プロポキシ]エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン（1.37g、3.8mmol）の溶液に、9分かけて少量ずつ添加した。15分後にTLCにより分析すると、出発物質はすべて消費し尽くされていた。その反応混合物を、ジクロロメタン（100mL）と炭酸ナトリウム飽和水溶液（50mL）との間で分配させた。その有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液（50mL）、塩水（50mL）の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、赤色の油状物が得られた。この物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール（95/5）を用いて溶出）により精製し、続けて酢酸エチル（60mL）から再結晶させると、0.7gの1-[2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]エチル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンがベージュ色の粉末として得られた。融点149~151。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.44 (bs, 2H)、4.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、3.84 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、2.96~2.89 (m, 4H)、2.86 (s, 3H) 1.90~1.77 (m, 4H) 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

MS (APCI) m/z 391 (M+H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₃S) : C、58.44；H、6.71；N、14.35。実測値: C、58.40；H、7.02；N、14.31。

20

30

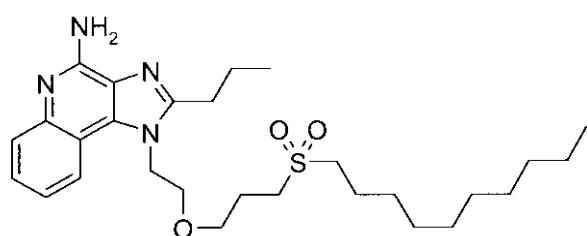
30

【0241】

実施例20

1-[2-[3-(デカン-1-スルホニル)プロポキシ]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79】



40

パートA

水素化ナトリウム（約60%、0.28g、6.92mmol）を、DMF（29mL）

50

) 中の 1 - デカンチオール (1.2 g、6.9 mmol) の溶液に少量ずつ添加した。その反応混合物を周囲温度で攪拌してから、1 - [2 - (3 - クロロプロポキシ) 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 (2.0 g、5.8 mmol) を少量ずつ添加した。その反応混合物を周囲温度で 90 時間攪拌してから、激しく攪拌している水 (200 mL) の中に注いだ。得られた混合物を、ジクロロメタン (2 × 100 mL) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、減圧下に濃縮すると、粗生成物が黄色の油状物として得られた。その油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、1.55 g の 1 - { 2 - [3 - (デカン - 1 - チオ) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが透明な油状物として得られた。 10

【 0242 】

パート B

パート B からの物質を、実施例 19 の方法を用いて酸化させた。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて溶出) により精製すると、1.3 g の暗褐色の油状物が得られた。その油状物をメタノール (100 mL) に溶解させた。その溶液を穏やかに加熱し、活性炭 (1 g のダルコ (DARCO)) を加えて 10 分間攪拌した。その混合物を、セライト (CELITE) 濾過助剤の層を通して濾過し、そのフィルターケークをメタノールを用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、無色の油状物が得られた。その油状物を、ジエチルエーテルを用いて磨碎すると、固体物が得られた。その固体物を濾過により単離し、ジエチルエーテルを用いて洗浄し、真空下周囲温度で乾燥させると、0.7 g の 1 - { 2 - [3 - (デカン - 1 - スルホニル) プロポキシ] エチル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 84 ~ 86。 20

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.47 (bs, 2 H)、4.73 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.83 (t, J = 5.0 Hz, 2 H)、3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2 H)、2.96 ~ 2.89 (m, 6 H)、1.90 ~ 1.75 (m, 4 H)、1.59 ~ 1.54 (m, 2 H)、1.32 ~ 1.24 (m, 14 H)、1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)、0.88 ~ 0.83 (m, 3 H)。 30

MS (APCI) m/z 517 (M + H)⁺。

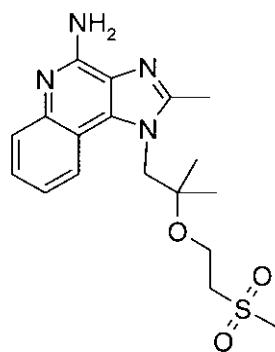
元素分析計算値 (C₂₈H₄₄N₄O₃S · 1 / 2 H₂O) : C、63.97；H、8.63；N、10.66。実測値: C、64.04；H、8.64；N、10.57。

【 0243 】

実施例 21

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

【化 8 0】



10

パート A

水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散体、41 mg、1.04 mmol）を、テトラヒドロフラン（41 mL）中の 1-(4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール（米国特許第5,266,575号明細書の比較例C1の記載に従って調製したもの、3.00 g、10.4 mmol）およびメチルビニルスルホン（2.20 g、20.7 mmol）の溶液に攪拌しながら添加した。その反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。水（100 mL）を加え、その混合物を、酢酸エチル（3 × 50 mL）を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチルを用いて溶出）により精製すると、1.8 g の 4-クロロ-2-メチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが白色の固体として得られた。

20

【0244】

パート B

メタノール中アンモニア溶液（7 M、18 mL）に懸濁させた 4-クロロ-2-メチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン（1.80 g、4.55 mmol）を、加圧容器の中 150 で 14 時間加熱した。その容器を放冷して室温とした。固体物を濾過により単離し、メタノールを用いて洗浄し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中 10% メタノールを用いて溶出）により精製すると、白色の固体物が得られた。その固体物を水（100 mL）中で 1 時間攪拌し、濾過により単離し、水を用いて洗浄し、乾燥させると、0.84 g の 2-メチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点 253~255。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.44 (bs, 2H)、4.66 (bs, 2H)、3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.64 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)、1.25 (bs, 6H)。
MS (APCI) m/z 377 (M + H)⁺。

40

元素分析計算値 (C₁₈H₂₄N₄O₃S) : C、57.43；H、6.43；N、14.88。
実測値 : C、57.32；H、6.47；N、14.75。

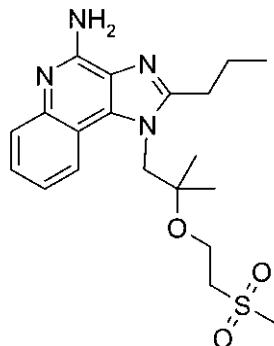
【0245】

実施例 22

1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-2-プロピ

50

ル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
【化 8 1】



10

パート A

オルト酪酸トリメチル (1.90 g、12.7 mmol) およびピリジン塩酸塩 (0.13 g、1.2 mmol) を、1 - [(3 - アミノキノリン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (実施例 8 のパート A の記載に従って調製したもの、約 2.7 g、11.5 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 中懸濁液に添加した。その反応混合物を、ディーン・スターク (Dean Stark) トラップをつけて、還流温度で 45 分間攪拌してから、放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いて溶出) にかけると、化合物の混合物が得られたので、それらを合わせ、反応条件に再度置いた。その混合物を放冷して室温とし、減圧下に濃縮すると、1 - (2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールが白色の固体として得られたので、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0246】

パート B

金属ナトリウム (0.03 g、1.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (24 mL) 中のパート A からの物質 (1.7 g、6.0 mmol) の溶液に添加した。その反応混合物を 1 時間超音波処理してから、還流温度で 2 時間加熱した。反応混合物を放冷して室温とし、メチルビニルスルホン (1.3 g、12 mmol) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 17 時間攪拌してから、水 (50 mL) を加えた。その混合物を、酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いて溶出) により精製すると、1.3 g の 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンがオフホワイト色の粉末として得られた。

【0247】

パート C

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート B からの物質を酸化させると、1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドが淡オレンジ色の油状物として得られた。

【0248】

パート D

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート C からの物質をアミノ化した。その粗生成物をアセトニトリルから再結晶させた。その黄褐色の結晶物を濾過により単離し、アセ

20

30

40

50

トニトリルを用いて洗浄し、真空下 65 °C で乾燥させると、1.0 g の 1-[2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが黄褐色の板状結晶として得られた。融点 203 ~ 206 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (bs, 2H), 4.76 ~ 4.55 (bs, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.82 (セクステット, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (bs, 6H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
MS (APCI) m/z 405 (M+H)⁺。

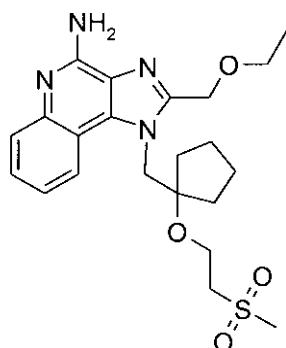
元素分析計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₃S) : C, 59.38; H, 6.98; N, 13.85。実測値: C, 59.38; H, 6.91; N, 13.82。

【0249】

実施例 23

2-(エトキシメチル)-1-[{1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロペンチル}メチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化82】



20

30

パート A

ニトロメタン (36 mL) およびエタノール (14 mL) 中のシクロペンタノン (40.0 mL, 45.2 mmol) の溶液に、エタノール中のナトリウムエトキシドの溶液 (2.67 M, 8.5 mL, 23 mmol) を添加した。その溶液を室温で 5 日間攪拌した。水 (400 mL) を加え、その混合物を、酢酸エチル (2 × 350 mL) を用いて抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (2 × 200) および塩水 (200 mL) を用いて洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。減圧下で蒸留により、生成物から出発物質と溶媒を除去すると、8.3 g の 1-(ニトロメチル)シクロペンタノールが黄色の液状物として得られた。

40

【0250】

パート B

エタノール (150 mL) 中で 1-(ニトロメチル)シクロペンタノール (8.3 g, 57.2 mmol) と 20% 水酸化パラジウム / カーボン (0.6 g) との混合物を、パール (Parr) 反応装置中で 1 日かけて、水素压 35 psi (2.4 × 10⁵ Pa) で水素化した。仕上げをすると、その反応が不完全であったので、新しい触媒を用いて、再度反応条件下に 8 日間置いた。その混合物を、セライト (Celite) 濾過材を通して濾過し、その濾液を濃縮すると、油状物が得られたが、そのものには、所望のアミン生成物である 1-(アミノメチル)シクロペンタノールとそれに対応するヒドロキシルアミンが 13:1 の比率で含まれていた。その油状物をトルエンから濃縮してエタノールを除去

50

し、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0251】

パートC

ジクロロメタン(280mL)中の1-(アミノメチル)シクロペントノール(約55.2mmol、上述のようにして調製したもの)の溶液に、トリエチルアミン(7.76mL、55.7mmol)および4-クロロ-3-ニトロキノリン(9.22g、44.3mmol)を添加した。その混合物を室温で週末の間、静置した。生成した固体物を濾過により単離した。さらに2回、固体物を母液から単離した。その黄色の固体物を水中で搅拌し、濾過した。その固体物を、水を用いて数回洗浄し、真空中で加熱して乾燥させると、8.29gの1-{[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロペントノールが黄色の結晶物として得られた。

【0252】

パートD

エタノール(200mL)中の1-{[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロペントノール(8.26g、28.8mmol)および5%白金/カーボン(0.9g)の混合物を、パール(Par)反応装置で一夜かけて水素化させた。その混合物をセライト(CELITE)濾過助剤を通して濾過し、その濾液を濃縮した。生成物の1-{[(3-アミノキノリン-4-イル)アミノ]メチル}-1-シクロペントノールをトルエンおよびジクロロメタンから濃縮して、残存エタノールを除去してから、ただちに次のステップにおいて使用した。

【0253】

パートE

ジクロロメタン(200mL)中の1-{[(3-アミノキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロペントノール(約28.8mmol)の0として溶液に、トリエチルアミン(4.41mL、31.6mmol)および塩化エトキシアセチル(純度88%、3.96g、30.2mmol)を添加した。室温に3時間置いたあと、その溶液を濃縮し、エタノール(260mL)とトリエチルアミン(14mL)を加えた。得られた溶液を還流温度で18時間加熱してから、減圧下に濃縮した。得られた残分を、ジクロロメタンと水の間で分配させた。その有機層を、塩水を用いて2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、油状物が得られたが、それにアセトニトリルを加えると白色の固体物が生成した。その混合物を短時間超音波処理し、濾過した。その白色の粉末を真空中で乾燥させると、4.55gの1-{[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチル}シクロペントノールが得られた。

【0254】

パートF

水素化ナトリウム(オイル中60%分散体、36mg、0.8mmol)を、テトラヒドロフラン(18mL)中の1-{[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチル}シクロペントノール(1.45g、4.50mmol)およびメチルビニルスルホン(0.95g、8.9mmol)の溶液に搅拌しながら添加した。その反応混合物を室温で1時間搅拌してから、追加のメチルビニルスルホン(0.47g)を加えた。水(50mL)を加え、その混合物を、酢酸エチル(3×50mL)を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、1.2gの2-(エトキシメチル)-1-(1-{[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロペントル}メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが無色の油状物として得られた。

【0255】

パートG

実施例4のパートBの方法を使用して、パートFからの物質を酸化させると、2-(エ

10

20

30

40

50

トキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロペンチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドが淡オレンジ色の油状物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【 0 2 5 6 】

パート H

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート G からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール) により精製すると、泡状物が得られ、それを酢酸エチルから結晶化させると、0.60 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロペンチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の板状結晶として得られた。融点 163 ~ 165 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.24 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) 7.61 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) 7.44 (t , J = 8.1 Hz , 1 H) 7.25 (t , J = 8.1 Hz , 1 H) 6.60 (bs , 2 H) 4.94 (s , 2 H) 4.83 (s , 2 H) 3.62 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) 3.54 (q , J = 6.9 Hz , 2 H) 3.14 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) 2.81 (s , 3 H) 1.85 (m , 2 H) 1.59 ~ 1.57 (m , 6 H) 1.15 (t , J = 6.9 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m/z 447 (M + H)⁺。

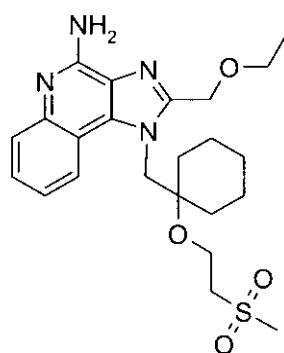
元素分析計算値 (C₂₂H₃₀N₄O₄S) : C、59.17 ; H、6.77 ; N、12.55 20 。実測値 : C、59.07 ; H、6.84 ; N、12.32 。

【 0 2 5 7 】

実施例 2 4

2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロヘキシリル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 8 3 】



パート A

ジクロロメタン (100 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (6.30 g , 30.2 mmol) の混合物に、0 で、トリエチルアミン (0.1 mL) を添加した。そうして得られた溶液に、1 - アミノメチル - 1 - シクロヘキサノール塩酸塩 (5.00 g , 30.2 mmol) を加え、次いで、トリエチルアミン (4.1 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) を加えた。その混合物を放置して室温にまで温め、さらにトリエチルアミン (4.2 mL) を加えた。その黄色の混合物を一夜攪拌してから、濃縮してその容積を約半分とし、還流温度で 1 時間加熱した。その混合物を減圧下に濃縮し、得られた固体物を 1 M の NaOH 水溶液 (100 mL) と CH₂Cl₂ (200 mL) との間で分配させた。その有機層を、水 (2 × 50 mL) および塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、黄色の固体物が得られたが、それを熱イ

ソプロパノールから結晶化させると、黄色の結晶物(9.04g)が得られた。その黄色の結晶物を¹H NMRで分析すると、イソプロピルアルコール対1-[{(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロヘキサノールが1:1.4の混合物であることが判った。¹H NMRの結果から、混合物の中の1-[{(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロヘキサノールの質量が計算された(7.88g)。その生成物(純度87%)を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0258】

パートB

トルエン(160mL)およびエタノール(20mL)中の、上で調製した1-[{(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロヘキサノール(純度87%、7.00g、20.3mmol)および5%白金/カーボン(0.60g)の混合物を、パール(Parr)反応装置で2時間、20~30psi(1.4×10⁵~2.1×10⁵Pa)の圧力で水素化させた。その混合物を、セライト(Celite)濾過材を通して濾過し、トルエンを用いて洗い流した。その濾液を濃縮すると油状物となるが、その油状物を2回トルエンから濃縮させた。その油状物に、CH₂Cl₂(200mL)を加えた。得られた溶液を氷浴の中で冷却し、トリエチルアミン(3.11mL、22.3mmol)を加え、続けて塩化エトキシアセチル(純度88%、2.96g、21.3mmol)を滴下により添加した。その溶液を放置して1時間かけて室温にまで温めたが、その間に沈殿物が生成した。反応混合物を濃縮すると黄色の泡状物が得られたので、それにエタノール(200mL)とトリエチルアミン(11mL)を加えた。得られた溶液を還流温度で13時間加熱した。その溶液を濃縮すると黄色の固体物となつたので、それをCH₂Cl₂(150mL)に溶解させ、水(50mL)および塩水(75mL)を用いて洗浄した。その有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると固体物となつたので、それをCHCl₃/CH₂Cl₂から結晶化させると、乾燥後に、1.94gの1-[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチル}シクロヘキサノールが淡オレンジ色の結晶として得られた。

【0259】

パートC

テトラヒドロフラン(25mL)中の1-[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチル}シクロヘキサノール(2.1g、6.2mmol)の溶液に攪拌しながら、水素化ナトリウム(オイル中60%分散体、25mg、0.62mmol)、続いてメチルビニルスルホン(1.30g、12.4mmol)を添加した。その反応混合物を還流温度で2時間加熱し、追加のメチルビニルスルホン(1当量)および水素化ナトリウム(オイル中60%分散体、スパチュラ1杯分)を加えた。その混合物を室温で一夜攪拌させておいた。水(50mL)を加えると沈殿物が生成したので、それを濾過により除去した。その濾液を、ジクロロメタン(2×50mL)を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、0.45gの2-(エトキシメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロヘキシル}メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが無色の油状物として得られた。

【0260】

パートD

実施例4のパートBの方法を使用して、パートCからの物質を酸化させると、2-(エトキシメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロヘキシル}メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン5-オキシドがオレンジ色の油状物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0261】

パートE

10

20

30

40

50

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート D からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール）により精製すると、泡状物が得られ、それを酢酸エチルから結晶化させると、0.25 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロヘキシル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが無色の板状結晶として得られた。融点 159 ~ 161 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.61 (bs, 2 H)、4.83 (s, 2 H)、4.81 (s, 2 H)、3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.55 (q, J = 6.9 Hz, 2 H)、3.18 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.90 (s, 3 H) 10.77 ~ 1.74 (m, 2 H)、1.52 ~ 1.38 (m, 7 H)、1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)、1.10 (m, 1 H)。

MS (APCI) m/z 461 (M + H)⁺。

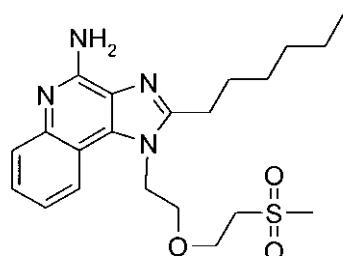
元素分析計算値 (C₂₃H₃₂N₄O₄S) : C、59.98; H、7.00; N、12.16。実測値: C、59.98; H、7.07; N、12.07。

【0262】

実施例 25

2 - ヘキシル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 20

【化84】



30

パート A

塩化ヘプタノイル (1 mL、6.5 mmol) を滴下により、アセトニトリル (30 mL) 中の N⁴ - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } キノリン - 3 , 4 - ジアミン（実施例 1 のパート A ~ E の記載に従って調製したもの、約 1.8 g、約 5.9 mmol）の溶液に添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌させておいてから、減圧下に濃縮すると、N - [4 - ({ 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } アミノ) キノリン - 3 - イル] ヘプタンアミド塩酸塩がオレンジ色の泡状物として得られたが、それを精製することなく使用した。

40

【0263】

パート B

パート A からの物質をエタノール (20 mL) およびトリエチルアミン (2.5 mL) と組み合わせると、溶液となるので、それを還流温度で 10 時間加熱した。その溶液を放冷して室温としてから、減圧下に濃縮すると褐色の固体物が得られた。その固体物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール）により精製すると、2.15 g の 2 - ヘキシル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンがオフホワイト色の固体物として得られた。

【0264】

50

パート C

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート B からの物質を酸化させると、2 - ヘキシル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の固体として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【 0 2 6 5 】

パート D

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート C からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール) により精製すると、粉末が得られたが、それをアセトニトリルから結晶化させると、1 . 3 g の 2 - ヘキシル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] エチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが板状結晶として得られた。融点 158 ~ 160 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8 . 04 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 61 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 41 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 23 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 43 (bs , 2 H) 、 4 . 73 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 89 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 72 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 27 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 93 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 、 2 . 76 (s , 3 H) 、 1 . 81 (ペンテット , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 、 1 . 45 ~ 1 . 39 (m , 2 H) 、 1 . 36 ~ 1 . 31 (m , 4 H) 、 0 . 89 (t , J = 7 . 5 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m / z 419 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₃S) : C、60 . 26 ; H、7 . 22 ; N、13 . 39 。実測値 : C、60 . 33 ; H、7 . 19 ; N、13 . 38 。

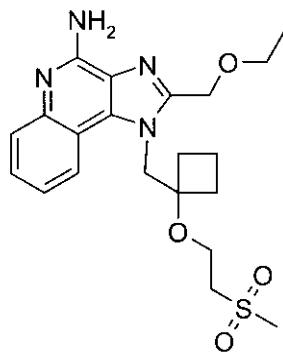
【 0 2 6 6 】

実施例 2 6

2 - (エトキシメチル) - 1 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロブチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 8 5 】

30



40

パート A

エタノール (10 mL) 中のシクロブタノン (10 . 0 g, 143 mmol) およびニトロメタン (12 mL) の溶液に、エタノール中のナトリウムエトキシド (2 . 67 M, 2 . 7 mL, 7 . 2 mmol) を添加した。その混合物を室温で 6 日間攪拌した。水を添加し、その混合物を、酢酸エチル (3 x) を用いて抽出した。有機相を合わせ、水および塩水を用いて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その揮発分を真空下で蒸留により除去すると、8 . 51 g の 1 - (ニトロメチル) シクロブタノールが黄色の液状物として得られた。

50

【0267】

パートB

エタノール(200mL)中の1-(ニトロメチル)シクロブタノール(8.2g、62.5mmol)および20%水酸化パラジウム/カーボン(1.0g)の混合物を、パール(Parr)反応装置で40psi(2.8×10⁵Pa)の圧力で6日かけて水素化させた。20%水酸化パラジウム/カーボン(1.2g)をさらに加え、その混合物を40psi(2.8×10⁵Pa)でさらに5日間水素化させた。その混合物を、セライト(CELITE)濾過材を通して濾過し、エタノールを用いて洗い流した。濾液を濃縮すると油状物となつたので、それをジクロロメタンおよびクロロホルムから濃縮して、残存のエタノールを除去した。1-(アミノメチル)シクロブタノールがオフホワイト色の固体物(6.15g)として得られたが、それをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

10

【0268】

パートC

ジクロロメタン(312mL)中の1-(アミノメチル)シクロブタノール(62.5mmol)の溶液に、トリエチルアミン(8.71mL、62.5mmol)および4-クロロ-3-ニトロキノリン(13.04g、62.5mmol)を添加した。ほとんど直後に、トリエチルアミン(3mL)をさらに加えた。その反応溶液をN₂下室温で10日間攪拌してから、ジクロロメタンを用いて希釈し、1MのNaOH水溶液を用いて洗浄した。固体物が生成したので、濾過により単離した。その有機層を、水および塩水を用いて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、固体物が得られたので、それを2-プロパノールから結晶化させた。得られた結晶物を、抽出物から単離された固体物と合わせその混合物を、熱2-プロパノールを用いて磨碎した。その固体物を濾過により単離し、ジエチルエーテルを用いて洗浄し、空気乾燥させると、12.83gの1-{[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロブタノールが黄色の結晶物として得られた。

20

【0269】

パートD

エタノール(100mL)中の1-{[(3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロブタノール(6.32g、23.1mmol)および20%水酸化パラジウム/カーボン(0.60g)の混合物を、パール(Parr)反応装置で、40psi(2.8×10⁵Pa)の圧力で一夜水素化した。その混合物を、セライト(CELITE)濾過材を通して濾過し、エタノールを用いて数回洗い流し、その濾液を濃縮すると、5.66gの1-{[(3-アミノキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロブタノールが淡黄色の固体物として得られた。その固体物を、トルエンおよびクロロホルムから濃縮してエタノールを除去してから、次の反応に直接使用した。

30

【0270】

パートE

ジクロロメタン(154mL)中の1-{[(3-アミノキノリン-4-イル)アミノ]メチル}シクロブタノール(23.1mmol、パートDの記載に従って調製したもの)とトリエチルアミン(3.54mL、25.4mmol)との混合物に0で、クロロホルム(100mL)を添加した。その混合物を放置して温めて室温とし、出発物質の約2/3を溶解させた。その混合物に、塩化エトキシアセチル(純度88%、3.1g、24.3mmol)を徐々に添加した。その溶液を室温で2時間攪拌した。トリエチルアミン(2mL)と塩化エトキシアセチル(88%純度、1.0g)をさらに加えた。さらに16時間してから、その反応溶液を減圧下に濃縮した。その残分に、エタノール(190mL)およびトリエチルアミン(13mL)を加えた。得られた溶液を還流温度で20時間加熱してから、減圧下に濃縮すると黄色の固体物が得られた。その固体物を、ジクロロメタン(400mL)と水(100mL)との間で分配させた。その有機層を、水(100mL)および塩水(100mL)を用いて洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、

40

50

減圧下に濃縮した。その粗生成物をアセトニトリルから結晶化させ、その結晶を濾過により単離すると、4.52 g の 1 - { [2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル] メチル } シクロブタノールが得られた。

【 0 2 7 1 】

パート F

1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデス - 7 - エン (0 . 1 0 m L , 0 . 7 4 mmol) 、それに続けてメチルビニルスルホン (1 . 6 0 g , 1 4 . 8 mmol) を、テトラヒドロフラン (3 0 m L) 中の 1 - { [2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル] メチル } シクロブタノール (2 . 3 0 g , 7 . 3 9 mmol) の溶液に攪拌しながら添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、少量の水素化ナトリウム (鉛油中 6 0 % 分散体) を加えた。水 (5 0 m L) を加え、その混合物を、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いて溶出) により精製すると、2 . 0 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロブチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンが油状物として得られた。

10

【 0 2 7 2 】

パート G

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート F からの物質を酸化させると、2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロブチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の固体として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

20

【 0 2 7 3 】

パート H

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート G からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール) により精製すると、泡状物が得られ、それをアセトニトリル / エタノールから結晶化させると、1 . 2 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロブチル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンがオフホワイト色の板状結晶として得られた。融点 2 2 1 ~ 2 2 3 。

30

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

30

MS (A P C I) m / z 4 3 3 (M + H) ⁺ 。

元素分析計算値 (C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₄ S) : C 、 5 8 . 3 1 ; H 、 6 . 5 2 ; N 、 1 2 . 9 5 。実測値 : C 、 5 8 . 1 3 ; H 、 6 . 8 4 ; N 、 1 2 . 8 5 。

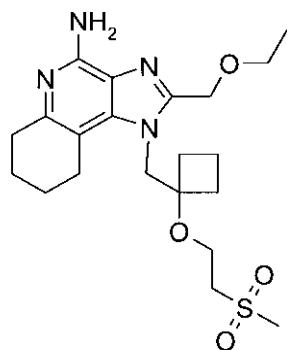
40

【 0 2 7 4 】

実施例 27

2 - (エトキシメチル) - 1 - ({ 1 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] シクロブチル } メチル) - 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86】



10

トリフルオロ酢酸(5 mL)中の2-(エトキシメチル)-1-(2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロチルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(実施例26の記載に従って調製したもの、0.500 g、1.16 mol)および酸化白金(IV)(0.5 g)の混合物を、パール(Parrr)反応装置で、50 psi(3.5 × 10⁵ Pa)の水素化で1日かけて水素化した。その混合物を、セライト(CELITE)濾過材を通して濾過し、その後ジクロロメタンを用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それを水(20 mL)中に懸濁させ、50%水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを13に調節した。生成した白色の固体を濾過により単離し、水を用いて洗浄し、アセトニトリルから再結晶させた。その結晶を単離し、真空下65で乾燥させると、0.35 gの2-(エトキシメチル)-1-(2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロチルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点186~188。

20

¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 5.84(b s, 2H)、4.72(b s, 2H)、4.56(b s, 2H)、3.72(t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.48(q, J = 6.9 Hz, 2H)、3.29(t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.94(m, 2H)、2.81(s, 3H) 2.67(m, 2H)、2.25~2.19(m, 2H)、1.88~1.80(m, 3H)、1.75(m, 4H)、1.54~1.51(m, 1H)、1.11(t, J = 6.9 Hz, 3H)。

30

MS(APCI)m/z 437(M+H)⁺。

元素分析計算値(C₂₁H₃₂N₄O₄S): C、57.77; H、7.39; N、12.83。実測値: C、57.65; H、7.56; N、13.06。

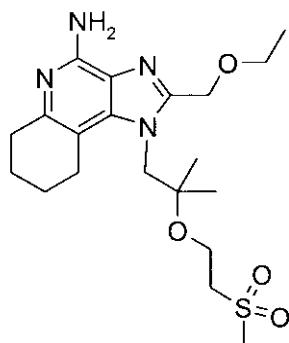
【0275】

実施例28

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

40

【化87】



10

トリフルオロ酢酸 (20 mL) 中の 2 - (エトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (実施例 9 の記載に従って調製したもの、1.70 g、4.04 mmol) および酸化白金 (IV) (1.0 g) の混合物を、パール (Parr) 反応装置で 50 psi (3.5 × 10⁵ Pa) の水素圧で 40 時間かけて水素化した。その混合物を、セライト (CELIITE) 濾過材を通して濾過し、その後ジクロロメタンを用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それを水 (20 mL) 中に懸濁させ、50% 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 13 に調節した。その混合物を、ジクロロメタン (3 × 50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、白色の固体物が得られた。その固体物をトルエンから再結晶させると、1.3 g の 2 - (エトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の、ふわふわとした粉末として得られた。融点 150 ~ 153。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.80 (bs, 2 H)、4.75 (bs, 2 H)、4.42 (bs, 2 H)、3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.45 (q, J = 6.9 Hz, 2 H)、3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.91 (m, 2 H)、2.68 (m, 5 H)、1.75 (m, 4 H)、1.13 ~ 1.08 (m, 9 H)。

MS (APCI) m/z 425 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₂₀H₃₂N₄O₄S · 0.25H₂O) : C、55.99; H、7.63; N、13.06。実測値: C、56.04; H、7.86; N、13.07。

【0276】

実施例 29

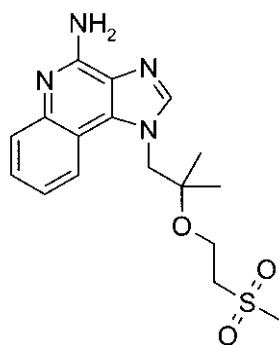
1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

20

30

40

【化88】



10

パートA

水素化ナトリウム（鉱油中60%分散体、58mg、1.45mmol）を、テトラヒドロフラン（58mL）中の1-(4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール（米国特許第4,689,338号明細書実施例189、パートDに記載のもの、4.00g、14.5mmol）の溶液に攪拌しながら添加した。5分後に、メチルビニルスルホン（3.10g、29.0mmol）を滴下により加えた。その反応混合物を室温で17時間攪拌した。その揮発分を減圧下に除去し、得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出）により精製すると、4.3gの4-クロロ-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが泡状物として得られた。

【0277】

パートB

メタノール中アンモニア溶液（7M、43mL）中に4-クロロ-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン（4.30g、11.3mmol）を懸濁させた液を高圧容器に入れ、150度12時間加熱した。その容器を放冷して室温とした。その混合物を減圧下に濃縮すると、固体物が得られたので、それを、水（50mL）、炭酸ナトリウム飽和水溶液、およびメタノールの中でスラリー化した。その固体物を濾過により単離し、水を用いて洗浄し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中10%メタノールを用いて溶出）により精製すると、白色の固体物が得られた。その固体物をメタノール（200mL）中還流温度で加熱し、濾過により単離し、メタノールを用いて洗浄し、乾燥させると、2.2gの1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点261~264。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.54 (bs, 2H)、4.68 (bs, 2H)、3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.71 (s, 3H)、1.22 (bs, 6H)。
MS (APCI) m/z 363 (M+H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₇H₂₂N₄O₃S · 0.25H₂O) : C、55.64；H、6.18；N、15.27。実測値: C、55.69；H、6.20；N、15.04。

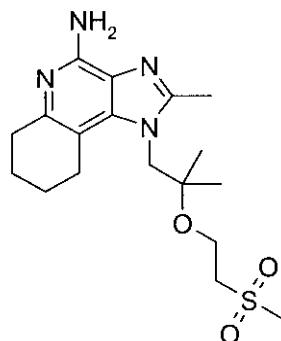
【0278】

実施例30

2-メチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}

50

- 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 8 9 】



10

トリフルオロ酢酸 (2 3 m L) 中の 2 - メチル - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (実施例 2 1 の記載に従って調製したもの、 1 . 7 0 g 、 4 . 5 2 m m o l) および酸化白金 (I V) (1 . 0 g) の混合物を、 パール (P a r r) 反応装置で 5 0 p s i (3 . 5 × 1 0 ⁵ P a) の水素圧で 2 0 時間かけて水素化した。その混合物を、 セライト (20 C E L I T E) 濾過材を通して濾過し、 その後ジクロロメタンを用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、 油状物が得られたので、 それを水 (5 0 m L) 中に懸濁させ、 5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 1 2 に調節した。生成した白色の固体物を濾過により単離し、 水を用いて洗浄し、 エタノールから再結晶させた。その結晶を単離し、 真空下 6 5 で乾燥させると、 1 . 1 0 g の 2 - メチル - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の結晶物として得られた。融点 2 2 6 ~ 2 2 9 。

¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 5 . 6 4 (b s , 2 H) 、 4 . 3 0 (b s , 2 H) 、 3 . 6 2 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 3 . 1 8 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 2 . 9 2 (m , 2 H) 、 2 . 6 5 (m , 2 H) 、 2 . 6 3 (s , 3 H) 、 2 . 5 1 (s , 3 H) 、 1 . 7 4 (m , 4 H) 、 1 . 1 3 (b s , 6 H) 。 30

M S (A P C I) m / z 3 8 1 (M + H) ⁺ 。

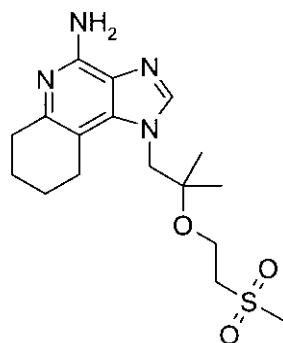
元素分析計算値 (C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S) : C 、 5 6 . 8 2 ; H 、 7 . 4 2 ; N 、 1 4 . 7 2 。 実測値 : C 、 5 6 . 8 1 ; H 、 7 . 6 3 ; N 、 1 4 . 6 9 。

【 0 2 7 9 】

実施例 3 1

1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 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90】



10

トリフルオロ酢酸(14mL)中の1-[2-(メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(実施例29の記載に従って調製したもの、1.00g、2.76mmol)および酸化白金(IV)(0.5g)の混合物を、パール(Parl)反応装置で50psi(3.5×10⁵Pa)の水素圧で20時間かけて水素化した。その混合物を、セライト(CELITE)濾過材を通して濾過し、その後ジクロロメタンを用いて洗浄した。その濾液を減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それを水(50mL)中に懸濁させ、50%水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを13に調節した。白色の固体物が生成したので、それを濾過により単離し、水を用いて洗浄し、真空下65で乾燥させると、1.10gの1-[2-(メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点219～223。

20

¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 7.90(s, 1H)、5.76(bs, 2H)、4.31(bs, 2H)、3.70(t, J=5.6Hz, 2H)、3.27(t, J=5.6Hz, 2H)、2.93(m, 2H)、2.76(s, 3H)、2.66(m, 2H)、1.75(m, 4H)、1.12(bs, 6H)。

30

MS(APCI)m/z 367(M+H)⁺。

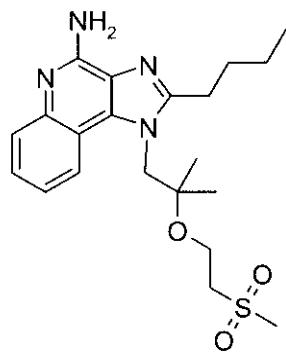
元素分析計算値(C₁₇H₂₆N₄O₃S): C、55.72; H、7.15; N、15.29。実測値: C、55.49; H、7.32; N、15.16。

【0280】

実施例32

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

【化91】



10

パート A

オルト吉草酸トリメチル (3.6 mL、21 mmol) およびピリジン塩酸塩 (0.2 g、1.9 mmol) を、アセトニトリル (96 mL) 中の 1-[(3-アミノキノリノン-4-イル)アミノ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (実施例 8 のパート A の記載に従って調製したもの、約 4.4 g、19 mmol) の溶液に添加した。その反応混合物を還流温度で 1 時間攪拌してから、放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5% メタノールを用いて溶出) により精製すると、4.1 g の 1 - (2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [4,5-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールが白色の泡状物として得られた。

20

【0281】

パート B

水素化ナトリウム (オイル中 60% 分散体、55 mg、1.38 mmol) を、テトラヒドロフラン (55 mL) 中の 1 - (2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [4,5-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (4.10 g、13.8 mmol) の溶液に攪拌しながら添加した。5 分後に、メチルビニルスルホン (2.90 g、27.6 mmol) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) および少量の塩水を加え、その混合物を、酢酸エチル (2 × 50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、固体物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5% メタノールを用いて溶出) により精製すると、2.7 g の 2 - ブチル - 1 - {2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] プロピル} - 1 H - イミダゾ [4,5-c] キノリンが白色の固体物として得られた。

30

【0282】

パート C

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート B からの物質を酸化させると、2 - ブチル - 1 - {2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] プロピル} - 1 H - イミダゾ [4,5-c] キノリン 5 - オキシドがオレンジ色の固体物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

【0283】

パート D

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート C からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5% メタノールを用いて溶出) により精製すると、2.2 g の 2 - ブチル - 1 - {2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ] プロピル} - 1 H - イミダゾ [4,5-c] キノリン - 4 - アミンが白色の泡状物として得られた。その物質の一部 (1.2 g) をアセトニトリ

50

ルから結晶化させると、2-ブチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが黄褐色の針状結晶として得られた。融点196~198。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.40 (bs, 2H)、4.68 (bs, 4H)、3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.02~2.97 (m, 4H)、2.56 (s, 3H) 1.79 (ペンテット, J = 7.5 Hz, 2H)、1.43 (セクステット, J = 7.5 Hz, 2H)、1.23 (bs, 6H)、0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

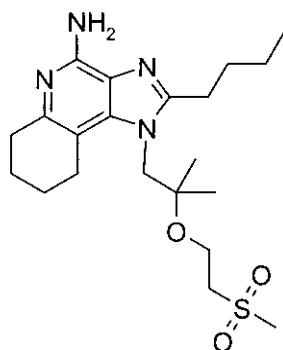
MS (APCI) m/z 419 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₃S) : C、60.26; H、7.22; N、13.39。実測値: C、60.04; H、7.48; N、13.45。

【0284】

実施例33

2-ブチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン
【化92】



20

2-ブチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(実施例32の記載に従って調製したもの、1.05g、2.51mmol)を、実施例31に記載の方法を用いて水素化した。仕上げ工程を実施してから、その白色の固体物を酢酸エチルから再結晶させた。結晶を濾過により単離し、真空下65で乾燥させると、0.5gの2-ブチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点146~148。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.65 (bs, 2H)、4.30 (bs, 2H)、3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.92 (m, 2H)、2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.66 (m, 2H) 2.58 (s, 3H)、1.74~1.68 (m, 6H)、1.37 (セクステット, J = 7.5 Hz, 2H)、1.11 (bs, 6H)、0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

40

MS (APCI) m/z 423 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₂₁H₃₄N₄O₃S) : C、59.69; H、8.11; N、13.26。実測値: C、59.53; H、8.30; N、13.05。

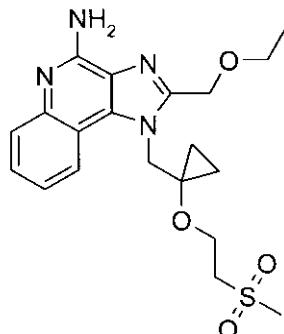
【0285】

実施例34

50

2 - (エトキシメチル) - 1 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロピル } メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 9 3】



10

パート A

ジクロロメタン (120 mL) 中の 1 - (アミノメチル) シクロプロパノール (約 36 . 7 mmol, by ライセンコ (Lysenko), I. L., およびクリンコビッチ (Kulinikovich), O. G., Russ. J. Org. Chem., 2001, 17, 1238 ~ 1243 の記載に従って調製したもの) およびトリエチルアミン (6 . 30 mL, 45 . 4 mmol) の 0 とした混合物に、ジクロロメタン (30 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (7 . 28 g, 34 . 9 mmol) の溶液を添加した。その懸濁液を、室温で週末の間、攪拌させておいた。ジクロロメタンを減圧下に除去し、その残分を水 (150 mL) 中に懸濁させて、室温で 3 時間攪拌した。固体物を濾過により単離し、真空炉中で乾燥させると、8 . 99 g の 1 - { [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル)アミノ]メチル } シクロプロパノールが黄色の固体物として得られた。

【0286】

パート B

酢酸エチル (70 mL) およびメタノール (7 mL) 中の 1 - { [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル)アミノ]メチル } シクロプロパノール (3 . 50 g, 13 . 5 mmol) および 5 % 白金 / カーボン (350 mg) の混合物を、パール (Parr) 反応装置で 35 psi (2 . 4 × 10⁵ Pa) の水素圧で 3 時間かけて水素化した。その混合物を、セライト (Celite) 濾過材を通して濾過し、酢酸エチルを用いて洗い流した。その濁液を減圧下に濃縮すると、1 - { [(3 - アミノキノリン - 4 - イル)アミノ]メチル } シクロプロパノール 1 - { [(3 - ニトロキノリン - 4 - イル)アミノ]メチル } シクロプロパノールがオレンジ色の油状物として得られたが、それを直ちに次のステップに使用した。

【0287】

パート C

ジクロロメタン (60 mL) 中のパート B からの物質の 0 の溶液に、塩化エトキシアセチル (1 . 5 mL, 14 . 9 mmol) を加えた。その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌してから、減圧下に濃縮した。得られた 2 - エトキシ - N - (4 - { [(1 - ヒドロキシシクロプロピル)メチル]アミノ } キノリン - 3 - イル)アセトアミドを精製することなく次のステップに使用した。

【0288】

パート D

パート C からの物質を、エタノール (50 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (5 . 5 mL) を加えた。その反応混合物を 60 で 5 時間攪拌した。その反応混合物を放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。その残分をジクロロメタン (70 mL) に溶解させ、重

30

40

50

炭酸ナトリウム飽和水溶液(50mL)を用いて洗浄した。その水層を、ジクロロメタン(25mL)を用いて逆抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られた。その油状物を、アセトニトリルを用いて磨碎した。固体物が生成し、それを濾過により単離すると、2.54gの1-[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチルシクロプロパノールが黄褐色の固体物として得られた。

【0289】

パートE

D MF(10mL)中の1-[2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]メチルシクロプロパノール(0.76g、2.6mmol)およびメチルビニルスルホン(0.54g、5.11mmol)の不均一な混合物を加熱して、溶液を形成させた。水素化ナトリウム(オイル中60%分散体、10mg、0.26mmol)を加え、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。水(50mL)および少量の塩水を加え、その混合物を、酢酸エチル(3×50mL)を用いて抽出した。有機層を合わせ、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、0.75gの2-(エトキシメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが淡褐色の油状物として得られた。

【0290】

パートF

実施例4のパートBの方法を使用して、パートEからの物質を酸化させると、2-(エトキシメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン5-オキシドがオレンジ色の固体物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0291】

パートG

実施例4のパートCの方法を使用して、パートFからの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、0.66gの2-(エトキシメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]シクロプロピルメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の泡状物として得られたので、それを酢酸エチルから結晶化させると、0.36gの黄褐色の結晶物が得られた。融点169~171。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.19(d, J=8.1Hz, 1H)、7.62(d, J=8.1Hz, 1H)、7.45(t, J=8.1Hz, 1H)、7.26(t, J=8.1Hz, 1H)、6.63(bs, 2H)、5.10(bs, 2H)、4.79(bs, 2H)、3.86(t, J=5.6Hz, 2H)、3.59(q, J=6.9Hz, 2H)、3.30(t, J=5.6Hz, 2H)、2.92(s, 3H)、1.18(t, J=6.9Hz, 3H)、0.87(m, 2H)、0.54(m, 2H)。

MS(APCI)m/z 419(M+H)⁺。

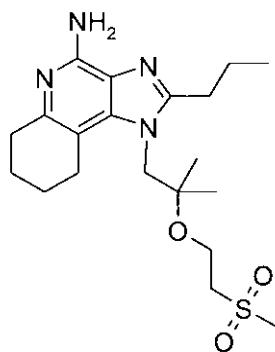
元素分析計算値(C₂₀H₂₆N₄O₄S): C、57.40; H、6.26; N、13.39。実測値: C、57.26; H、6.32; N、13.32。

【0292】

実施例35

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

【化94】



10

1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (実施例 22 の記載に従って調製したもの、 0.8 g 、 1.98 mmol) を、 実施例 31 に記載の方法を用いて水素化した。仕上げ工程を実施してから、その白色の固体物をアセトニトリルから再結晶させた。その結晶物を濾過により単離し、真空下 65 で乾燥させると、 0.4 g の 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 2 - プロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンがオフホワイト色の結晶物として得られた。融点 188 ~ 190 。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 5.60 (bs , 2 H) 、 4.31 (bs , 2 H) 、 3.60 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) 、 3.14 (t , J = 5.6 Hz , 2 H) 、 2.93 (m , 2 H) 、 2.85 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) 、 2.65 (m , 2 H) 2.59 (s , 3 H) 、 1.78 ~ 1.70 (m , 6 H) 、 1.11 (bs , 6 H) 、 0.95 (t , J = 7.5 Hz , 3 H) 。

MS (APCI) m/z 409 (M + H) ⁺ 。

元素分析計算値 (C₂₀H₃₂N₄O₃S : C、 58.80 ; H、 7.89 ; N、 13.71) 。

実測値 : C、 58.67 ; H、 7.86 ; N、 13.74 。

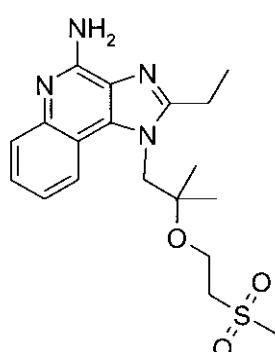
30

【0293】

実施例 36

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

【化95】



40

パート A

実施例 32 のパート A に記載の一般的方法を使用するが、オルト吉草酸トリメチルに代

50

えてオルトプロピオン酸トリエチルを使用して、1-(2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(4.5g)を白色の粉末として調製した。その反応の間に、ディーン・スターク(Dean Stark)装置を使用して約25mLの溶媒を捕集した。

【0294】

パートB

水素化ナトリウム(オイル中60%分散体、30mg、0.74mmol)を、テトラヒドロフラン(30mL)中の1-(2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(2.00g、7.43mmol)の溶液に攪拌しながら添加した。5分後に、メチルビニルスルホン(1.60g、14.9mmol)を滴下により添加した。その反応混合物を室温で1.5時間攪拌すると、固体物が生成した。数滴の水をその混合物に加え、次いでそれを減圧下に濃縮すると、固体物が生成するので、それをフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、1.90gの2-エチル-1-[2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが白色の固体物として得られた。

【0295】

パートC

実施例4のパートBの方法を使用して、パートBからの物質を酸化させると、2-エチル-1-[2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン5-オキシドがオフホワイト色の泡状物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0296】

パートD

実施例4のパートCの方法を使用して、パートCからの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中5%メタノールを用いて溶出)により精製すると、2.3gの2-エチル-1-[2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の泡状物として得られた。その物質の一部(1.2g)をアセトニトリルから結晶化させると、2-エチル-1-[2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが淡褐色の板状結晶として得られた。融点206~209。

¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.28(d, J=8.1Hz, 1H)、7.59(d, J=8.1Hz, 1H)、7.40(t, J=8.1Hz, 1H)、7.21(t, J=8.1Hz, 1H)、6.40(bs, 2H)、4.67(bs, 2H)、3.61(t, J=5.6Hz, 2H)、3.06~2.99(m, 4H)、2.57(s, 3H)、1.35(t, J=7.5Hz, 3H)、1.23(bs, 6H)。
MS(APCI)m/z 391(M+H)⁺。

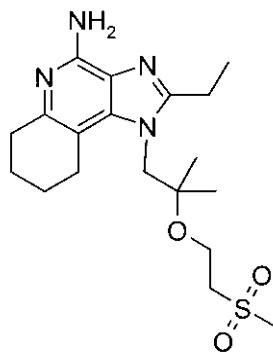
元素分析計算値(C₁₉H₂₆N₄O₃S)：C、58.44；H、6.71；N、14.35。実測値：C、58.30；H、6.47；N、14.48。

【0297】

実施例37

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

【化96】



10

2-エチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(実施例36の記載に従って調製したもの、1.10g、2.81mmol)を、実施例31に記載の方法を用いて水素化した。仕上げ工程を実施してから、その白色の固体物をアセトニトリルから再結晶させた。結晶を濾過により単離し、真空下65で乾燥させると、0.6gの2-エチル-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の針状結晶として得られた。融点225~227。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 5.60 (bs, 2H)、4.30 (bs, 2H)、3.61 (t, J = 5.6Hz, 2H)、3.15 (t, J = 5.6Hz, 2H)、2.93~2.85 (m, 4H)、2.66 (m, 2H)、2.60 (s, 3H)、1.74 (m, 4H)、1.27 (t, J = 7.5Hz, 3H)、1.12 (bs, 6H)。

20

MS (APCI) m/z 395 (M + H)⁺。

元素分析計算値(C₁₉H₃₀N₄O₃S) : C、57.84; H、7.66; N、14.20。実測値: C、57.67; H、7.78; N、14.24。

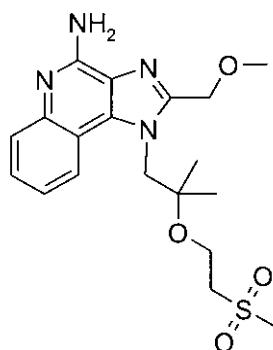
30

【0298】

実施例38

2-(メトキシメチル)-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化97】



40

パートA

塩化メトキシアセチル(2.5g、23mmol)を、アセトニトリル(96mL)中

50

の 1 - [(3 - アミノキノリン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (実施例 8 のパート A の記載に従って調製したもの、約 4.4 g, 19 mmol) の溶液に滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。固形物が形成されたので、それを濾過により単離し、アセトニトリルを用いて洗浄し、乾燥させると、5.5 g の N - { 4 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] キノリン - 3 - イル } - 2 - メトキシアセトアミド塩酸塩が黄色の粉末として得られた。

【 0299 】

パート B

水 (9 mL) 中の炭酸カリウム (3.4 g, 24.3 mmol) の溶液を、エタノール (23 mL) 中の N - { 4 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] キノリン - 3 - イル } - 2 - メトキシアセトアミド塩酸塩 (5.5 g, 16.2 mmol) の懸濁液に攪拌しながら添加した。その反応混合物を還流温度で 1.5 時間加熱してから、放冷して室温とした。その混合物を減圧下に濃縮すると、水性スラリーが得られたので、それを、水 (50 mL) および少量の塩水を用いて希釈した。その混合物を、ジクロロメタン (2 × 50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製の油状物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール) により精製すると、4.2 g の 1 - [2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オールが油状物として得られたが、それは徐々に固化した。

【 0300 】

パート C

水素化ナトリウム (オイル中 60 % 分散体、59 mg, 1.47 mmol) を、テトラヒドロフラン (59 mL) 中の 1 - [2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (4.20 g, 14.7 mmol) の溶液に攪拌しながら添加した。5 分後に、メチルビニルスルホン (3.10 g, 29.4 mmol) を滴下により加えた。その反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、その混合物を減圧下に濃縮すると、油状物が得られたので、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いて溶出) により精製すると、3.7 g の 2 - (メトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリンが白色の固形物として得られた。

【 0301 】

パート D

実施例 4 のパート B の方法を使用して、パート C からの物質を酸化させると、2 - (メトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン 5 - オキシドがオフホワイト色の泡状物として得られたが、それを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【 0302 】

パート E

実施例 4 のパート C の方法を使用して、パート D からの物質をアミノ化した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 5 % メタノール) により精製すると、2.8 g の 2 - (メトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン - 4 - アミンが白色の泡状物として得られた。その物質の一部 (1.4 g) をアセトニトリルから結晶化させると、2 - (メトキシメチル) - 1 - { 2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] プロピル } - 1 H - イミダゾ [4,5 - c] キノリン - 4 - アミンが淡褐色の板状結晶として得られた。融点 186 ~ 189 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 、 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 、 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1 H) 、 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1 H) 、 6.56 (bs, 2 H) 、 4.78 (bs, 4 H)

10

20

30

40

50

)、3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.31 (s, 3H)、3.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.66 (s, 3H)、1.23 (bs, 6H)。
MS (APCI) m/z 407 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₄S) : C、56.14; H、6.45; N、13.78
。実測値 : C、56.04; H、6.40; N、13.96。

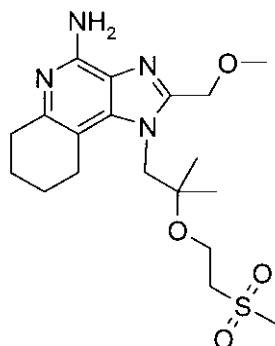
【0303】

実施例39

2-(メトキシメチル)-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

10

【化98】



20

2-(メトキシメチル)-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン (実施例38の記載に従って調製したもの、1.40g、3.44mmol) を、実施例31に記載の方法を用いて水素化した。仕上げ工程を実施してから、その白色の固体物をアセトニトリルから再結晶させた。結晶を濾過により単離し、真空下65 で乾燥させると、0.9gの2-(メトキシメチル)-1-{2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンが白色の粉末として得られた。融点195~197。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.81 (bs, 2H)、4.71 (bs, 2H)、4.40 (bs, 2H)、3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、3.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.91 (m, 2H)、2.68 (m, 5H)、1.75 (m, 4H)、1.11 (bs, 6H)。
MS (APCI) m/z 411 (M + H)⁺。

元素分析計算値 (C₁₉H₃₀N₄O₄S) : C、55.59; H、7.37; N、13.65
。実測値 : C、55.38; H、7.48; N、13.87。

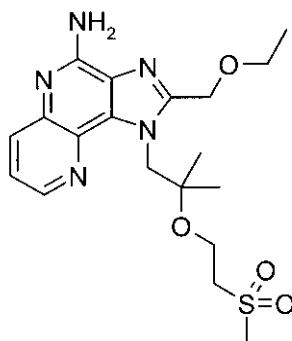
【0304】

40

実施例40

2-エトキシメチル-1-{2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]-2-メチルプロピル}-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン

【化99】



10

パートA

窒素雰囲気下で、2-アミノ-1-メチルプロパン-1-オール(25.5g、0.28mol)を、ジクロロメタン(1L)中の4-クロロ-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン(54.5g、0.26mol)およびトリエチルアミン(39.5g、0.39mol)の冷却した溶液(15)に30分かけて添加した。その添加の間、その反応混合物の温度を約30度未満に維持した。添加が終了してから、その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌した。得られた沈殿物を濾過により単離し、水を用いてスラリー化し、濾過により再度単離すると、40.53gのN-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-アミンが黄色の固体として得られた。

20

【0305】

パートB

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-アミン(44.12g、0.17mol)、5%白金/カーボン(4.4g)およびイソプロパノール(890mL)をパール(Parr)反応容器の中で合わせ、一夜水素圧(35psi、 2.4×10^5 Pa)の下に置いた。その反応混合物を、濾過材の層を通して濾過した。その濾過材の層は、イソプロパノールを用いて充分に洗い流した。その濾液を減圧下に濃縮すると、N⁴-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)[1,5]ナフチリジン-3,4-ジアミンが粘度の高い油状物として得られた。

30

【0306】

パートC

窒素雰囲気下で、塩化エトキシアセチル(19.1g、0.156mol)を、N⁴-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)[1,5]ナフチリジン-3,4-ジアミン(28.95g、0.125mol)およびピリジン(300mL)の混合物に12分かけて添加した。その反応混合物を周囲温度で4時間攪拌してから、還流温度で4時間加熱した。その反応混合物を一夜かけて放冷して周囲温度とし、次いで減圧下に濃縮した。その残分を、5%炭酸カリウム水溶液(200mL)に溶解させてから、ジクロロメタン(200mL)を用いて抽出した。その抽出物を、濾過していくぶんかの不溶性物質を除去し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過してから、高真空中で濃縮した。その残分を、ジクロロメタン(150mL)に溶解させ、中性アルミナの短いカラムを通してから、高真空中で濃縮した。その溶出液を濃縮すると、31.9gの1-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールが得られた。

40

【0307】

パートD

1-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(29.94g、0.083mol)およびジクロロメタン(300mL)をフォイルでカバーしたフラスコに入れた。3-クロロ

50

ペルオキシ安息香酸（約50%、28.65 g、0.083 mol）を50分かけて添加したが、その間反応混合物を16~20に維持した。40分後には、薄層クロマトグラフィーによる分析から、反応が完了していることが判った。反応混合物を、5%炭酸カリウム水溶液を用いて希釈し、攪拌した。層分離させた。その有機層を、塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過してから、濃縮すると、約15 gの黄色のペースト状物が得られた。その物質を、ジエチルエーテル（100 mL）と共に一夜攪拌した。得られた固体物を濾過により単離し、真空下で乾燥させると、11.84 gの2-エトキシメチル-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシドが得られた。その水層を部分的に蒸発させ、追加の炭酸カリウムを加えてから、ジクロロメタンを用いて抽出した。その抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過してから、濃縮すると、15.2 gの暗色の油状物が得られた。その物質を、ジエチルエーテル（100 mL）と共に一夜攪拌した。得られた固体物を濾過により単離し、真空下で乾燥させると、11.51 gの2-エトキシメチル-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシドが得られた。

【0308】

パート E

濃水酸化アンモニウム（241 mL、3.7 mol）を、ジクロロメタン（300 mL）中の2-エトキシメチル-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド（23.35 g、0.074 mol）の溶液に添加した。ジクロロメタン（50 mL）中の塩化p-トルエンスルホニル（15.52 g、0.081 mol）の溶液を、激しく攪拌しながら25分かけて添加した。その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌した。追加の塩化p-トルエンスルホニル（10 mLのジクロロメタンに2 gを溶解させたもの）および濃水酸化アンモニウム（25 mL）を加え、その反応混合物をさらに5時間攪拌した。その有機相を分離してから、水（300 mL）中炭酸カリウム（16 g）の溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、30.17 gの半固体の残分が得られた。その残分にアセトニトリル（300 mL）を加え、攪拌しながら還流温度に加熱してから、攪拌しながら放冷して周囲温度とした。得られた固体物を濾過により単離し、真空下75

で乾燥させると、14.4 gの固体物が得られた。その物質を、酢酸エチル（17.5 mL/g）から再結晶させ、次いで真空下75で22時間乾燥させると、12.29 gの1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールがオフホワイト色の固体物として得られた。融点157~159。

元素分析計算値（C₁₆H₂₁N₅O₂）：%C、60.94；%H、6.71；%N、22.21。実測値：%C、61.06；%H、6.67；%N、22.37。

【0309】

パート F

1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール（2.87 g、9.10 mmol）、ジ-tert-ブチルジ-カーボネート（5 g、22.75 mmol）、トリエチルアミン（2.3 g、22.75 mmol）、4-(ジメチルアミノ)ピリジン（11.1 mg、0.91 mmol）およびアセトニトリル（91 mL）の懸濁液を還流温度に加熱すると、溶液が得られた。その溶液を還流温度で2時間加熱してから、減圧下に濃縮した。得られた油状物を、ジクロロメタン（200 mL）と塩化アンモニウム飽和水溶液（100 mL）との間で分配させた。その有機層を分離し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（100 mL）を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過してから減圧下に濃縮すると、オレンジ色の油状物が得られた。その油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン（7/3）を用いて溶出）により精製すると、4 gのN,N-(ビスtert-ブトキシカルボニル)-1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-

10

20

30

40

50

1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールが桃色の油状物として得られたが、そのものは真空下に置いておくと固化した。

【 0 3 1 0 】

パート G

窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散体、31 mg）を、脱水テトラヒドロフラン（31 mL）中の N , N - (ビス t e r t - プトキシカルボニル) - 1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール（4 g、7.7 mmol）の溶液に添加した。5 分後に、メチルビニルスルホン（1.6 g、15.5 mmol）を加え、その反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。薄層クロマトグラフィーによって反応の進行状況をモニターしながら、2 回にわたって追加の水素化ナトリウム（各 60 mg）を、間をおいて加えた。反応混合物に水（数滴）を加えて反応を停止させてから、減圧下に濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン（6 / 4）を用いて溶出）により精製すると、2.1 g の出発物質（N , N - (ビス t e r t - プトキシカルボニル) - 1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール）ならびに 1.6 g の、所望の反応生成物（N , N - (ビス t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン）およびモノ - BOC 出発物質（N - t e r t - プトキシカルボニル - 1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール）が得られた。

【 0 3 1 1 】

パート H

パート G からの混合物（1.6 g）、塩酸（ジオキサン中 4 M 溶液、3.2 mL）、およびメタノール（5 mL）の溶液を、周囲温度で 1 時間攪拌してから、還流温度に加熱し、その温度に 30 分間維持した。その反応混合物を冷却してから、減圧下に濃縮した。得られた油状物を水（20 mL）と組み合わせると、沈殿物が生成した。水酸化ナトリウム水溶液（50%）を加えることにより、その懸濁液の pH を 12 に調節し、30 分間攪拌した。固体物を濾過により単離し、水を用いて洗い流すと、0.5 g の白色の粉末が得られた。¹H NMR による分析から、その物質は、所望の反応生成物と、1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールとの約 1 : 1 の混合物であることが判った。この混合物を、多数回注入の HPLC 精製により分離した。HPLC 条件は次の通りである。溶媒 A : 0.5% ギ酸 / 99.5% アセトニトリル、溶媒 B : 0.5% ギ酸 / 99.5% 水。グラジエント：7 分で 5% 溶媒 B から 15% 溶媒 B まで、次いで、1 分で 15% 溶媒 B から 95% 溶媒 B まで、1 分間 95% 溶媒 B で保持、次いで、1 分で最初の条件に戻す。混ざりのないフラクションを合わせ、減圧下に濃縮すると、約 0.15 g の油状物が得られた。その油状物を水（3 mL）に溶解させた。水酸化ナトリウム水溶液（50%）を加えることにより、その溶液の pH を 12 に調節した。白色の沈殿物が生成した。その固体物を 1 時間攪拌してから、濾過により単離し、水を用いて洗浄してから、真空下で 18 時間乾燥させると、120 mg の 2 - エトキシメチル - 1 - { 2 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] - 2 - メチルプロピル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミンが白色の粉末として得られた。融点 189 ~ 191 °C。元素分析計算値 (C₁₉H₂₇N₅O₄S · 0.25H₂O) : % C, 53.57; % H, 6.51; % N, 16.44。実測値: % C, 53.24; % H, 6.83; % N, 16.27。

【 0 3 1 2 】

以下の表にある実施例は、示された出発物質を三臭化ホウ素を用いて処理することにより調製することができる。この反応は、三臭化ホウ素の溶液（ジクロロメタン中 1 M、2.5 当量）を、0 のジクロロメタン中の出発物質の懸濁液または溶液（1 当量）に添加することにより実施することができる。反応が完了するまでその反応混合物を 0 に維持し、次いでメタノールを用いて反応を停止させる。その反応生成物は、常法を用いることにより単離することができる。

【0313】

【表1】

10

20

30

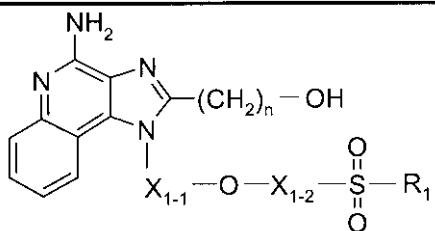
実施例	出発物質	n	X_{1-1}		X_{1-2}	R_1
			$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$		
41	実施例 6	1	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
42	実施例 7	2	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
43	実施例 8	1	$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	フェニル	
44	実施例 9	1	$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
45	実施例 23	1	$-CH_2-cyc(CH_2)_5-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
46	実施例 24	1	$-CH_2-cyc(CH_2)_6-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
47	実施例 26	1	$-CH_2-cyc(CH_2)_4-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	
48	実施例 34	1	$-CH_2-cyc(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	

【0314】

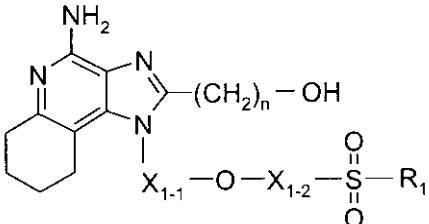
実施例 49 ~ 50

以下の表にある実施例は、実施例 41 ~ 48 に記載の方法を使用して調製することができる。

【0315】



【表2】

					
実施例	出発物質	n	X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁
49	実施例28	1	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
50	実施例27	1	-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃

10

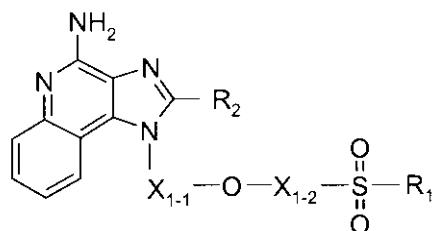
【0316】

代表的化合物

ある種の代表的な化合物は次式(Ia-6)を有するが、ここでX₁₋₁、X₁₋₂、R₁、およびR₂は、以下の表に定義するものであるが、ここで表のそれぞれの行が特定の化合物を表している。

20

【化100】



30

Ia-6

【0317】

【表3】

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
エチレン	エチレン	メチル	メチル
エチレン	エチレン	メチル	エチル
エチレン	エチレン	メチル	プロピル
エチレン	エチレン	メチル	ブチル
エチレン	エチレン	メチル	エトキシメチル
エチレン	エチレン	メチル	2-メトキシエチル
エチレン	エチレン	エチル	メチル
エチレン	エチレン	エチル	エチル
エチレン	エチレン	エチル	プロピル
エチレン	エチレン	エチル	ブチル
エチレン	エチレン	エチル	エトキシメチル
エチレン	エチレン	エチル	2-メトキシエチル
エチレン	エチレン	プロピル	メチル
エチレン	エチレン	プロピル	エチル
エチレン	エチレン	プロピル	プロピル
エチレン	エチレン	プロピル	ブチル
エチレン	エチレン	プロピル	エトキシメチル
エチレン	エチレン	プロピル	2-メトキシエチル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	メチル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	エチル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	プロピル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	ブチル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	エトキシメチル
エチレン	エチレン	1-メチエチル	2-メトキシエチル
エチレン	プロピレン	メチル	メチル
エチレン	プロピレン	メチル	エチル
エチレン	プロピレン	メチル	プロピル
エチレン	プロピレン	メチル	ブチル

10

20

30

40

【0318】

【表4】

(＜表3＞のつづき)

エチレン	プロピレン	メチル	エトキシメチル
エチレン	プロピレン	メチル	2-メトキシエチル
エチレン	プロピレン	エチル	メチル
エチレン	プロピレン	エチル	エチル
エチレン	プロピレン	エチル	プロピル
エチレン	プロピレン	エチル	ブチル
エチレン	プロピレン	エチル	エトキシメチル
エチレン	プロピレン	エチル	2-メトキシエチル
エチレン	プロピレン	プロピル	メチル
エチレン	プロピレン	プロピル	エチル
エチレン	プロピレン	プロピル	プロピル
エチレン	プロピレン	プロピル	ブチル
エチレン	プロピレン	プロピル	エトキシメチル
エチレン	プロピレン	プロピル	2-メトキシエチル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	メチル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	エチル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	プロピル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	ブチル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	エトキシメチル
エチレン	プロピレン	1-メチエチル	2-メトキシエチル
プロピレン	エチレン	メチル	メチル
プロピレン	エチレン	メチル	エチル
プロピレン	エチレン	メチル	プロピル
プロピレン	エチレン	メチル	ブチル
プロピレン	エチレン	メチル	エトキシメチル
プロピレン	エチレン	メチル	2-メトキシエチル
プロピレン	エチレン	エチル	メチル
プロピレン	エチレン	エチル	エチル
プロピレン	エチレン	エチル	プロピル
プロピレン	エチレン	エチル	ブチル
プロピレン	エチレン	エチル	エトキシメチル
プロピレン	エチレン	エチル	2-メトキシエチル

10

20

30

40

【0319】

【表5】

(＜表3＞のつづき)

プロピレン	エチレン	プロピル	メチル
プロピレン	エチレン	プロピル	エチル
プロピレン	エチレン	プロピル	プロピル
プロピレン	エチレン	プロピル	ブチル
プロピレン	エチレン	プロピル	エトキシメチル
プロピレン	エチレン	プロピル	2-メトキシエチル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	メチル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	エチル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	プロピル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	ブチル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	エトキシメチル
プロピレン	エチレン	1-メチエチル	2-メトキシエチル
プロピレン	プロピレン	メチル	メチル
プロピレン	プロピレン	メチル	エチル
プロピレン	プロピレン	メチル	プロピル
プロピレン	プロピレン	メチル	ブチル
プロピレン	プロピレン	メチル	エトキシメチル
プロピレン	プロピレン	メチル	2-メトキシエチル
プロピレン	プロピレン	エチル	メチル
プロピレン	プロピレン	エチル	エチル
プロピレン	プロピレン	エチル	プロピル
プロピレン	プロピレン	エチル	ブチル
プロピレン	プロピレン	エチル	エトキシメチル
プロピレン	プロピレン	エチル	2-メトキシエチル
プロピレン	プロピレン	プロピル	メチル
プロピレン	プロピレン	プロピル	エチル
プロピレン	プロピレン	プロピル	プロピル
プロピレン	プロピレン	プロピル	ブチル
プロピレン	プロピレン	プロピル	エトキシメチル
プロピレン	プロピレン	プロピル	2-メトキシエチル
プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	メチル
プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	エチル

10

20

30

40

【0320】

【表6】

(＜表3＞のつづき)

プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	プロピル
プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	ブチル
プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	エトキシメチル
プロピレン	プロピレン	1-メチエチル	2-メトキシエチル

10

【0321】

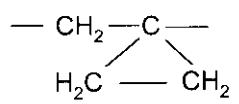
ある種の代表的な化合物（先に実施例に記載したものもいくつか含む）は、次の式（I I a - 6、I I I a - 4、I V a - 2、およびX L I I）ならびに次の置換基（X₁₋₁、X₁₋₂、R₁、およびR₂）を有するが、ここで表のそれぞれの行は、本発明の特定の実施様を表すそれぞれの式に相当していて、

ここで、

- C H₂ - c y c (C H₂)₃ - は、

【化101】

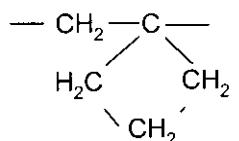
20



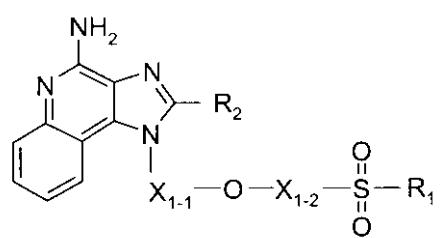
そして - C H₂ - c y c (C H₂)₄ - は次式である。

【化102】

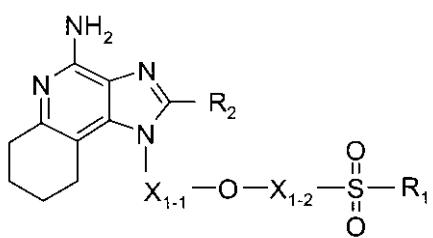
30



【化 1 0 3】

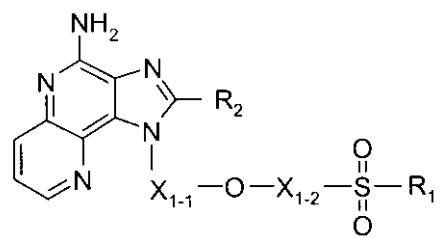


IIa-6

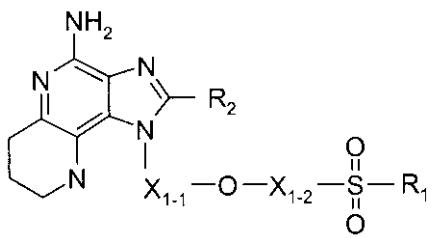


IIIa-4

10



IVa-2



XLII

20

【0 3 2 2】

【表7】

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
10			
20			
30			
40			

【0 3 2 3】

【表8】

(＜表7＞のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃

10

20

30

40

【0 3 2 4】

【表9】

(<表7>のつづき)

【表10】

(＜表7＞のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
10			
20			
30			
40			

【0326】

【表11】

(＜表7＞のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
10			
20			
30			
40			

【0327】

【表12】

(＜表7＞のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H

10

20

30

40

【0328】

【表13】

(＜表7＞のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-{(CH ₂) ₂ CH ₃ }	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
10			
20			
30			
40			

【表14】

(表7のつづき)

X ₁₋₁	X ₁₋₂	R ₁	R ₂
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH
-CH ₂ -cyc (CH ₂) ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OH

10

20

30

40

【0330】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導

本発明の化合物は、以下に記述する方法を用いて試験すると、サイトカイン生合成を誘導することが見出された。

【0331】

ヒトのin vitro血液細胞系を使用して、サイトカインの誘導を評価する。活性は、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、I

50

FN- および TNF-) の測定値に基づくものであるが、これについてはテスター・マン (Testerman) らの、「 Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-26760 9 」 (Journal of Leukocyte Biology , 58 , 365 ~ 372 (1995 年 9 月) に記載がある。

【 0332 】

培養のための血液細胞の調製

健常なヒトのドナーから採取した全血を、静脈穿刺により EDTA バキュテーナーチューブの中に集める。末梢血単核細胞 (PBMC) を、ヒストパック (Histopaque) - 1077 を用いた密度勾配遠心法によって、全血から分離する。ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液 (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 層を集め、 DPBS または HBSS を用いて 2 回洗浄し、 RPMI 完全培地に細胞数 4×10^6 個 / mL の濃度で再懸濁させる。その PBMC 懸濁液を、被験化合物を含む等容量の RPMI 完全培地を含む、 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 , MA) のコスター (Costar) 製またはニュージャージー州リンカーンパーク (Lincoln Park , NJ) のベクトン・ディッキンソン・ラブウェア (Becton Dickinson Labware) 製) に添加する。

【 0333 】

化合物の調製

化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) に可溶化させる。 DMSO 濃度は、培養ウェルへの添加のための最終濃度 1 % を超えてはならない。化合物は一般に、 30 ~ 0 . 014 μ M の範囲の濃度で試験する。

【 0334 】

インキュベーション

被験化合物の溶液を、 RPMI 完全培地を含む第 1 のウェルに 60 μ M で加え、ウェル中で 3 倍稀釀系列を作る。次いで PBMC 懸濁液を等量ずつウェルに加えて、被験化合物の濃度が所望の範囲 (30 ~ 0 . 014 μ M) になるようにする。 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の蓋で覆い、緩やかに混合してから、 5 % 二酸化炭素霧囲気中、 37 度 18 ~ 24 時間インキュベートする。

【 0335 】

分離

インキュベーションに続けて、プレートを遠心分離器にかけるが、その条件は温度 4 、回転数 1000 rpm (約 200 \times g) で 10 分である。細胞を含まない培養上澄み液を滅菌ポリプロピレンピペットを用いて抜き出し、滅菌ポリプロピレンチューブに移し替える。試料は分析にかけるまでは、 -30 ~ -70 度で保存しておく。それらの試料を、インターフェロン () に関しては ELISA 、腫瘍壊死因子 () に関しては ELISA または IGEN アッセイで分析する。

【 0336 】

ELISA によるインターフェロン () および腫瘍壊死因子 () の分析

インターフェロン () 濃度は、 PBL · バイオメディカル · ラボラトリーズ (PBL Biomedical Laboratories) (ニュージャージー州ニューブランズウィック (New Brunswick , NJ)) から入手可能なヒューマン · マルチ · スピーシーズ (Human Multi - Species) キットを使用して、 ELISA によって定量する。結果は、 pg / mL の単位で表す。

【 0337 】

腫瘍壊死因子 () (TNF) の濃度は、カリフォルニア州カマリロ (Camarillo , CA) のバイオソース · インターナショナル (Biosource International) から入手可能な ELISA キットを使用して測定する。別な方法として

10

20

30

40

50

は、TNF濃度を、オリジエン(ORIGEN)M-シリーズイムノアッセイで測定し、メリーランド州ゲーサーズバーグ(Gaithersburg, MD)のアイゲン・インターナショナル(IGEN International)からのアイゲン(IGEN)M-8アナライザーで読むことができる。そのイムノアッセイでは、カリフォルニア州カマリロ(Camarillo, CA)のバイオソース・インターナショナル(Biosource International)からのヒトTNFキャプチャーアンチ体と検出抗体のペアを使用する。結果は、pg/mLの単位で表す。

【0338】

本明細書に引用した特許、特許文献および公刊物におけるすべての開示を、あたかもそれぞれを個別に取り入れたがごとくに、それらのすべてを参照することにより取り入れたものとする。本発明の範囲と精神から外れることなく、本発明の様々な修正および変更が可能なことは当業者には自明であろう。本明細書に記載した、説明のための実施態様および実施例によって、本発明が不当に限定されるものではなく、そのような実施例および実施態様は例示のために提示されたものであり、本発明の範囲は、本明細書で冒頭に述べる特許請求項によってのみ限定されるということは、理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/40383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 471/02, 471/06
 US CL : 546/82, 118

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 U.S. : 546/82, 118

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 STN: Registry, CAPlus; WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,756,382 A (COLEMAN et al) 29 Juns 2004 (29.06.2004), claims.	1-40

<input type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/>	See patent family annex.
*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 01 September 2005 (01.09.2005)	Date of mailing of the international search report 16 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer W. Margaret Seaman Telephone No. 703-308-1235

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 優子

(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 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427

(72)発明者 モーザー, ウィリアム エイチ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427

(72)発明者 モーズマン, ジョアン ティー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427

(72)発明者 デラリア, ジョセフ エフ., ジュニア

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427

F ターム(参考) 4C065 AA04 AA05 AA18 BB06 BB09 CC02 DD03 DD04 EE02 EE03
HH01 JJ07 KK01 KK02 KK04 KK09 LL01 PP03 PP04 PP13
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 NA14 ZB02 ZB07 ZB26 ZB33 ZC41