(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3703829号
(P3703829)
(45)発行日　平成17年10月5日(2005.10.5)　(24)登録日　平成17年7月29日(2005.7.29)

(51)Int.Cl.[7]　F I
C07D 215/42　C07D 215/42
C07D 471/04　C07D 471/04　107

請求項の数 5　(全 16 頁)

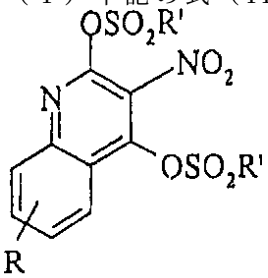
(21)出願番号　特願平6-517290
(86)(22)出願日　平成6年1月25日(1994.1.25)
(65)公表番号　特表平8-505881
(43)公表日　平成8年6月25日(1996.6.25)
(86)国際出願番号　PCT/US1994/000906
(87)国際公開番号　WO1994/017043
(87)国際公開日　平成6年8月4日(1994.8.4)
審査請求日　平成13年1月22日(2001.1.22)
(31)優先権主張番号　08/011,405
(32)優先日　平成5年1月29日(1993.1.29)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
ミネソタ　マイニング　アンド　マニュファクチャリング　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７，スリーエム　センター（番地なし）
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　岩出　昌利
(74)代理人
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

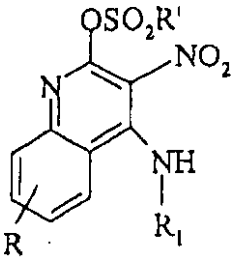
(54)【発明の名称】キノリンアミンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）下記の式（II）の３－ニトロキノリン－２，４－ジスルホネートを用意し、



II;

（ii）この式（II）の化合物をアミンと反応させて式（III）の４－（置換）アミノ－３－ニトロキノリン－２－スルホネートを製造する方法。



III

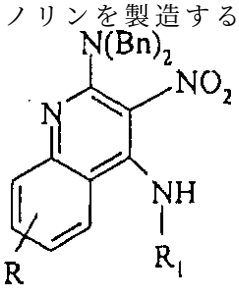
ここでＲ′はメチル、トリフルオロメチル、フェニル、ｐ－ブロモフェニル又はｐ－トリル基であり、

Ｒは水素、１から４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ、ハロゲン及び１から４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル基であり、そして

R_1は水素、１から10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、１から10個の炭素原子を含む置換直鎖又は枝分れ鎖アルキル（ここでの置換基は３から６個の炭素原子を含むシクロアルキル及び１から４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキルによって置換された３から６個の炭素原子を含むシクロアルキル基から成る群から選ばれる）、２から10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルケニル、２から10個の炭素原子を含む置換直鎖又は枝分れ鎖アルケニル（ここでの置換基は３から６個の炭素原子を含むシクロアルキル及び１から４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキルによって置換された３から６個の炭素原子を含むシクロアルキル基から成る群から選ばれる）、１から６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル（ここでのアルコキシ部分は１から４個の炭素原子そしてアルキル部分は１から６個の炭素原子を含む）、アシルオキシアルキル（ここでのアシルオキシ部分は２から４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシそしてアルキル部分は１から６個の炭素原子を含む）、ベンジル、（フェニル）エチル並びにフェニル基〔該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基は任意にはそのベンゼン環に、１から４個の炭素原子を含むアルキル、１から４個の炭素原子を含むアルコキシ基及びハロゲンから独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものである〕の群から選ばれる。

【請求項２】

請求項１記載の方法によって得られた式（III）の化合物を（アリールメチル）アミン又はジ（アリールメチル）アミンと反応させて、２－位に（アリールメチル）アミノ又はジ（アリールメチル）アミノ置換基を有する式（IV）の４－（置換）アミノ－３－ニトロキノリンを製造する方法。

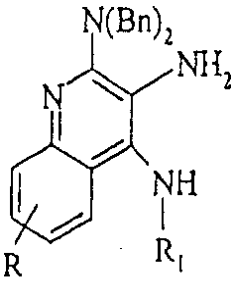


IV

ここで－$N(Bn)_2$はアリールメチルアミノ又はジアリールメチルアミノ基であって、アリールはフェニル、トリル又は２－フラニルであり、並びにＲ及びR_1はすでに述べた通りである。

【請求項３】

請求項２記載の方法によって得られた式（IV）の化合物を還元して２－位にアミノ置換基を有する式（Ｖ）の３－アミノ－４－（置換）アミノキノリンを製造する方法。

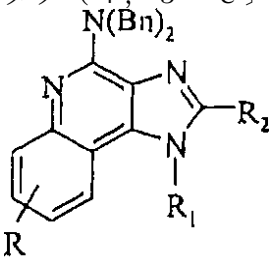


V

ここでＲ，Ｒ$_1$及び$N(Bn)_2$はすでに述べた通りである。

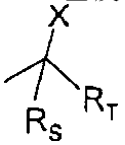
【請求項４】

請求項３記載の方法によって得られた式（Ｖ）の化合物をカルボン酸又はその同価物と反応させて４－位にアミノ置換基を有する式（VI）の（１－置換）（２－置換）１Ｈ－イミダゾ（４，５－ｃ〕キノリンを製造する方法。



VI

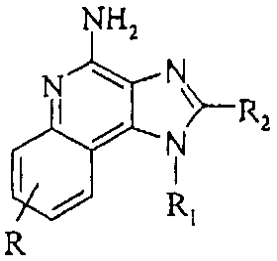
ここでＲ$_2$は水素、１から８個の炭素原子のアルキル、ベンジル、フェニルエチル、フェニル基及び置換基は次の式を有する基から成る群から選ばれ、



（ここでベンジル、フェニルエチル又はフェニル基のベンゼン環には任意には１から４個の炭素原子のアルキル基、１から４個の炭素原子のアルコキシ基及びハロゲンから成る群から選ばれた１又は２個の置換基によって置換され、但しベンゼン環が２個の置換基によって置換されている時にはこの置換基は全体で６個の炭素原子より少なく；
Ｒ$_S$及びＲ$_T$は水素、１から４個の炭素原子のアルキル、フェニル及び置換フェニル基から成る群から選ばれ、この置換した置換基は１から４個の炭素原子のアルキル、１から４個の炭素原子のアルコキシ基及びハロゲンから成る群から選ばれ；
そしてＸは１から４個の炭素原子のアルコキシ、１から４個の炭素原子のアルコキシと１から４個の炭素原子のアルキルとからのアルコキシアルキル、１から４個の炭素原子のハロアルキル、１から４個の炭素原子のアルキルを含むアルキルアミド、アミノ、１から４個の炭素原子のアルキル又はヒドロキシアルキルで置換された置換アミノ、アシド及び１から４個の炭素原子のアルキルチオ基から成る群から選ばれる）、そしてＲ，Ｒ$_1$及び$N(Bn)_2$はすでに述べた通りである。

【請求項５】

請求項４記載の方法によって得られた式（VI）の化合物を水添分解して式（VII）の（１－置換）（２－置換）１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンを製造する方法。



VII

ここでＲ，R_1及びR_2はすでに述べた通りである。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

技術分野

本発明は、４－アミノキノリンの製造方法及び４－アミノキノリンの製造に使用される中間体の製造方法に関する。本発明は、また１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕－キノリン－４－アミンの製造方法に関する。

従来の技術

或る種の抗ウイルス性免疫調整剤である１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン及びこの製造方法は公知であり、また文献に開示されている。例えば、米国特許4,929,624（Gerster）には、相応する４－クロロ化合物を水酸化アンモニウム又はアンモニアの存在下、加圧下で加熱して４－アミノ化合物に転換する方法が開示されている。米国特許4,988,815（Andre）には、３－ニトロ－１，４－ジクロロキノリンの４－位をアミノ化する方法が開示されている。この方法は、また最終工程において、アンモニアと４－クロロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリンとの反応が含まれている。

１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンの４－アミノ基を導入するために、温和な方法が採用される。PCT出願WO92/01212（Gerster）には、１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン５Ｎ－オキシドを有機イソシアネートと反応させ、そして生成物を加水分解して４－アミノ化合物とする方法が開示されている。PCT WO91/06682（Gerster）には、１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン５Ｎ－オキシドをアシル化剤と反応させ、そしてその生成物を更にアミノ化剤と反応させて、４－アミノ化合物とする方法が開示されている。

発明の要約

本発明は、次の工程を含む１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンの製造方法を提供する。

（ｉ）３－ニトロキノリン－２，４－ジスルホネートを準備し、

（ii）工程（ｉ）の化合物をアミンと反応させて、４－（置換）アミノ－３－ニトロキノリン－２－スルホネートを製造し、

（iii）工程（ii）からの化合物を水添分解性アミンと反応させて、２－位に水添分解性アミノ置換基を有する４－（置換）－アミノ－３－ニトロキノリンを製造し、

（iv）工程（iii）からの化合物を還元して、２－位に水添分解性アミノ置換基を有する３－アミノ－４－（置換）－のアミノキノリンを製造し、

（ｖ）工程（iv）からの化合物をカルボン酸又はその等価物と反応させて、４－位に水添分解性アミノ置換基を有する（１－置換）（２－置換）１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリンを提供し、そして

（vi）工程（ｖ）からの化合物を水添分解して、（１－置換）（２－置換）１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンを製造する工程である。

本発明は、上で述べた各工程及びこのいづれの工程の組合せを提供するものである。

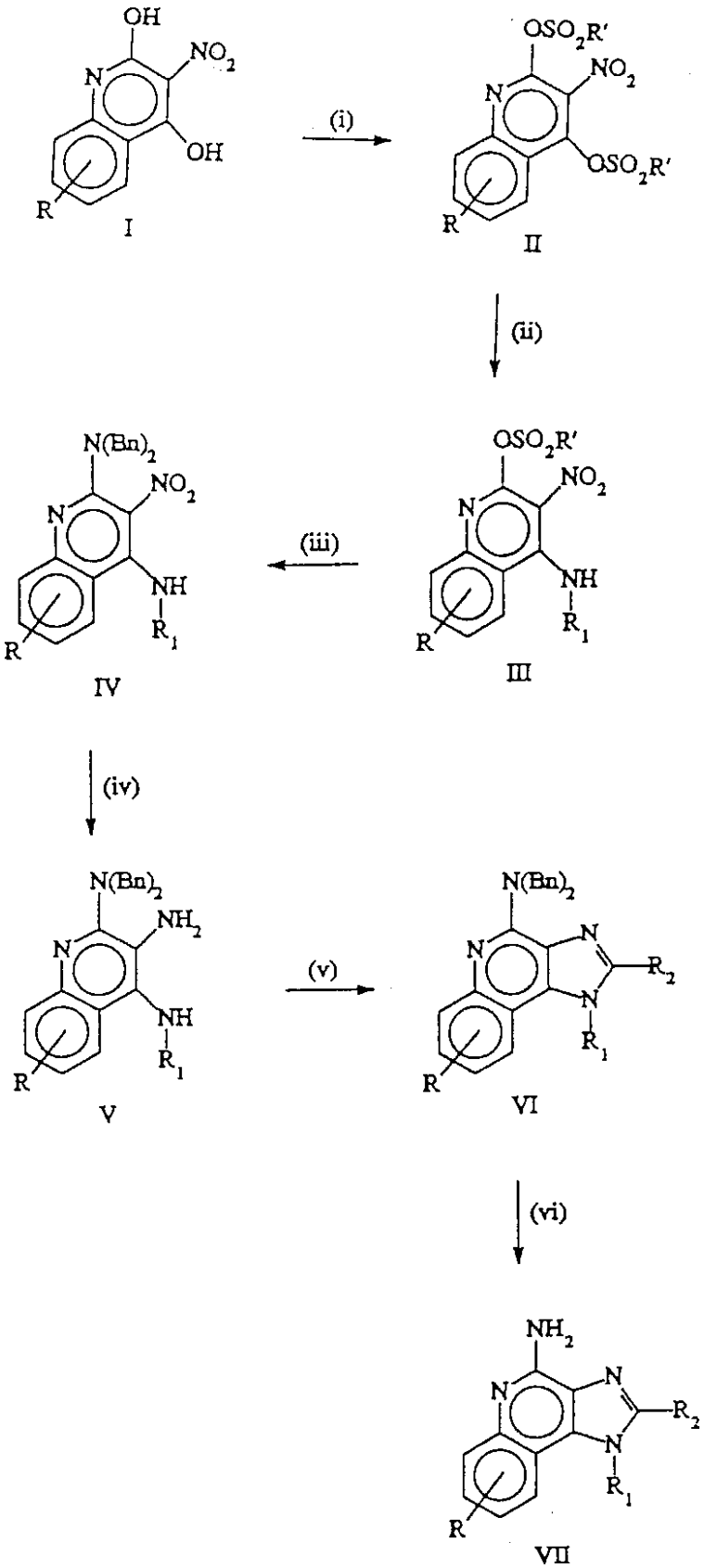
本発明の他の観点は、３－ニトロキノリン－２，４－ジスルホネート、３－ニトロ－４－（置換）アミノキノリン－２－スルホネート、４－（置換）アミノ－２－ジベンジルアミノ－３－ニトロキノリン、３－アミノ－４－（置換）アミノ－２－ジベンジルアミノキノリン及び（１－置換）（２－置換）１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－ジベン

ジルアミンを提供するものである。

発明の詳細な説明

本願明細書において、かっこを用いて示した置換基は、任意に存在できる置換基であって、例えば４－（置換）アミノ化合物は未置換４－アミノ基又は置換４－アミノ基のいづれかを含むものである。

反応式は、本発明の製造方法及び本発明の化合物の製造方法を説明するものである。式（Ｉ）の未置換化合物は、市場において入手できる化合物であり、また式（Ｉ）の他の化合物は、当業者において知られている方法によって得ることができ、更にはChem.Ber.1927,60,1108（Kohler）及びJ.Heterocyclic Chem.1988,25,857（Kappe）に記載されている。



工程（ｉ）において、３－ニトロキノリン－２，４－ジスルホネートは、２，４－ジヒドロキシ－３－ニトロキノリンをスルホニルハライド又は好ましくは無水スルホン酸と反応させて得られる。好ましいスルホニルハライドは、メタンスルホニルクロリド及びトリフルオロメタンスルホニルクロリドの如きアルキルスルホニルハライド並びにベンゼンスルホニルクロリド、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルクロリド及びｐ－トルエンスルホニルクロリドの如きアリールスルホニルハライドが含まれる。好ましい無水スルホン酸は上に述

べたスルホニルハライドに相応するものが含まれる。特に好ましい無水スルホン酸は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物である。反応の副生成物として生成するスルホネートアニオンは、求核性が比較的劣りそしてニトロ基が置換されるような望ましくない副生物を生成しないという事実から、スルホン酸無水物が好ましいものである。

反応条件は、まず式Ｉの化合物を過剰の第三アミン塩基（例えば、トリエチルアミンの如きトリアルキルアミン）の存在下、及びジクロロメタンの如き適当な溶剤の中で塩基と混合し、次いでスルホニルハライド又はスルホン酸無水物を加える。この添加は、調整しながら（例えば、滴下して加える）そして低温度（例えば、約０℃）において行われる。工程（ｉ）のスルホン化反応は、２、４－ジヒドロキシ－３－ニトロキノリンがオキシ塩化燐の如き塩素剤で塩素化される相応する反応により、低い温度において一般に行われる。従って、工程（ｉ）は反応条件を注意深く調整することなく、容易に副反応を避けることができる。生成物は通常の方法によって分離することができ、また次に示す如く工程（ii）と結合して分離することなく更に進めることができる。

本発明方法の工程（ii）においては、式Ｉの２，４－ジヒドロキシ－３－ニトロキノリンから本質的に定量的収率によって、生成物の３－ニトロ－４－（置換）アミノキノリン－２－スルホネートが得られる。置換されうる２個のスルホネート基が存在しているにもかかわらず、反応は選択的に４－位において、アミノ化が行われる。式IIの化合物は、好ましくは過剰な第三アミン塩基の存在下、ジクロロメタンの如き溶剤中で、アミンと反応が行われる。好ましいアミンはアンモニア及び第一アミンであって、ここでの第一アミンはアミノ置換基がR_1で表わされる式IIIの４－置換アミノ化合物を形成する。特に好ましいアミンは、イソブチルアミン及びヒドロキシブチルアミンが含まれる。

反応は、第三アミン塩基を工程（ｉ）からの反応混合物に加え、冷却し（例えば、０℃）そして調節するような方法（例えば、滴下）によってアミンを加える。反応は、またジクロロメタンの如き溶剤中の式IIの化合物及び第三アミン塩の溶液に、アミンを加えて行うことができる。スルホネートは容易に置換基を形成するので、反応は例えば０℃の如き比較的低温において行い、所望しない副生物である２－アミノ化及び２，４－ジアミノ化生成物の生成を阻止する。時として、添加後反応を完了させるために反応混合物を加熱することが必要又は望ましい。生成物は、通常の方法によって反応混合物から分離することができる。

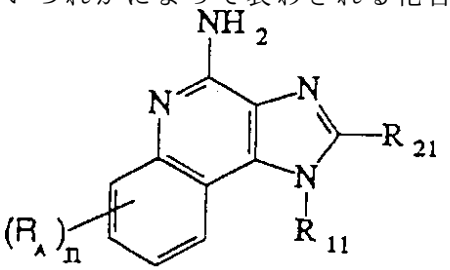
工程（iii）において、式IIIの化合物を水添加分解性アミンと反応させて式IVの化合物を得る。本願明細書において用いられる“水添分解性”（hydrogenolyzable）という用語は、工程（iii）においてスルホネート基を置換するのに十分な求核性のアミンに関してであり、ここでの置換基は水添分解によって除去することができる。このようなアミンは当業者において知られていて、アリールメチルアミン及びジ（アリールメチル）アミンが含まれ、これらアミンは置換基が同一又は異なっても良く、そして置換に関してはアミノ窒素原子は１個の炭素に芳香族環から外に向って結合している。本願明細書において用いられる“水添分解性アミノ置換基”（hydrogenolyzable amino substituent）という用語は、工程（iii）の反応において水添分解性アミンを使用して得られる。すなわち水添分解性アミンは窒素に結合した水素原子を有しない置換基についてである。水添分解性第一アミンは、反応式の工程（ｖ）において得られた生成物が環化する位置を有するので、好ましくはない。水添分解性第二アミンは好ましいものである。好ましい水添分解性第二アミンは、ジベンジルアミン（すなわち、ジ（フェニルメチル）アミン）及びジ〔４－メチル（フェニルメチル）〕アミンの如きこの置換誘導体、並びにジ（２－フラニルメチル）アミンの如きその他のジ（アリールメチル）アミン等が含まれる。ここでの反応式は、特にジベンジルアミンを使用した方法で説明している。しかしながら、本発明方法は、他の好適な水添分解性アミンを用いて行うこともできる。

工程（iii）の反応は、出発物質及び水添分解性アミンをベンゼン、トルエン又はキシレンの如き不活性溶剤の中に入れ、スルホネート基が水添分解性アミンによって置換されるに十分な温度及び時間で反応させ、このような温度及び時間は当業者において容易に選定できるものである。生成物は通常の方法によって分離することができる。

工程（iv）において、式IVの化合物のニトロ基がアミノ基に還元される。このような還元方法は、当業者において良く知られているものである。好ましい方法は、メタノール中、硼水素化ナトリウム及び$NiCl_2$からNi_2Bを生成されることが含まれる。式IVの化合物を還元剤溶液に加えて、ニトロ基を還元する。次いで、生成物は通常の方法によって分離される。

工程（ｖ）において、式Ｖの化合物はカルボン酸又はこれと同価物と反応させて式VIの還化された化合物を製造する。カルボン酸と同価物は、酸ハライド、オルトエステル、オルトホルメート、並びに２－置換基がR_2によって表わされる式VIを生成するギ酸以外の酸のエステル及び酸ハライドが含まれる。反応は、溶剤の不存在下又は好ましくはキシレン、トルエン又はアセトニトリルの如き不活性溶剤の存在下、カルボン酸又はこの同価物と共に十分に加熱して（例えば、溶剤に基づいて約80～150℃）反応を完了させる。副生物として水又はアルコールが生成するような反応においては、このようなアルコール又は水を除去できるような溶剤（もしあれば）及び反応温度を選定するのが好ましい。

工程（vi）において、式VIの環状化合物は水添分解されて４－アミノ化合物を生成する。通常の良く知られた接触水素化反応は好ましい。好ましくは、$Pd(OH)_2/C$の存在下ギ酸中で加熱するのが含まれる。最終生成物として、本発明方法により式VIIによって表わすことのできる１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンが得られる。反応式において、Ｒ′はスルホニルハライド又は無水スルホン酸に導入された基である。アルキル基（例えば、メチル）、ハロアルキル基（例えば、トリフルオロメチルの如きペルフルオロアルキル）並びにフェニル、ハロフェニル及びトリルを含めたアリール基が好ましい。好ましい１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンは、以下に示す式XI－XVのいづれかによって表わされる化合物である。

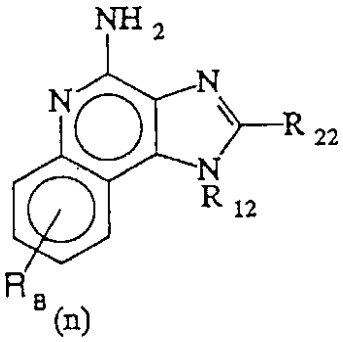


XI

ここで、R_{11}はアルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル基から成る群から選ばれ、該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基はそのベンゼン環に、１から約４個の炭素原子のアルキル、１から約４個の炭素原子のアルコキシ及びハロゲンから成る群から独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものであり、

R_{21}は水素、１から約８個の炭素原子のアルキル、ベンジル、（フェニル）エチル、及びフェニル基から成る群から選ばれ、該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基はそのベンゼン環に、１から約４個の炭素原子のアルキル、１から約４個の炭素原子のアルコキシ及びハロゲンから成る群から独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものであり、

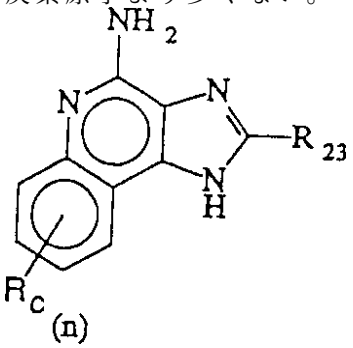
R_Aは１から約４個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン及び１から約４個の炭素原子のアルキル基、及びｎは０から２の整数であるが、但しｎが２である場合、該R_A基は全体として６個の炭素原子より多くない。



XII

ここでR_{12}は２から約10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルケニル基及び２から約10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖の置換アルケニル基であって、ここで置換基は１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル及び３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル基、並びに１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖によって置換された３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル基から成る群から選ばれ、並びにR_{22}は水素、１から約８個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル基から成る群から選ばれ、該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基は任意にはそのベンゼン環に、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ基及びハロゲンから独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものであり、

R_Bは１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ、ハロゲン及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル基から成る群から独立して選ばれ、そしてｎは０から２の整数であるが、但しｎが２である場合、該R_B基は全体として６個の炭素原子より多くない。

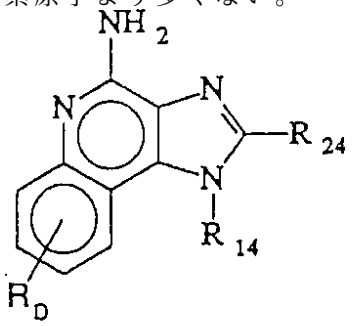


XIII

ここで、R_{23}は水素、１から約８個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル基から成る群から選ばれ、該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基は任意にはそのベンゼン環に、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ基及びハロゲンから独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものであり、

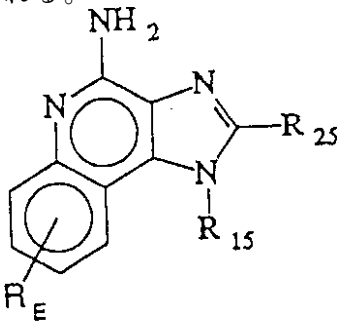
R_Cは１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ、ハロゲン及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキルから成る群から独立して選ばれ、そしてｎは０から２の整数であるが、但しｎが２である場合、該R_C基は全体として６個の炭

素原子より多くない。



XIV

ここで、R_{14}は－CHRxRyであり、
R_yは水素又は炭素一炭素結合であるが、但しR_yが水素である場合、R_xは１から約４個の炭素原子のアルコキシ、１から約４個の炭素原子のヒドロアルコキシ、２から約10個の炭素原子の１－アルキニル、テトラヒドロピラニル、アルコキシアルキル（アルコキシ部分は１から約４個の炭素原子そしてアルキル部分は１から約４個の炭素原子を含む）、又は２－、３－若しくは４－ピリジル基であり、更にR_yが炭素一炭素結合である場合、R_y及びR_xは、ヒドロキシ及び１から約４個の炭素原子のヒドロキシアルキルから成る群から独立して選ばれた１又はそれより多い置換基を任意に置換しても良いテトラヒドロフラニル基を共に形成し、
R_{24}は水素、１から約４個の炭素原子のアルキル、フェニル及び置換フェニル基（ここでこの置換基は１から約４個の炭素原子のアルキル、１から約４個の炭素原子のアルコキシ及びハロゲンから成る群から選ばれる）から成る群から選ばれ、そして
R_Dは水素、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ、ハロゲン及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル基から成る群から独立して選ばれる。

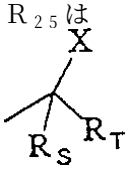


XV

ここで、R_{15}は水素、１から約10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル、１から約10個の炭素原子を含む置換直鎖又は枝分れ鎖アルキル（ここでの置換基は３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキルによって置換された３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル基から成る群から選ばれる）、２から約10個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルケニル、２から約10個の炭素原子を含む置換直鎖又は枝分れ鎖アルケニル（ここでの置換基は３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキルによって置換された３から約６個の炭素原子を含むシクロアルキル基から成る群から選ばれる）、１から約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル（ここでのアルコキシ部分は１から約４個の炭素原子そしてアルキル部分は１から約６個の炭素原子を含む）、アシルオキシアルキル（ここでのアシルオキシ部分は２から約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシそしてアルキル部分は１から約６個の炭

素原子を含む）、ベンジル、（フェニル）エチル並びにフェニル基（該ベンジル、（フェニル）エチル又はフェニル基は任意にはそのベンゼン環に、１から約４個の炭素原子を含むアルキル、１から約４個の炭素原子を含むアルコキシ基及びハロゲンから独立して選ばれる１又は２個の成分を任意に置換しても良く、但し該ベンゼン環は２個の該成分によって置換される場合、該成分は全体で６個の炭素原子より多くないものである）の群から選ばれ、

R_{25}は



であり、ここで

R_S及びR_Tは水素、１から約４個の炭素原子のアルキル、フェニル、並びに置換フェニル基（ここでの置換基は１から約４個の炭素原子のアルキル、１から約４個の炭素原子のアルコキシ基及びハロゲンから成る群から選ばれる）から成る群から独立して選ばれ、

Ｘは１から約４個の炭素原子を含むアルコキシ、アルコキシアルキル（ここでのアルコキシ部分は１から約４個の炭素原子を含み、そしてアルキル部分は１から約４個の炭素原子を含む）、１から約４個の炭素原子のハロアルキル、アルキルアミド（ここでのアルキル部分は１から約４個の炭素原子を含む）、アミノ、置換アミノ（ここでの置換基はアルキル又はヒドロキシアルキルであって、１から約４個の炭素原子を含む）、アジド及び１から約４個の炭素原子のアルキルチオ基から成る群から選ばれ、

R_Eは水素、１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルコキシ、ハロゲン及び１から約４個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖アルキル基から成る群から独立して選ばれ、

又は薬学的に許容できる塩であっても良い。

上に述べた或る種の化合物は、本願明細書に記載した種々の特許文献に開示されている。

例えば、ｎが０，１、又は２であり、特にｎが０又は１である。

上で述べた置換基R_A～R_Eは、Ｒに包含されるものであり、そして本願明細書においては、一般に“ベンゾ置換基”とされる。好ましいベンゾ置換基は水素である。

上に述べた置換基R_{11}～R_{15}は、R_1に包含されるものであり、そして本願明細書においては、一般に“１－置換基”とされる。好ましい１－置換基は２－メチルプロピル基又は２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基である。

上に述べたR_{21}－R_{25}は、R_2に包含されるものであり、本願明細書においては、一般に“２－置換基”とされる。好ましい２－置換基は水素、１から約６個の炭素原子のアルキル、アルコキシアルキル基（ここでのアルコキシ部分は１から約４個の炭素原子を含みそしてアルキル部分は１から約４個の炭素原子を含む）である。最も好ましい２－置換基は水素、メチル又はエトキシメチル基である。

或種のベンゾ置換基、１－置換基及び２－置換基は、反応式と関連して上に記載した反応条件に調和しないものがある。しかしながら、当業者であるならば、各工程を実施するための別途の条件及び／又は１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンを製造するための本発明方法で使用できる官能基の保護の方法及びその操作を選定することができる。

或る種の１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミンは、抗ウイルス剤として開示されている（例えば、米国特許4,689,338（Gerster）及び同4,929,624（Gerster等）、欧州特許出願90,301776.3（Gerster）並びにPCT出願WO92/15582（Gerster等）を参照）。これらの或る種の化合物は、インターフェロン、インターロイキン並びに人及びマウスの腫瘍壊死因子の如きサイトカインの生合成を誘引するものであることが知られている。

次に、本発明を説明するために実施例を示す。すべての部及び％は、特に述べない限り重量についてである。

例　１　〔４－（２－メチルプロピル）アミノ－３－ニトロキノリン－２－イル〕トリフ

ルオロメタンスルホネート

トリエチルアミン（７ml,0.05モル）を塩化メチレン（150ml）中の３－ニトロ－２，４－キノリンジオール（５ｇ,0.024モル）に加えた。得られた溶液を氷浴の中で０℃に冷却し、そしてシリンジポンプを使用して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（8.4ml,0.05モル）を滴下した。トリエチルアミン（3.5ml,0.025モル）を反応混合物に加え、続いてイソブチルアミン（2.9ml,0.029モル）を加えた。この混合物を30分間還流し、周囲温度に冷却し、100mlの飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗い、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、塩化メチレン溶液をシリカゲル層を通して加え、そしてこのシリカゲルを別の塩化メチレンで溶出した。塩化メチレン溶液を減圧下で蒸発させると、黄色／オレンジ色の固体が得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。質量分析スペクトルにより、393のｍ／ｚを示した。

$C_{14}H_{14}F_3N_3O_5S$としての分析値、

計算値　Ｃ（％），42.74；Ｈ（％），3.59；Ｎ（％），10.68；

分析値　Ｃ（％），42.42；Ｈ（％），3.45；Ｎ（％），10.49；

例　２　N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－メチルプロピル）－３－ニトロキノリン－２，４－ジアミン

ジベンジルアミン（7.2ｇ,0.037モル）を、トルエン（200ml）中の〔４－（２－メチルプロピル）アミノ－３－ニトロキノリン－２－イル〕トリフルオロメタンスルホネート（6.8ｇ,0.017モル、例１）の溶液に加え、そして反応混合物を90分間還流した。減圧下でトルエンを蒸発させると、赤色の油が得られた。この油を塩化メチレン（100ml）に加えた。この塩化メチレンを飽和重炭酸ソーダ水溶液（100ml）で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでシリカゲルの層に通した。このシリカゲルを別の塩化メチレンで溶出して赤色に着色したすべての物質を取り出した。この溶出液を減圧下で濃縮して油を得た。この油をヘキサン／塩化メチレンに加え、そしてシリカゲルの層に通した。このシリカゲルをヘキサン中の10－20％の塩化メチレンで溶出した。この溶出液を減圧下で濃縮すると、赤色の油が得られ、放置することによって固化した。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。質量分析スペクトルにより、440のｍ／ｚを示した。

$C_{27}H_{28}N_4O_2$としての分析値

計算値　Ｃ（％），73.61；Ｈ（％），6.41；Ｎ（％），12.72；

分析値　Ｃ（％），72.99；Ｈ（％），6.38；Ｎ（％），12.40；

例　３　N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－メチルプロピル)キノリン－２，３，４－トリアミン塩化水素塩

硼水素化ナトリウム（0.78ｇ,20ミリモル）を、メタノール（180ml）中の塩化第２ニッケル水和物（1.6ｇ,6.8ミリモル）を含む溶液に注意深く加え、そして周囲温度において30分間撹拌した。N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－メチルプロピル）－３－ニトロキノリン－２，４－ジアミン（６ｇ,13.6ミリモル、例２）を、塩化メチレン（50ml）及びメタノール（20ml）の混合物に加え、そして硼素化ニッケル試薬を加えた。硼水素化ナトリウム（1.5ｇ）を加えると、反応はオレンジ色から無色に変り、そして黒色の沈殿が生じた。この反応混合物はセライト層を通して濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレン（200ml）及び水（200ml）に分配し、そしてそれぞれの層を分離した。水性層は更に別の塩化メチレンで抽出した。それぞれの塩化メチレン抽出物を合せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。この残渣をジエチルエーテルに加え、濃塩酸（1.2ml,１当量）と混ぜ、そして１時間撹拌した。濾過によって黄色の沈殿物が分離し、そして乾燥して４ｇの目的生成物が得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。

例　４　Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン

N^2，N^2－ビス（フェニルメチル－N^4－（２－メチルプロピル）キノリン－２，３，４－トリアミン（2.7ｇ,例３）を、トリエチルオルトホルメート（12ml）と混ぜ合せ、そして温度が80℃になるまで加熱した。この反応混合物を冷却し、次でエーテルで希釈し、そ

して濾過すると2.4ｇの目的生成物の塩酸塩が得られた。この塩をエーテルに懸濁し、次いで重炭酸ソーダ溶液と混ぜ合せた。エーテル層を乾燥し、次いで蒸発すると1.9ｇの目的生成物が得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定した。

例　５　１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン

炭素に担持した水酸化パラジウム（0.25ｇ,Pearlman触媒）を、ギ酸（20ml）中のＮ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン（0.4ｇ,0.95ミリモル、例４）を含む溶液に加えた。約16時間加熱して還流し、この間更に触媒（0.2ｇ）を加え、そして反応が終了するまで（塩化メチレン中の５％メタノールを用いたシリカゲルによる薄層クロマトグラフィーによって確認）加熱を続けた。反応混合物を水（20ml）、塩化メチレン（40ml）及びメタノール（10ml）で希釈し、次いで濾過した。濾液層を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。残渣をジメチルホルムアミドから再結晶し、次いでメタノールに懸濁して撹拌し、濾過して分離し、そして乾燥すると、0.1ｇの固体が得られた。この物質の融点及びスペクトルによる性質から、目的物と確認された。

例　６　〔４－（２－メチルプロピル）アミノ－３－ニトロキノリン－２－イル〕メタンスルホネート

トリエチルアミン（70.5ml,0.075モル）を、塩化メチレン（150ml）中の３－ニトロ－２，４－キノリンジオール（５ｇ,0.024モル）の懸濁液に加えた。得られた溶液を氷浴中で冷却し、そしてメタンスルホニルクロリド（3.9ml,0.05モル）を滴下して加えた。この反応混合物を15分間還流し、次いで再度氷浴中で冷却した。イソブチルアミン（2.9ml,0.029モル）を加え、30分間加熱して還流し、そして周囲温度に冷却した。反応混合物を水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでシリカゲルカラムに通した。この溶出液を減圧下で濃縮すると、1.2ｇの目的生成物が得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。

例　７　N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－メチルプロピル）－３－ニトロキノリン－２，４－ジアミン

トリエチルアミン（0.4ml,2.9ミリモル）及びジベンジルアミン（0.62ml,3.2ミリモル）を、トルエン（35ml）中の〔４－（２－メチルプロピル）アミノ－３－ニトロキノリン－２－イル〕メタンスルホネート（1.0ｇ,2.9ミリモル、例６）を含む溶液に加えた。この反応混合物を24時間加熱して還流し、次いで減圧下で濃縮した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレンで溶出すると、赤色の油が得られた。この油を、シリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中の５％酢酸エチルで溶出して精製すると、赤色の油として0.4ｇの目的生成物が得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定される。

例　８　３－ニトロ－２，４－ビス〔（トリフルオロメチル）スルホニルオキシ〕キノリン

トリエチルアミン（1.35ml,9.7ミリモル）を、塩化メチレン（50ml）中の３－ニトロ－２，４－キノリンジオール（１ｇ,4.8ミリモル）の懸濁液に加えた。得られた溶液を氷浴中で０℃に冷却し、そしてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.63ml,9.7ミリモル）を滴下して加えた。この添加が終った後、反応混合物を２時間にわたって周囲温度に温めた。この反応混合物を水（40ml）で２回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで２インチの厚さのシリカゲル層を通して濾過した。この濾過ケーキを更に塩化メチレン（100ml）で洗い流した。この濾液を減圧下で濃縮して油を得た。この油をヘキサンから再結晶し、そして活性炭で処理して少し灰色がかった白色固体で融点74.5－76℃の目的生成物を1.57ｇ得た。

$C_{11}H_4F_6N_2O_8S_2$としての分析値

計算値　Ｃ（％），28.09；Ｈ（％），0.86；Ｎ（％），5.96；

分析値　Ｃ（％），28.12；Ｈ（％），0.83；Ｎ（％），5.91；

例　９　〔４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ－３－ニトロキノリン－

２－イル〕トリフルオロメタンスルホネート
窒素気圧下において、３－ニトロ－２，４－ビス〔（トリフルオロメチル）スルホニルオキシ〕キノリン（3.0ｇ，6.4ミリモル）を、塩化メチレン（60ml）と混ぜ合せた。この得られた均一混合物を０℃に冷却し、そしてトリエチルアミン（0.89ml,6.4ミリモル）をシリンジを用いて加えた。塩化メチレン中のヒドロキシイソブチルアミン（0.57ｇ,6.4ミリモル）の溶液を加えた。この反応混合物を10分間０℃において撹拌し、そして30分間周囲温度に温めた。次に、この反応混合物を蒸発すると、黄色の固体が得られた。この固体を塩化メチレンに溶解し、次いでシリカゲル層を通し新たな塩化メチレンで溶出した。溶出液を蒸発すると、黄色固体で融点149.8－150.5℃の目的生成物が2.43ｇ得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。
$C_{14}H_{14}F_3N_3O_6S$としての分析値
計算値　Ｃ（％），41.08；Ｈ（％），3.45；Ｎ（％），10.27；
分析値　Ｃ（％），41.04；Ｈ（％），3.29；Ｎ（％），10.19；
例　10　N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３－ニトロキノリン－２，４－ジアミン
ジベンジルアミン（0.98ml,4.9ミリモル）、トリエチルアミン（0.68ml,4.9ミリモル）、〔４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－アミノ－３－ニトロキノリン－２－イル〕トリフルオロメタンスルホネート（2.0ｇ,4.9ミリモル）及びトルエン（50ml）を混ぜ合せ、そして６時間加熱して還流し、次いで減圧下で濃縮してオレンジ色の油を得た。この油を60対40の割合のヘキサン－酢酸エチルに溶解し、次いでシリカゲル層を通し、別個の60対40の割合のヘキサン－酢酸エチルで溶出した。この溶出液を減圧下で濃縮すると、粘稠な赤／オレンジ色の油である目的生成物が1.55ｇ得られた。この構造式は核磁気共鳴スペクトルによって同定された。
例　11　N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）キノリン－２，３，４－トリアミン
硼水素化ナトリウム（0.21ｇ）を、メタノール（30ml）中の塩化第２ニッケル水和物（0.37ｇ,1.6ミリモル）を含む溶液に加え、そして周囲温度において１時間撹拌した。N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３－ニトロキノリン－２，４－ジアミン（1.4ｇ,3.1ミリモル）のメタノール（30ml）溶液を加え、次いで別個の硼水素化ナトリウム（0.49ｇ）を15分間にわたって加えた。この得られた混合物を周囲温度において30分間撹拌し、次いでシリカゲル層を通して濾過した。濾液を濃縮すると、濃青色の固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、60対40の割合のヘキサン－酢酸エチルで溶出した。この溶出液を減圧下で濃縮すると、灰色がかった白色の泡としての目的生成物が1.18ｇ得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。
例　12　Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－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〕キノリン－４－アミン
エトキシアセチルクロリド（0.37ｇ,2.8ミリモル）、N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）キノリン－２，３，４－トリアミン（1.18ｇ,2.8ミリモル）、ｐ－トルエンスルホン酸（0.05ｇ）及びアセトニトリル（30ml）を混ぜ合せ、そして19時間加熱して還流した。この反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで減圧下で濃縮すると黄色の泡が得られる。この黄色の泡を塩化メチレン及び10％水酸化アンモニウムとの間で分配する。水性層を塩化メチレン（３×25ml）で抽出する。これらを合せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮すると灰色がかった白色の固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、60対40の割合のヘキサン－酢酸エチルで溶出すると、白色固体で融点69.3－70.0℃の目的生成物が1.0ｇ得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。
$C_{31}H_{34}N_4O_2$としての分析値
計算値　Ｃ（％），75.28；Ｈ（％），6.93；Ｎ（％），11.33；
分析値　Ｃ（％），74.54；Ｈ（％），6.91；Ｎ（％），10.93；

例　13　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〕キノリン－４－アミン

炭素に担持した水酸化パラジウム（0.1ｇ,Pearlman触媒）、Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－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〕キノリン－４－アミン（0.8ｇ,1.6ミリモル）、及びギ酸（10ml）を混ぜ合し、そして約12時間加熱して還流した。更に触媒（0.5ｇ）を加え、そして３時間還流した。この反応混合物を水（25ml）で希釈し、そしてセライト層を通して濾過した。この濾液に水酸化ナトリウム固体を加えて塩基性とし、次いで塩化メチレン（３×50ml）で抽出した。この合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮して白色の泡を得た。この泡をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、90対10の割合の塩化メチレン－メタノールで溶出すると、0.4ｇの白色固体が得られた。この物質の融点及びスペクトルに基づく性質は、目的物と一致した。

例　14　Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン

トリエチルオルトホルメート（3.7ml,22.5ミリモル）、N^2，N^2－ビス（フェニルメチル）－N^4－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－キノリン－２，３，４－トリアミン（1.92ｇ，4.5ミリモル）及びトルエン（40ml）を混ぜ合せ、そして18時間加熱して還流した。この反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、60対40の割合のヘキサン－酢酸エチルで溶出すると、白色泡としての目的生成物が1.75ｇ得られた。この構造式は、核磁気共鳴スペクトルによって同定された。

例　15　１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン

Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－４－アミン（1.5ｇ,3.4ミリモル）及びギ酸（10ml）を混ぜ合せ、そして約100℃に加熱した。

炭素に担持した水酸化パラジウム（0.25ｇ,Pearlman触媒）を注意深く加え、そして約12時間加熱して還流した。この反応混合物を水（25ml）で希釈し、そしてセライト層を通して濾過した。この濾液に水酸化ナトリウム固体を加えて塩基性とし、次いで塩化メチレン（３×50ml）で抽出した。この合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮して白色の泡を得た。この泡をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、90対10の割合の塩化メチレン－メタノールで溶出すると、白色固体としての目的生成物が0.63ｇ得られた。この物質の融点及びスペクトルに基づく性質は、目的物と一致した。

フロントページの続き

(72)発明者 ニコレイズ，ニック
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 （番地なし）
(72)発明者 リンドストロム，カイル ジェイ.
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 （番地なし）

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開平０３－２０６０７８（ＪＰ，Ａ）
SAUL PATAI et al., The chemistry of sulphonic acids, esters and their derivatives, JOHN WILEY & SONS,１９９１年，ｐ．６７２－６７８
社団法人 日本化学会，新実験化学講座１４ 有機化合物の合成と反応Ⅴ，丸善株式会社，１９７８年 7月２０日，ｐ．２５５５－２５６３

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07D215/42
C07D471/04
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)