

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5769504号
(P5769504)

(45) 発行日 平成27年8月26日 (2015. 8. 26)

(24) 登録日 平成27年7月3日 (2015. 7. 3)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/47 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/473 (2006. 01)

A 6 1 K 31/473

請求項の数 24 (全 210 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-125191 (P2011-125191)

(22) 出願日 平成23年6月3日 (2011. 6. 3)

(65) 公開番号 特開2012-12388 (P2012-12388A)

(43) 公開日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)

審査請求日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(31) 優先権主張番号 特願2010-128756 (P2010-128756)

(32) 優先日 平成22年6月4日 (2010. 6. 4)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(74) 代理人 110000796

特許業務法人三枝国際特許事務所

(72) 発明者 大坪 健児

大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大

塚製薬株式会社内

(72) 発明者 山内 孝仁

大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大

塚製薬株式会社内

(72) 発明者 越智 祐司

大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大

塚製薬株式会社内

最終頁に続く

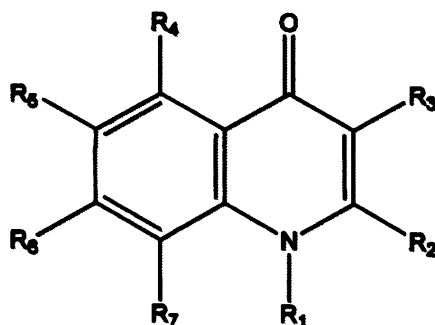
(54) 【発明の名称】 医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(1)

10

[式中、

R₁は、

(1) 水素、

(2) C₁₋₆ アルキル基、(3) ハロゲン置換 C₁₋₆ アルキル基、(4) C₂₋₆ アルケニル基、

20

- (5) C_{1-6} アルカノイル基、
- (6) ハロゲン置換 C_{1-6} アルカノイル基、
- (7) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
- (8) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
- (9) ヒドロキシ C_{1-6} アルカノイル基、
- (10) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルカノイル基、
- (11) C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (12) C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (13) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、 10
- (14) カルボキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (16) C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (17) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (18) カルボキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (19) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (20) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (21) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、 20
- (22) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニルカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (23) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキル基、
- (24) カルボキシ C_{1-6} アルキル基、
- (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (26) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
- (28) オキサゼパニル C_{1-6} アルキル基、 30
- (29) C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
- (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいピペラジル C_{1-6} アルキル基、
- (31) モルホリニル基を 1 個以上有していてもよいピペリジル C_{1-6} アルキル基、 (
- (32) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個以上有していてもよいアゼチジル C_{1-6} アルキル基、
- (33) オキソ基を 1 個以上有していてもよいイソインドリニル C_{1-6} アルキル基、
- (34) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基 40
- (35) C_{1-6} アルキル基；モルホリニル C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいピペリジル基；及び C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、
- (36) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (37) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、 50

(38) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及びヒドロキシ保護基を1個以上有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいベンゾイルオキシC₁₋₆アルキル基、

(39) ヒドロキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいテトラヒドロピラニル基または

(40) C₁₋₆アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基を1個以上有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいC₁₋₆アルカノイルアミノC₁₋₆アルキル基を示す。

10

R₂ は、

(1) 水素、

(2) C₁₋₆アルキル基、

(3) C₁₋₆アルカノイル基、

(4) ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(7) C₁₋₆アルキル基；ハロゲン置換C₁₋₆アルキル基；ヒドロキシC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキル基を1個以上有していてもよいピペラジニルC₁₋₆アルキル基及びモルホリニルC₁₋₆アルキル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいカルバモイル基、

20

(8) C₁₋₆アルキル基を1個以上有していてもよいカルバモイルC₁₋₆アルキル基、

(9) モルホリニルC₁₋₆アルキル基、

(10) C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルキル基を1個以上有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を1個以上有していてもよいピペラジニルC₁₋₆アルキル基、

(11) ジアゼパニルC₁₋₆アルキル基、

(12) C₁₋₆アルキル基、ハロゲン置換C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基及びモルホリニルC₁₋₆アルキル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいアミノC₁₋₆アルキル基、

30

(13) C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基または

(14) カルボキシC₁₋₆アルキル基

を示す。

R₃ は、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示す。

ここで、上記R₃で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記(1)～(14)からなる群から選ばれた基が1個以上置換していてもよい：

(1) C₁₋₆アルキル基、

40

(2) C₁₋₆アルコキシ基、

(3) C₁₋₆アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、

(7) ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、

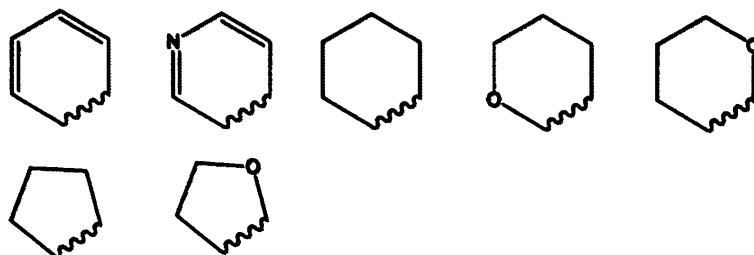
(8) テトラヒドロピラニルオキシC₁₋₆アルコキシ基、又はベンジルオキシC₁₋₆アルコキシ基、

(9) カルボキシC₁₋₆アルコキシ基、

(10) C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルコキシ基、

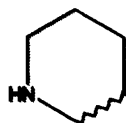
50

- (1 1) ピロリジルカルボニル基、
 (1 2) C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (1 3) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル基、
 (1 4) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R_4 と R_5 が結合して、
 【化 2】



10

または、 C_{1-6} アルキル及びオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよい
 【化 3】



20

を構築している。

R_6 は、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

R_7 は、下記 (1) ~ (1 1) のいずれかの基を示す。

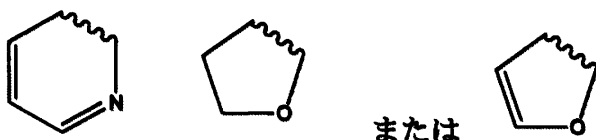
- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルコキシ基、
 (3) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (4) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (7) C_{1-6} アルキル基及びシクロ $C_3 - C_8$ アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ $C_3 - C_8$ アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (1 0) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (1 1) ピロリジニル基；

30

あるいは R_6 と R_7 が結合して、

【化 4】

40



を構築してもよい。]

で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 2】

R_1 が、

- (1) 水素、

50

- (2) C_{1-6} アルキル基、
 (3) ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、
 (4) C_{2-6} アルケニル基、
 (5) C_{1-6} アルカノイル基、
 (6) ハロゲン置換 C_{1-6} アルカノイル基、
 (7) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 (8) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 (9) ヒドロキシ C_{1-6} アルカノイル基、
 (10) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルカノイル基、
 (11) C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (12) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基を 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (13) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (14) カルボキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (16) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基を 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (17) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (18) カルボキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (19) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (20) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (21) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (22) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニルカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (23) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキル基、
 (24) カルボキシ C_{1-6} アルキル基、
 (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (26) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
 (28) オキサゼパニル C_{1-6} アルキル基、
 (29) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
 (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペラジル C_{1-6} アルキル基、
 (31) ピペリジン環上にモルホリニル基を 1 個有していてもよいピペリジル C_{1-6} アルキル基、
 (32) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個有していてもよいアゼチジル C_{1-6} アルキル基、
 (33) イソインドリン環上にオキソ基を 2 個有していてもよいイソインドリニル C_{1-6} アルキル基、
 (34) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 (35) カルバモイル基上に C_{1-6} アルキル基；モルホリニル C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペリジル基；及び C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラ

ジニル C_{1-6} アルキル基から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、

(36) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基、

(37) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、

(38) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいベンゾイルオキシ C_{1-6} アルキル基、

(39) ヒドロキシ基を 3 個及びヒドロキシ C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または

(40) C_{1-6} アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよい C_{1-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_2 が、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルカノイル基、

(4) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキル基；ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基；ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、

(8) カルバモイル基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、

(9) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、

(10) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、

(11) ジアゼパニル C_{1-6} アルキル基、または

(12) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記 (1) ~ (14) からなる群から選ばれた基が 1 個もしくは 2 個置換していてもよい：

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(3) C_{1-6} アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

10

20

30

40

50

(7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (8) テトラヒドロピラニルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (11) ピロリジルカルボニル基、
 (12) C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (13) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、
 (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R_6 が、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示し、
 R_7 が、下記 (1) ~ (11) のいずれかの基を示す、
 (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルコキシ基、
 (3) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (4) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (7) C_{1-6} アルキル基及びシクロ $C_3 - C_8$ アルキル基からなる群から選ばれた基を 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ $C_3 - C_8$ アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (11) ピロリジニル基
 を示す、
 請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

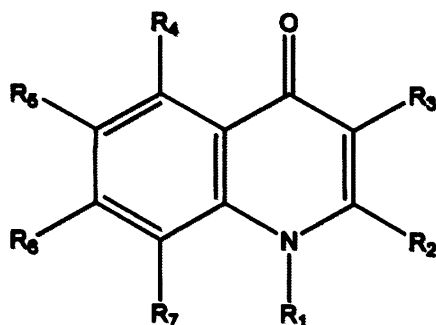
R_1 が、
 (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル基、
 (3) ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、
 (24) カルボキシ C_{1-6} アルキル基、
 (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
 (28) オキサゼパニル C_{1-6} アルキル基、
 (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジル C_{1-6} アルキル基、
 (31) ピペリジル C_{1-6} アルキル基、
 (35) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、または
 (36) C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基
 を示し、
 R_2 が、
 (1) 水素、または
 (2) C_{1-6} アルキル基
 を示し、
 R_3 が、フェニル基、チエニル基またはフリル基を示し、
 ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基またはフリル基上には、 C_{1-6} アルコキシ基が 1 個置換していてもよく、

R₆ が、水素を示し、
R₇ が、C₁ - 6 アルコキシ基を示す、
請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

一般式 (1)

【化 5】



(1)

10

[式中、

R₁ は、

(1) 水素、

(2) C₁ - 6 アルキル基、

(3) ハロゲン置換 C₁ - 6 アルキル基、

(4) C₂ - 6 アルケニル基、

(5) C₁ - 6 アルカノイル基、

(6) ハロゲン置換 C₁ - 6 アルカノイル基、

(7) ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル基、

(8) フェニル C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル基、

(9) ヒドロキシ C₁ - 6 アルカノイル基、

(10) フェニル C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルカノイル基、

(11) C₁ - 6 アルキルチオ C₁ - 6 アルキル基、

(12) C₁ - 6 アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ C₁ - 6 アルキルチオ C₁ - 6 アルキル基、

(13) ヒドロキシ C₁ - 6 アルキルチオ C₁ - 6 アルキル基、

(14) カルボキシ C₁ - 6 アルキルチオ C₁ - 6 アルキル基、

(15) C₁ - 6 アルコキシカルボニル C₁ - 6 アルキルチオ C₁ - 6 アルキル基、

(16) C₁ - 6 アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ C₁ - 6 アルキルチオカルボニル C₁ - 6 アルキル基、

(17) ヒドロキシ C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(18) カルボキシ C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(19) C₁ - 6 アルコキシカルボニル C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(20) C₁ - 6 アルカノイル C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(21) ピペラジン環上に C₁ - 6 アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(22) ピペラジン環上に C₁ - 6 アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニルカルボニル C₁ - 6 アルキルスルホニル C₁ - 6 アルキル基、

(23) C₁ - 6 アルカノイル C₁ - 6 アルキル基、

(24) カルボキシ C₁ - 6 アルキル基、

(25) C₁ - 6 アルコキシカルボニル C₁ - 6 アルキル基、

(26) ピペラジン環上に C₁ - 6 アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル C₁ - 6 アルコキシカルボニル C₁ - 6 アルキル基、

20

30

40

50

- (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
- (28) オキサゼパニル C_{1-6} アルキル基、
- (29) C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
- (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいピペラジル C_{1-6} アルキル基、
- (31) モルホリニル基を1個以上有していてもよいピペリジル C_{1-6} アルキル基、
- (32) アゼチジン環上にヒドロキシ基を1個以上有していてもよいアゼチジル C_{1-6} アルキル基、
- (33) オキソ基を1個以上有していてもよいイソインドリニル C_{1-6} アルキル基、
- (34) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (35) C_{1-6} アルキル基；モルホリニル C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいピペリジル基；及び C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基から選ばれた基を1個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、
- (36) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (37) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (38) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及びヒドロキシ保護基を1個以上有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいベンゾイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (39) ヒドロキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいテトラヒドロピラニル基または
- (40) C_{1-6} アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよい C_{1-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基を示す。
- R_2 は、
- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル基、
- (3) C_{1-6} アルカノイル基、
- (4) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (7) C_{1-6} アルキル基；ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいカルバモイル基、
- (8) C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、
- (9) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
- (10) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を1個以上有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、
- (11) ジアゼパニル C_{1-6} アルキル基、

10

20

30

40

50

(12) C_{1-6} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
 (13) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基または
 (14) カルボキシ C_{1-6} アルキル基
 を示す。

R_3 は、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示す。

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記(1)～(14)からなる群から選ばれた基が1個以上置換し

10

(1) C_{1-6} アルキル基、
 (2) C_{1-6} アルコキシ基、
 (3) C_{1-6} アルカノイル基、
 (4) ハロゲン、
 (5) ヒドロキシ基、
 (6) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 (7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (8) テトラヒドロピラニルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、又はベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (11) ピロリジルカルボニル基、
 (12) C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (13) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を1個以上有していてもよいカルバモイル基、
 (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R_4 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

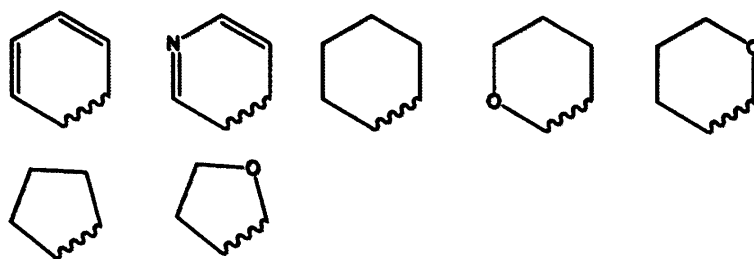
20

R_5 は水素またはハロゲンを示す。

あるいは R_4 と R_5 が結合して、

30

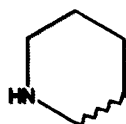
【化6】



または、 C_{1-6} アルキル及びオキソ基からなる群から選ばれた基を1個以上有していてもよい

40

【化7】



を構築している。

R_6 と R_7 が結合して、

【化 8】



を構築している。]

で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 5】

R_1 が、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル基または

(3) C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_2 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基上には、 C_{1-6} アルコキシ基が 1 個置換していてもよく、

R_4 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

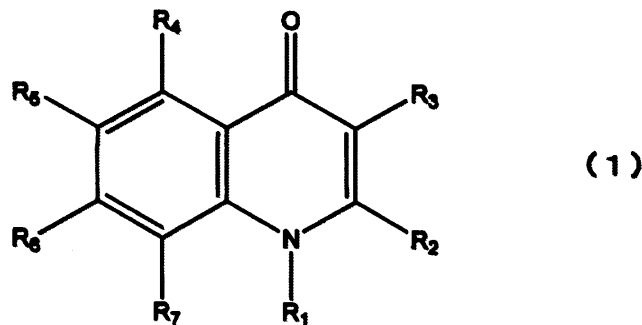
R_5 が、水素を示す、

請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

一般式 (1)

【化 9】



[式中、

R_1 は、

(3) ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、

(4) C_{2-6} アルケニル基、

(5) C_{1-6} アルカノイル基、

(6) ハロゲン置換 C_{1-6} アルカノイル基、

(7) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(8) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、

(9) ヒドロキシ C_{1-6} アルカノイル基、

(10) フェニル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルカノイル基、

(11) C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、

(12) C_{1-6} アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、

(13) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、

(14) カルボキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、

10

20

30

40

50

- (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
 (16) C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (17) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (18) カルボキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (19) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (20) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (21) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (22) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニルカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
 (23) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキル基、
 (24) カルボキシ C_{1-6} アルキル基、
 (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (26) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
 (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
 (28) オキサゼパニル C_{1-6} アルキル基、
 (29) C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
 (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいピペラジル C_{1-6} アルキル基、
 (31) ピペリジン環上にモルホリニル基を1個有していてもよいピペリジル C_{1-6} アルキル基、
 (32) アゼチジン環上にヒドロキシ基を1個有していてもよいアゼチジル C_{1-6} アルキル基、
 (33) オキソ基を1個もしくは2個有していてもよいイソインドリニル C_{1-6} アルキル基、
 (34) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 (35) C_{1-6} アルキル基；モルホリニル C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいピペリジル基；及び C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、
 (36) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基、
 (37) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 (38) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいベンゾイルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 (39) ヒドロキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を1個～4個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または
 (40) C_{1-6} アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ば

10

20

30

40

50

れた基を1個もしくは2個有していてもよい C_{1-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_2 が、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルカノイル基、

(4) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキル基；ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基；ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいカルバモイル基、

(8) カルバモイル基上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、

(9) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、

(10) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、

(11) ジアゼパニル C_{1-6} アルキル基、または

(12) アミノ基上に C_{1-6} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記(1)～(14)からなる群から選ばれた基が1個もしくは2個置換していてもよい：

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(3) C_{1-6} アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(8) テトラヒドロピラニルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、又はベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、

(11) ピロリジルカルボニル基、

(12) カルバモイル基上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、

(13) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル基、

(14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

R_4 が、ハロゲンを示し、

R_5 が、水素またはハロゲンを示し、

R_6 が、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R_7 が、下記(2)～(11)のいずれかの基を示す、

- (2) C_{1-6} アルコキシ基、
- (3) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
- (4) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、
- (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{1-6} アルキル基及びシクロ $C_3 - C_8$ アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ基、
- (8) シクロ $C_3 - C_8$ アルキルオキシ基、
- (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
- (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
- (11) ピロリジニル基]

10

で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項7】

R_1 が、

- (3) ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、
- (4) C_{2-6} アルケニル基、
- (5) C_{1-6} アルカノイル基、
- (6) ハロゲン置換 C_{1-6} アルカノイル基、
- (8) ベンジルオキシ C_{1-6} アルキル基、
- (10) ベンゾイルオキシ C_{1-6} アルカノイル基、
- (11) C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (12) C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (13) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (14) カルボキシ C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、
- (16) C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキルチオカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (17) ヒドロキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (18) カルボキシ C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (19) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (20) C_{1-6} アルカノイル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (21) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (22) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニルカルボニル C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、
- (24) カルボキシ C_{1-6} アルキル基、
- (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (26) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、
- (27) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
- (29) C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基、
- (30) ピペラジン環上に C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、
- (31) モルホリニル基を1個有していてもよいピペリジル C_{1-6} アルキル基、
- (32) アゼチジン環上にヒドロキシ基を1個有していてもよいアゼチジル C_{1-6} アル

20

30

40

50

キル基、

(33) オキソ基を1個もしくは2個有していてもよいイソインドリニル C_{1-6} アルキル基、

(34) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、

(35) C_{1-6} アルキル基；モルホリニル C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいピペリジル基；及び C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、

10

(36) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルキル基、

(37) ホスホノ基上に C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基、

(38) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいベンゾイルオキシ C_{1-6} アルキル基、

(39) ヒドロキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を1個～4個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または

20

(40) C_{1-6} アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよい C_{1-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基

を示し、

R_2 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記(1)、(2)、(4)、(5)、(7)、(8)、(10)、(11)及び(12)からなる群から選ばれた基が1個もしくは2個置換していてもよい；

30

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(8) テトラヒドロピラニルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、

(11) ピロリジルカルボニル基、

(12) カルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、

40

R_4 が、ハロゲンを示し、

R_5 が、水素またはハロゲンを示し、

R_6 が、水素を示し、

R_7 が、下記(2)、(7)、(8)または(11)の基を示す、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(7) C_{1-6} アルキル基及びシクロ C_3-C_8 アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ基、

(8) シクロ C_3-C_8 アルキルオキシ基、

(11) ピロリジニル基を示す、

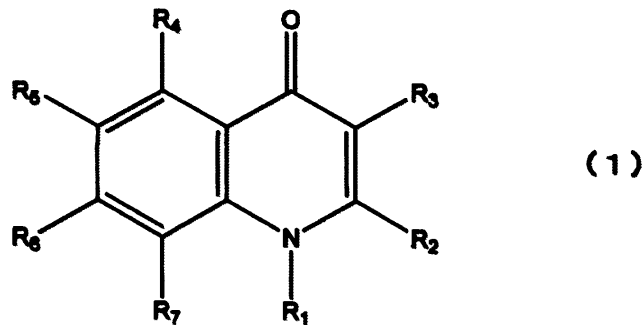
請求項6に記載の医薬。

50

【請求項 8】

一般式 (1)

【化 10】



10

〔式中、

 R_1 は、

(1) 水素、または

(2) C_{1-6} アルキル基、

を示し、

 R_2 が、(3) C_{1-6} アルカノイル基、(4) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキル基；ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、

(8) カルバモイル基上に C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、

(9) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、

(10) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、

(11) ジアゼパニル C_{1-6} アルキル基、

(12) C_{1-6} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基

(13) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基または(14) カルボキシ C_{1-6} アルキル基

を示し、

 R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し

40

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記 (1) ~ (14) からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよい：

(1) C_{1-6} アルキル基、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) C_{1-6} アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、

50

- (7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (8) テトラヒドロピラニルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、又はベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (11) ピロリジルカルボニル基、
 (12) C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (13) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、
 (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R_4 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し、
 R_5 が、水素またはハロゲンを示し、
 R_6 が、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示し、
 R_7 が、下記 (1) ~ (11) のいずれかの基を示す、
 (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルコキシ基、
 (3) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (4) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (7) C_{1-6} アルキル基及びシクロ $C_3 - C_8$ アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ $C_3 - C_8$ アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、
 (11) ピロリジニル基]

で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 9】

- R_1 が、水素を示し、
 R_2 が、
 (3) C_{1-6} アルカノイル基、
 (4) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 (5) カルボキシ基、
 (6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 (7) C_{1-6} アルキル基；ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、
 (8) C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルキル基、
 (9) モルホリニル C_{1-6} アルキル基、
 (10) C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル C_{1-6} アルキル基、
 (11) ジアゼパニル C_{1-6} アルキル基、
 (12) C_{1-6} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ C_{1-6} アルキル基または
 (14) カルボキシ C_{1-6} アルキル基
 を示し、
 R_3 が、フェニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、 C_{1-6} アルコキシ基が1個置換している：

R_4 が、ハロゲンを示し、

R_5 が、水素を示し、

R_6 が、水素基を示し、

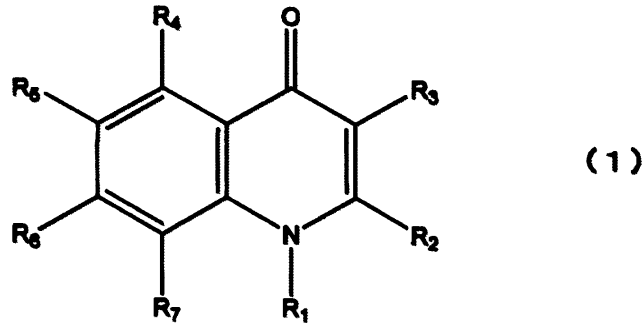
R_7 が、 C_{1-6} アルコキシ基を示す、

請求項 8 に記載の一般式 (1) で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 10】

一般式 (1)

【化 11】



[式中、

R_1 が、

(1) 水素、または

(2) C_{1-6} アルキル基、

を示し、

R_2 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基上には、下記 (7)、(8)、(9)、(10)、(12)、(13) 及び (14) からなる群から選ばれた基が1個置換している：

(7) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(8) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、

(12) C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、

(13) モルホリニル C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル基、

(14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

R_4 が、ハロゲンを示し、

R_5 が、水素またはハロゲンを示し、

R_6 が、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R_7 が、下記 (1) ~ (11) のいずれかの基を示す、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(3) ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(4) ベンジルオキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、

(6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、

- (7) $C_1 - 6$ アルキル基及びシクロ $C_3 - C_8$ アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ $C_3 - C_8$ アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (10) $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (11) ピロリジニル基]

で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 11】

- R_1 が、水素を示し、
 R_3 が、フェニル基を示し、
 ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、下記 (7) ~ (10)、及び (12) ~ (14) からなる群から選ばれた基が 1 個置換している：
 (7) ヒドロキシ $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (8) ベンジルオキシ $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (9) カルボキシ $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (10) $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (12) $C_1 - 6$ アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル $C_1 - 6$ アルコキシ基

- (13) モルホリニル $C_1 - 6$ アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、
 (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

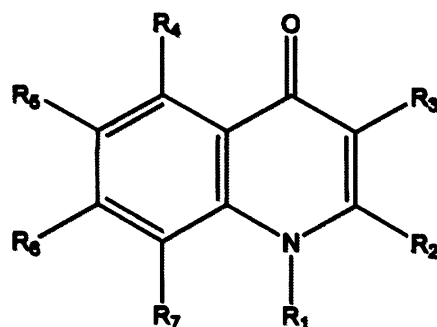
- R_4 が、ハロゲンを示し、
 R_5 が、水素を示し、
 R_6 が、水素を示し、
 R_7 が、下記 (2) または (11) の基を示す、
 (2) $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (11) ピロリジニル基を示す、

請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

一般式 (1)

【化 12】



(1)

[式中、

- R_1 が、
 (1) 水素、または
 (2) $C_1 - 6$ アルキル基、
 を示し、
 R_2 が、水素を示し、
 R_3 が、フェニル基を示し、
 ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、 $C_1 - 6$ アルコキシ基が 1 個置換している：
 R_4 が、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル基または $C_1 - 6$ アルコキシ基を示し、

R_5 が、水素またはハロゲンを示し、
 R_6 が、水素または C_{1-6} アルコキシ基を示し、
 R_7 が、下記 (6)、(9) または (10) の基を示す、
 (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基]
 で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 13】

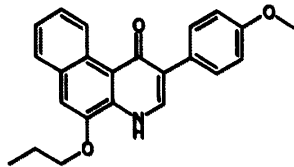
R_1 が、水素を示し、
 R_3 が、フェニル基を示し、
 ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、 C_{1-6} アルコキシ基が 1 個置換している：

R_4 が、ハロゲンを示し、
 R_5 が、水素を示し、
 R_6 が、水素を示し、
 R_7 が、下記 (6)、(9)、又は (10) の基を示す、
 (6) C_{1-6} アルキル基及びモルホリニル C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基
 を示す、

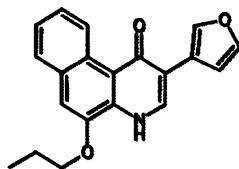
請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

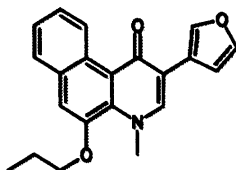
【化 13】



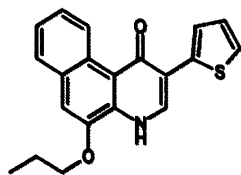
【化 14】



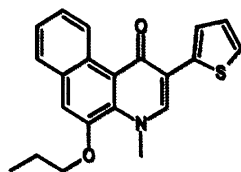
【化 15】



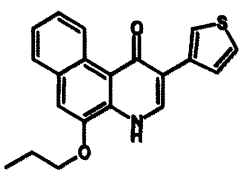
【化 1 6】



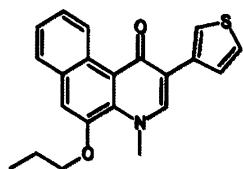
【化 1 7】



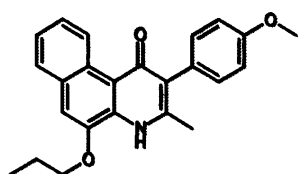
【化 1 8】



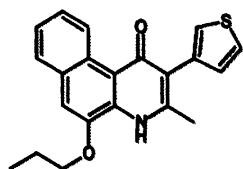
【化 1 9】



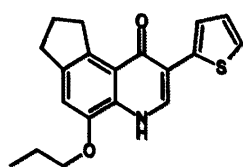
【化 2 0】



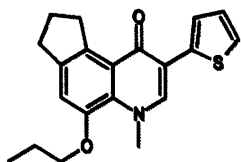
【化 2 1】



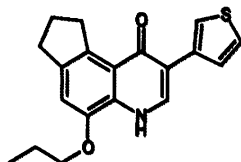
【化 2 2】



【化 2 3】

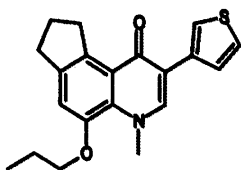


【化 2 4】



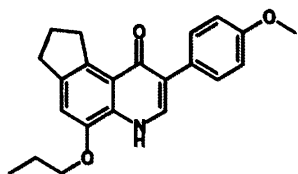
10

【化 2 5】

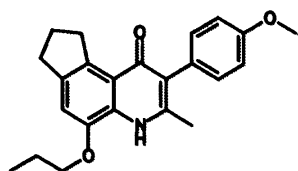


20

【化 2 6】

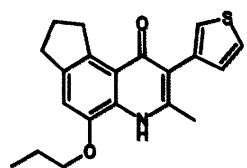


【化 2 7】



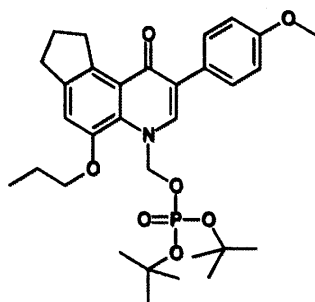
30

【化 2 8】



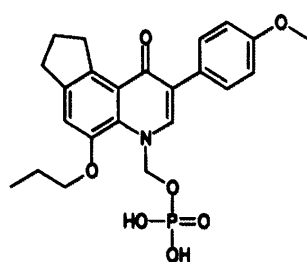
40

【化 2 9】



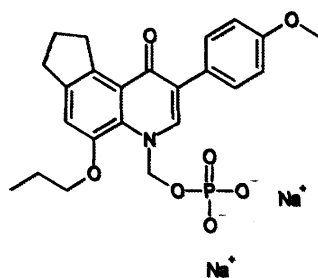
10

【化 3 0】



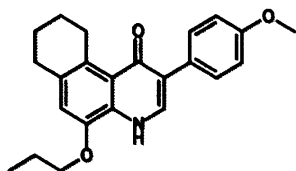
20

【化 3 1】

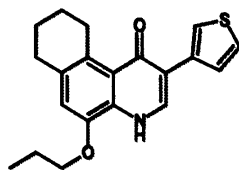


30

【化 3 2】

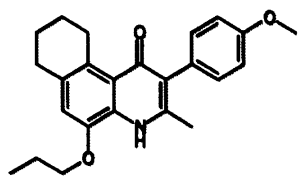


【化 3 3】

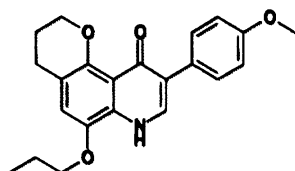


40

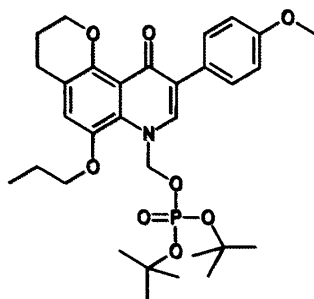
【化 3 4】



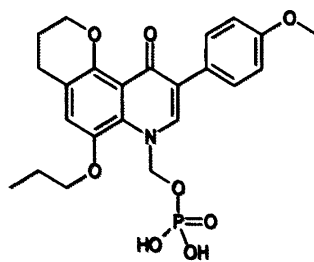
【化 3 5】



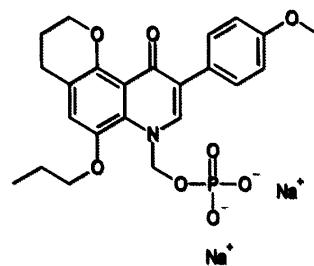
【化 3 6】



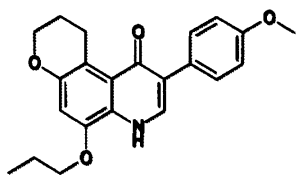
【化 3 7】



【化 3 8】

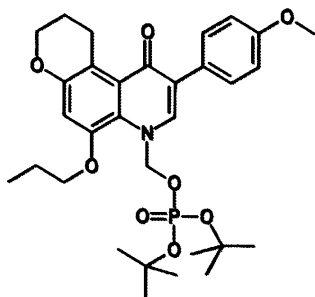


【化 3 9】



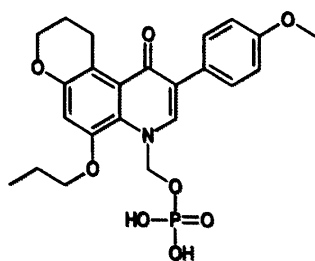
【化 4 0】

10



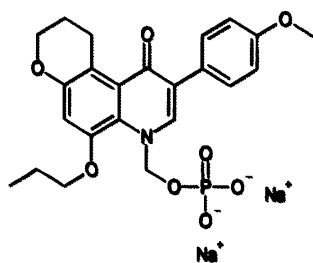
【化 4 1】

20



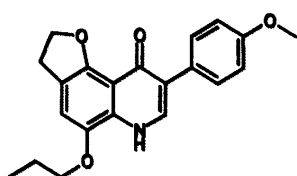
【化 4 2】

30

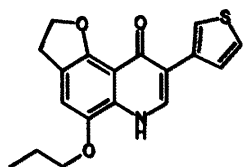


【化 4 3】

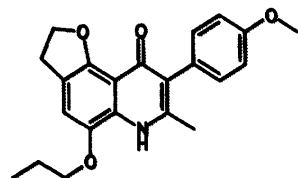
40



【化 4 4】

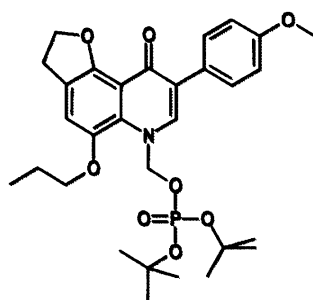


【化 4 5】



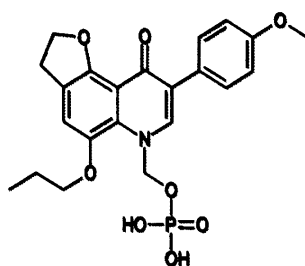
10

【化 4 6】



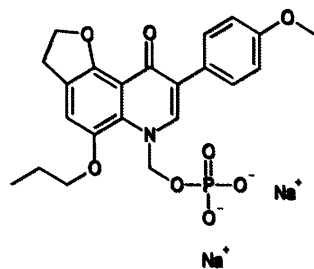
20

【化 4 7】



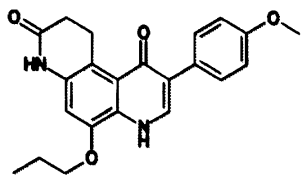
30

【化 4 8】

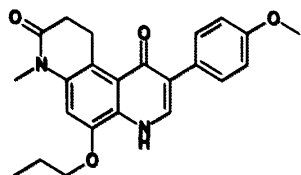


40

【化 4 9】

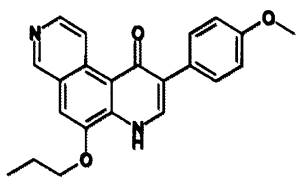


【化 5 0】



又は

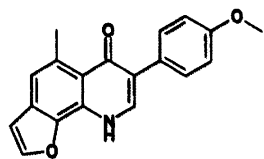
【化 5 1】



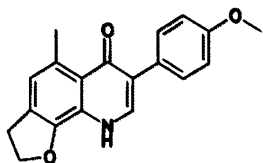
である請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 1 5】

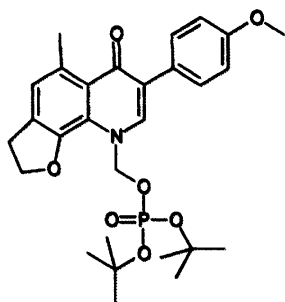
【化 5 2】



【化 5 3】

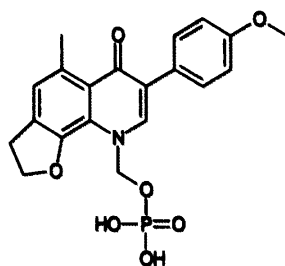


【化 5 4】



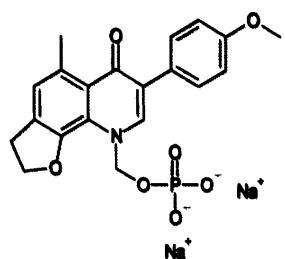
、 10

【化 5 5】



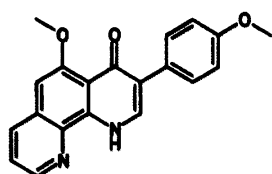
、 20

【化 5 6】



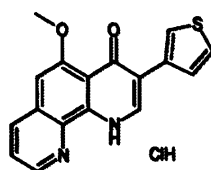
、 30

【化 5 7】



、

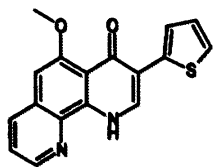
【化 5 8】



、

40

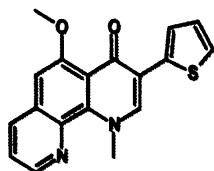
【化 5 9】



又は

【化 6 0】

10

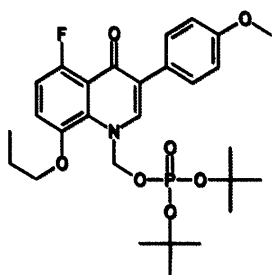


である請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 1 6】

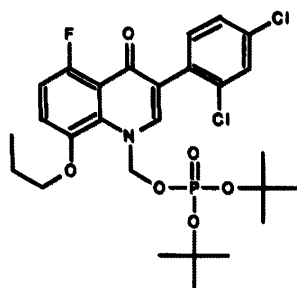
【化 6 1】

20



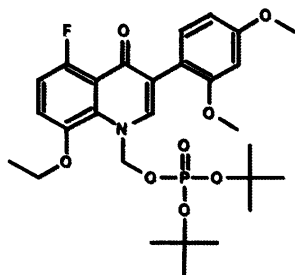
【化 6 2】

30

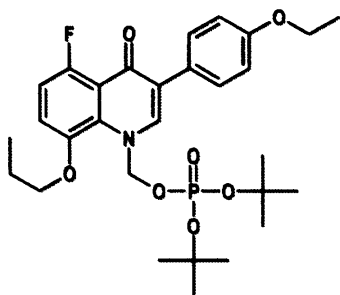


【化 6 3】

40

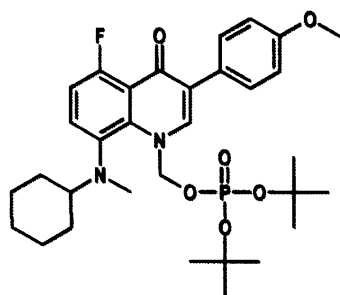


【化 6 4】



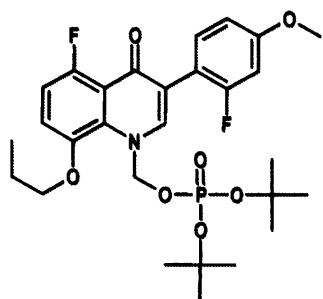
、 10

【化 6 5】



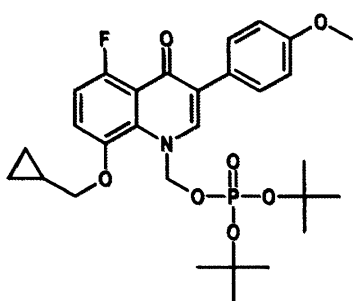
、 20

【化 6 6】



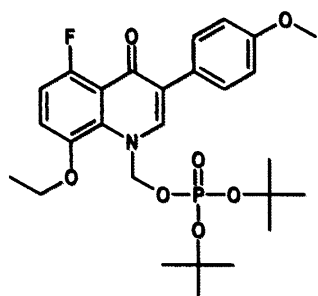
、 30

【化 6 7】



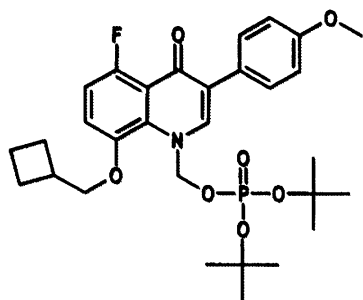
、 40

【化 6 8】



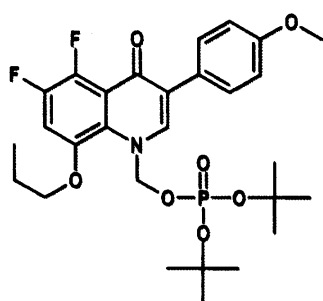
10

【化 6 9】



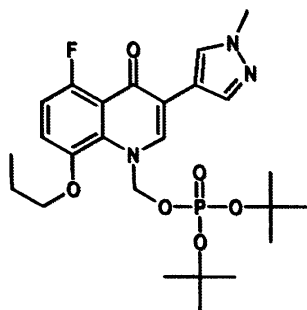
20

【化 7 0】



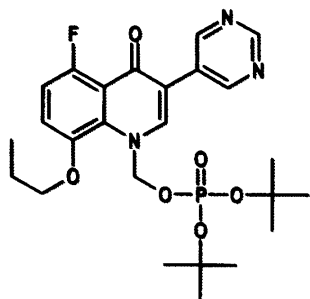
30

【化 7 1】



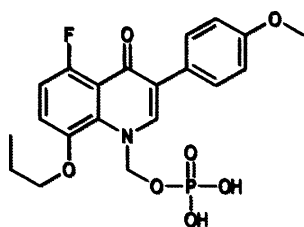
40

【化 7 2】

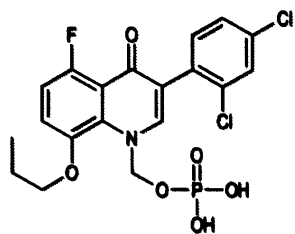


10

【化 7 3】

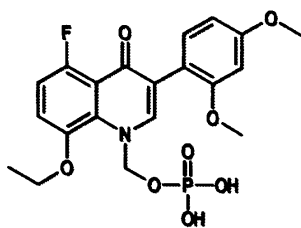


【化 7 4】



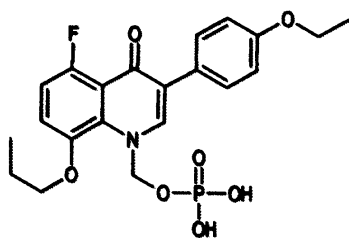
20

【化 7 5】



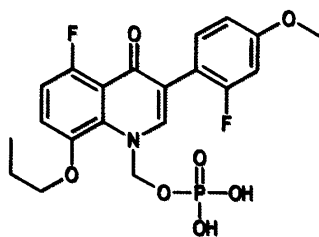
30

【化 7 6】



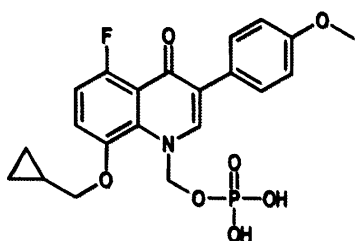
40

【化 7 7】



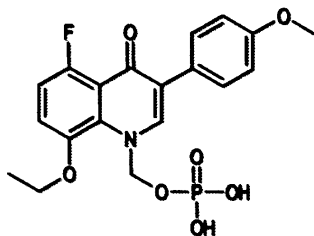
【化 7 8】

10



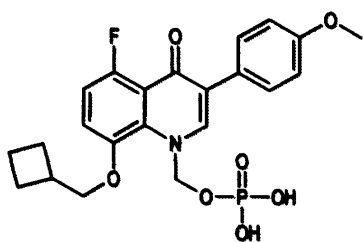
【化 7 9】

20



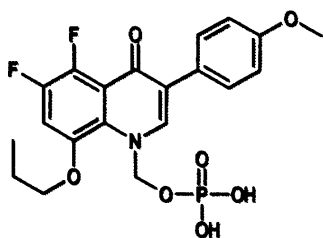
【化 8 0】

30

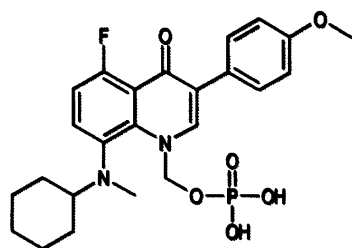


【化 8 1】

40

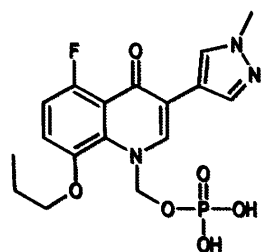


【化 8 2】



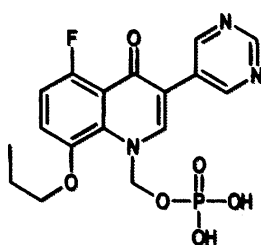
【化 8 3】

10



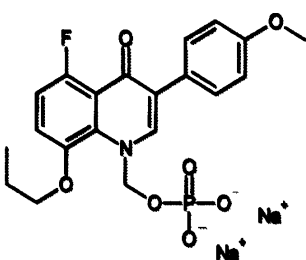
【化 8 4】

20



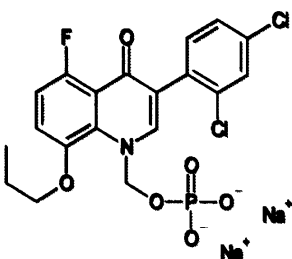
【化 8 5】

30

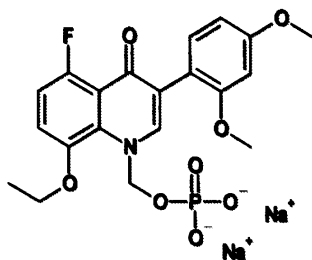


【化 8 6】

40

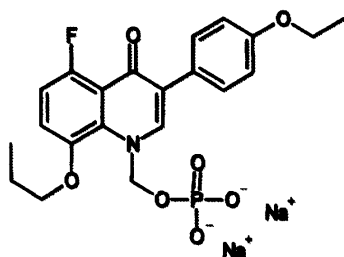


【化 8 7】



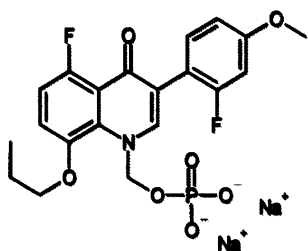
10

【化 8 8】



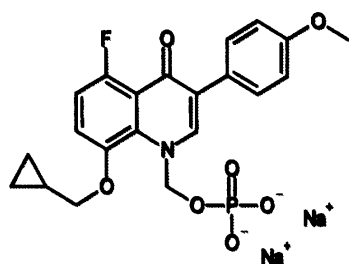
【化 8 9】

20



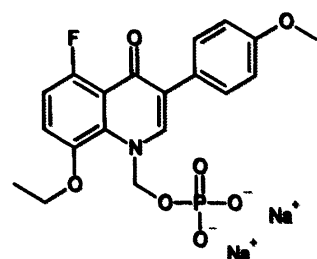
【化 9 0】

30

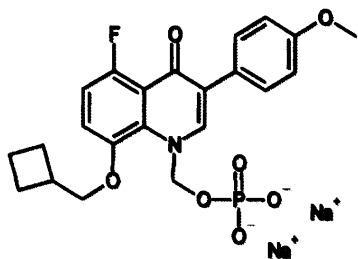


【化 9 1】

40

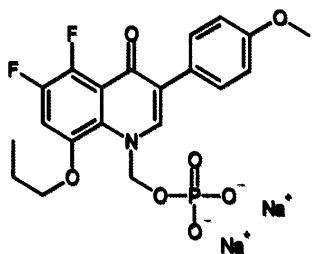


【化 9 2】



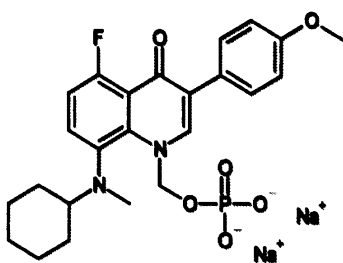
10

【化 9 3】



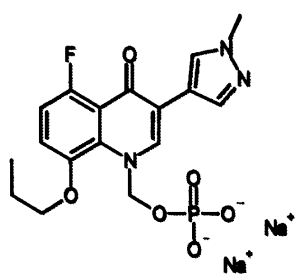
20

【化 9 4】



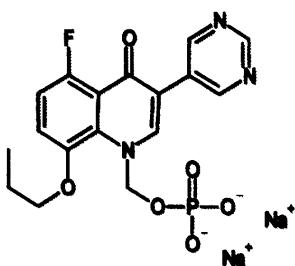
30

【化 9 5】



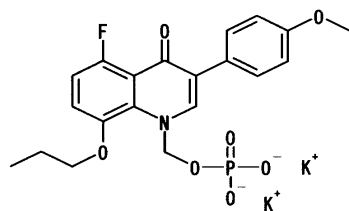
40

【化 9 6】

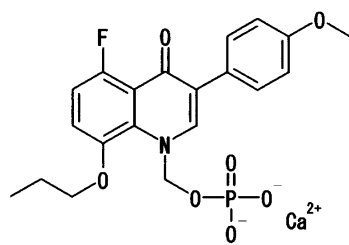


50

【化 9 7】



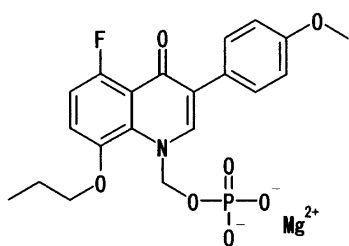
【化 9 8】



10

又は

【化 9 9】

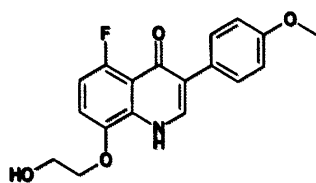


20

である請求項 6 に記載の医薬。

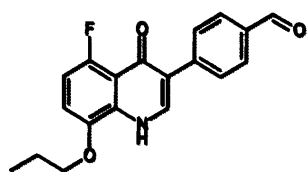
【請求項 1 7】

【化 1 0 0】



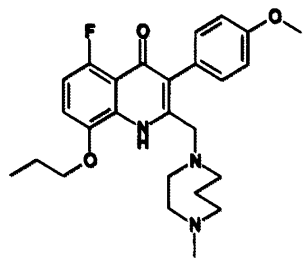
30

【化 1 0 1】



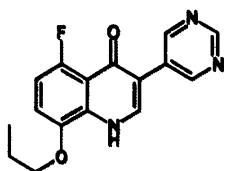
40

【化 1 0 2】



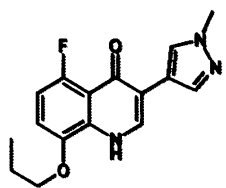
【化 1 0 3】

10



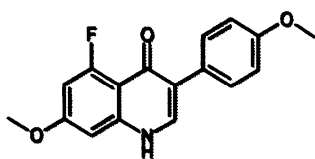
【化 1 0 4】

20



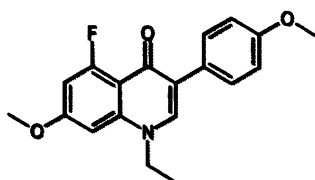
【化 1 0 5】

30



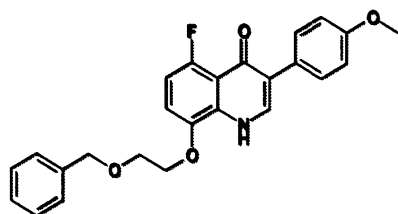
【化 1 0 6】

40



又は

【化 1 0 7】



であるキノロン化合物又はその塩からなる医薬。

50

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 のいずれかに記載の医薬を有効成分として含有する、神経変性疾患、神経機能の障害に伴う疾患、またはミトコンドリア機能の低下に伴う疾患の治療及び／または予防剤。

【請求項 19】

神経変性疾患が、パーキンソン病、パーキンソン症候群、若年性パーキンソンニズム、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、純粋無動症、アルツハイマー病、ピック病、プリオン病、大脳皮質基底核変性症、びまん性レビー小体病、ハンチントン病、有棘赤血球舞踏病、良性遺伝性舞踏病、発作性舞踏アテトーゼ、本態性振戦、本態性ミオクロヌス、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、レット症候群、変性性バリズム、変形性筋ジストニー、アテトーゼ、痙性斜頸、メイジ症候群、脳性麻痺、ウィルソン病、瀬川病、ハレルフォルデン・スパッツ症候群、神経軸索ジストロフィー、淡蒼球萎縮症、脊髄小脳変性症、皮質性小脳萎縮症、ホームズ型小脳萎縮症、オリブ橋小脳萎縮症、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症、ジョセフ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカ症候群、フリードライヒ運動失調症、ルシー・レヴィー症候群、メイ・ホワイ特症候群、先天性小脳失調症、周期性遺伝性失調症、毛細血管拡張運動失調症、筋萎縮性側索硬化症、進行性球麻痺、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ウェルドニヒ・ホフマン病、クーゲルベルク・ウエランダー病、遺伝性痙性対麻痺、脊髄空洞症、延髄空洞症、アーノルド・キアリー奇形、スティフマン症候群、クリッペル・ファイル症候群、ファチオーロンド病、低位脊髄症、ダンディー・ウォーカー症候群、二分脊椎、シューグレン・ラーソン症候群、放射線脊髄症、加齢黄斑変性、並びに脳梗塞及び脳出血から選ばれる脳卒中及び／またはそれに伴う機能不全もしくは神経脱落症状からなる群から選ばれる疾患である、請求項 18 に記載の治療及び／または予防剤。

【請求項 20】

神経機能の障害に伴う疾患が、脊髄損傷、化学療法で誘発された神経障害、糖尿病性神経障害、放射性障害、並びに多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、亜急性硬化症全脳炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及びギラン・バレー症候群から選ばれる脱髄疾患からなる群から選ばれる疾患である、請求項 18 に記載の治療及び／または予防剤。

【請求項 21】

ミトコンドリア機能の低下に伴う疾患が、ピアソン症候群、糖尿病、難聴、悪性片頭痛、レーバー病、メラス (MELAS)、マーフ (MERRF)、マーフ/メラス重複症候群、NARP、純粋型ミオパチー、ミトコンドリア心筋症、ミオパチー、痴呆、胃腸運動失調、後天性鉄芽球性貧血、アミノグリコシド誘発性難聴、チトクロム b 遺伝子変異による複合体 III 欠損症、対称性多発性脂肪腫症、運動失調、ミオクロヌス、網膜症、MNGIE、ANT1 異常症、トウインクル異常症、POLG 異常症、反復性ミオグロビン尿症、SANDO、ARCO、複合体 I 欠損症、複合体 II 欠損症、視神経萎縮、複合体 IV 欠損重症乳児型、ミトコンドリア DNA 欠乏症候群、リー脳症、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)、キーンズ・セイヤー症候群、脳症、乳酸血症、ミオグロビン尿、薬物誘発性ミトコンドリア病、統合失調症、大うつ病性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害、混合状態、気分変調性障害、非定型うつ病、季節性感情障害、産後うつ病、軽症うつ病、反復性短期うつ病性障害、難治性うつ病、慢性うつ病、重複うつ病及び急性腎不全からなる群から選ばれる疾患である、請求項 18 に記載の治療及び／または予防剤。

【請求項 22】

請求項 1 ～ 17 のいずれかに記載の医薬を有効成分として含有する、虚血性心疾患及び／またはそれに伴う機能不全、心不全、心筋症、大動脈乖離、免疫不全症、自己免疫疾患、脾不全、糖尿病、アテローム塞栓性腎疾患、多発性嚢胞腎、髄質嚢胞性疾患、腎皮質壊死、悪性腎硬化症、腎不全、腎障害、肝性脳症、肝不全、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、気管支拡張症、珪肺症、黒色肺、特発性肺線維症、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、筋ジストロフィ、クロストリジウム性筋肉壊死並びに大腿骨顆部骨壊

死の疾患の治療及び／または予防剤。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬と薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬と薬学的に許容される担体とを混合することを含む医薬組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病は、通常中年以降に発症し慢性的に進行する神経変性疾患である。初発症状は一側性に安静時振戦が見られ、これに無動、固縮が加わる。この振戦、無動、及び固縮はパーキンソン病の三大徴候と呼ばれており、いずれも中脳黒質から線条体に投射するドパミン含有神経細胞の選択的な脱落がその原因となっている。この疾患の病因は、依然として不明であるが、中脳黒質線条体ドパミン作動性神経細胞のミトコンドリア機能異常に伴うエネルギー産生系の障害がこの疾患における神経変性傷害の誘発原因であるという証拠が蓄積しつつある。このミトコンドリア機能異常は、それに引き続く酸化ストレス、カルシウム恒常性の破綻を引き起こすことにより神経細胞を変性させると考えられている（非特許文献 1）。

【0003】

パーキンソン病の治療は、内科的治療（薬物療法）と外科治療（定位脳手術）とに大別される。このうち薬物療法は確立された治療法であり、治療の基本とされている。ここでの薬物療法は、パーキンソン病で変性脱落した中脳黒質線条体ドパミン作動性神経機能を代償する目的で対症療法的治療薬が用いられている。最も卓越した治療効果を示すのはL-ドーパであり、これを凌ぐ薬物はないと言われている。また現在、L-ドーパを使用する際には、末梢での代謝を抑制するドーパ脱炭酸酵素阻害剤が併用され、期待される臨床効果が得られている。

【0004】

しかしながらL-ドーパ療法は、その使用開始数年後には、ジスキネジア等の運動機能障害の再発と共に、効果の持続性や安定性が損なわれ、日内変動が出現する難点を有している。また余分のドパミンによる悪心、嘔吐等の消化器症状、起立性低血圧、瀕脈、不整脈等の循環器症状並びに幻覚、妄想、錯乱等の精神症状の副作用が問題となっている。

【0005】

そこで、L-ドーパ製剤の投与量を減量し副作用を減弱するために、ドパミン受容体作動薬、ドパミン代謝酵素阻害薬、ドパミン放出促進薬や中枢性抗コリン薬等を組み合わせて用いる多剤併用療法が行われている。このような治療の進歩により予後はかなり改善されているが、現在でも、パーキンソン病をはじめ他の神経変性疾患に対する根本的治療法は確立されていない。薬物療法は一生涯にわたって行われなければならない、L-ドーパ単剤療法では前記したような長期投与による薬効の減退、副作用、病気の進行を抑制できない等の問題が認められる。また、多剤併用療法を行ったとしても劇的な治療効果を期待することは困難である。

【0006】

また、アルツハイマー病は、記憶障害を中心に種々の認知機能が進行性に冒される神経変性疾患である。病理学的には、海馬および大脳皮質の神経細胞やシナプスの変性・脱落と、老人斑や神経原繊維変化という2種類の異常繊維の蓄積を特徴とする。この疾患の病因は、完全には解明されていないが、アミロイド前駆タンパク (APP) から種々のメカニズムによって切り出されるアミロイドタンパク (A β) が重要な役割を果たしている。現

10

20

30

40

50

在、アルツハイマー病の治療には、脳内アセチルコリン作動性神経系が認知機能に深く関与していること、この疾患において顕著な障害がこの神経系に認められていることから、コリンエステラーゼ阻害薬（タクリン、アリセプト、リバスチグミン、ガランタミン）が、症状の軽減を目的として用いられている。また、グルタミン酸神経伝達機構の過剰興奮が神経細胞の変性や障害に関連することから、グルタミン酸N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬（メマンチン）も実用化されている。しかしながら、これらを用いた薬物治療では、単剤あるいは組み合わせて用いる併用療法においても十分な治療効果は得られず、また、この病気の進行を止めることもできない。さらに、コリンエステラーゼ阻害薬は、副作用として嘔気や下痢などの消化器症状が認められている。

【0007】

10

また、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞や心原性脳塞栓症などの脳梗塞によって引き起こされる虚血性神経変性障害に対しては、組織型プラスミノゲン・アクチベータ（tPA）を用いた超急性期の血栓溶解療法が急速に普及しつつあるが、発症後3時間以内投与という狭いタイムウィンドウや出血性合併症をはじめ多くの問題点を抱えている。

【0008】

一方、日本では脳保護療法としてフリーラジカルスカベンジャー・エダラボンが使用されておりtPAとの併用も可能となっているが、十分な臨床効果は得られていない。

【0009】

このようなことから、新しい作用機序を有する薬剤や神経細胞の変性や障害をその病因の一つであるミトコンドリア機能異常等から防ぐ神経保護剤が強く求められている。

20

【非特許文献1】Ann.N.Y.Acad.Sci.991:111-119(2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、パーキンソン病の慢性進行性を阻止もしくはドパミン神経細胞をその病気から保護することにより神経機能障害の進行を抑制し、L-ドーパ服用時期までの期間を延長すると共に機能改善効果を有する医薬を提供することを課題とする。

【0011】

また、本発明は、細胞死を伴う疾患の治療に有用な薬剤を提供すること、より詳しくは、アルツハイマー病治療、又は脳卒中に起因する機能不全もしくは神経脱落症状の改善に効果のある医薬を提供することを課題とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ミトコンドリア機能保護改善作用及び/または神経細胞保護・機能修復作用及び/またはキノンレダクターゼ2（以下、「QR2」と略記する場合がある）阻害作用を有する、下記一般式（1）で表される化合物を合成することに成功した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

【0013】

本発明は、下記項1～21に示す医薬、医薬組成物及びその製造方法を提供する。

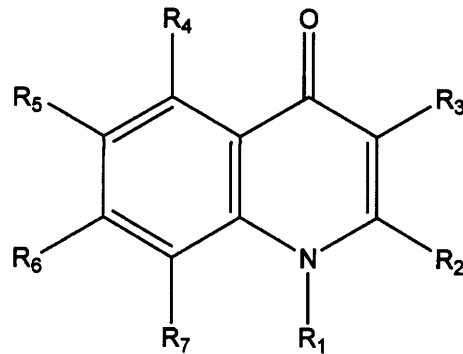
40

【0014】

項1．一般式（1）

【0015】

【化 1】



(1)

10

【 0 0 1 6 】

[式中、

R₁ は、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
- (4) 低級アルケニル基、
- (5) 低級アルカノイル基、
- (6) ハロゲン置換低級アルカノイル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (8) 保護されたヒドロキシ低級アルキル基、
- (9) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- (10) 保護されたヒドロキシ低級アルカノイル基、
- (11) 低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (12) 低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (13) ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (14) カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (15) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (16) 低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基、
- (17) ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (18) カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (19) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (20) 低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (21) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (22) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (23) 低級アルカノイル低級アルキル基、
- (24) カルボキシ低級アルキル基、
- (25) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (26) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (27) モルホリニル低級アルキル基、
- (28) オキサゼパニル低級アルキル基、
- (29) 低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (30) ピペラジン環上に低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、

20

30

40

50

- (3 1) モルホリニル基を 1 個以上有していてもよいピペリジル低級アルキル基、
 (3 2) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個以上有していてもよいアゼチジル低級アルキル基、
 (3 3) オキシ基を 1 個以上有していてもよいイソインドリニル低級アルキル基、
 (3 4) 低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいアミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
 (3 5) 低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいピペリジル基；及び低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルキル基から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
 (3 6) ヒドロキシ保護基を 1 個以上有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基、
 (3 7) ヒドロキシ保護基を 1 個以上有していてもよいホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
 (3 8) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基及びヒドロキシ保護基を 1 個以上有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、
 (3 9) ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいテトラヒドロピラニル基または
 (4 0) 低級アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよい低級アルカノイルアミノ低級アルキル基を示す。

R_2 は、

- (1) 水素、
 (2) 低級アルキル基、
 (3) 低級アルカノイル基、
 (4) ヒドロキシ低級アルキル基、
 (5) カルボキシ基、
 (6) 低級アルコキシカルボニル基、
 (7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル基、
 (8) 低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
 (9) モルホリニル低級アルキル基、
 (1 0) 低級アルキル基及び低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個以上有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、
 (1 1) ジアゼパニル低級アルキル基、
 (1 2) 低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいアミノ低級アルキル基、
 (1 3) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基または
 (1 4) カルボキシ低級アルキル基

を示す。

R_3 は、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示す。

ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記 (1) ~ (1 4) からなる群から選ばれた基が 1 個以上置換していてもよい：

- (1) 低級アルキル基、
 (2) 低級アルコキシ基、

- (3) 低級アルカノイル基、
- (4) ハロゲン、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (8) 保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
- (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
- (11) ピロリジルカルボニル基、
- (12) 低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
- (13) モルホリニル低級アルキル基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル基、
- (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

10

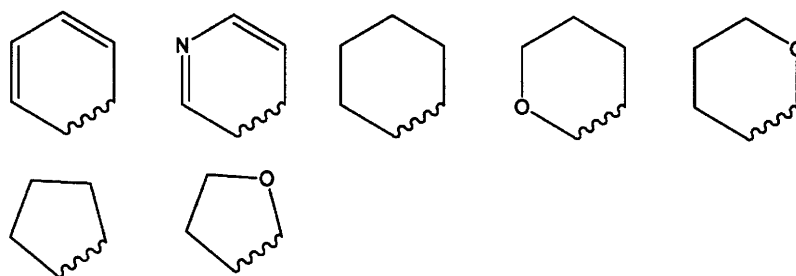
R₄ は、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。

R₅ は水素またはハロゲンを示す。

あるいは R₄ と R₅ が結合して、

【 0 0 1 7 】

【 化 2 】



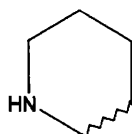
20

【 0 0 1 8 】

または、低級アルキル及びオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよい

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



30

【 0 0 2 0 】

を構築してもよい。

R₆ は、水素または低級アルコキシ基を示す。

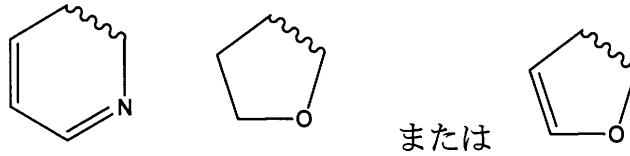
R₇ は、下記 (1) ~ (11) のいずれかの基を示す。

- (1) 水素、
- (2) 低級アルコキシ基、
- (3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (4) 保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
- (7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個以上有していてもよいアミノ基、
- (8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、
- (9) カルボキシ低級アルコキシ基、

40

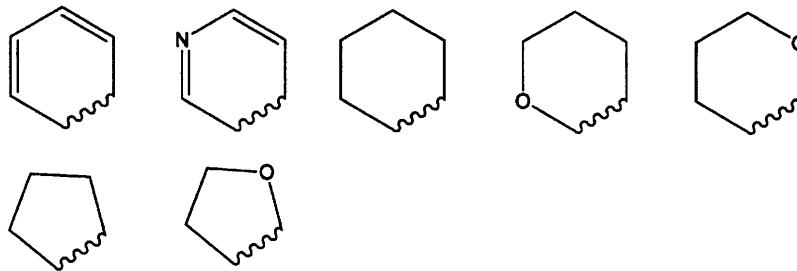
50

(1 0) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
 (1 1) ピロリジニル基；
 あるいは R_6 と R_7 が結合して、
 【 0 0 2 1 】
 【 化 4 】



10

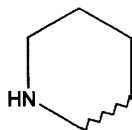
【 0 0 2 2 】
 を構築してもよい。]
 で表されるキノロン化合物またはその塩からなる医薬。
 【 0 0 2 3 】
 項 2 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_4 と R_5 が結合して、
 【 0 0 2 4 】
 【 化 5 】



20

【 0 0 2 5 】
 または、低級アルキル及びオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有して
 いてもよい
 【 0 0 2 6 】
 【 化 6 】

30



【 0 0 2 7 】
 を構築してもよい、
 キノロン化合物である、項 1 に記載の医薬。
 【 0 0 2 8 】

項 3 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、
 (1) 水素、
 (2) 低級アルキル基、
 (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
 (4) 低級アルケニル基、
 (5) 低級アルカノイル基、
 (6) ハロゲン置換低級アルカノイル基、
 (7) ヒドロキシ低級アルキル基、
 (8) フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、
 (9) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
 (1 0) フェニル低級アルコキシ低級アルカノイル基、
 (1 1) 低級アルキルチオ低級アルキル基、

40

50

- (1 2) アミノ基上に低級アルキル基を 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (1 3) ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (1 4) カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (1 5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (1 6) アミノ基上に低級アルキル基を 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基、
- (1 7) ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (1 8) カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (1 9) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (2 0) 低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (2 1) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (2 2) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (2 3) 低級アルカノイル低級アルキル基、
- (2 4) カルボキシ低級アルキル基、
- (2 5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (2 6) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (2 7) モルホリニル低級アルキル基、
- (2 8) オキサゼパニル低級アルキル基、
- (2 9) アミノ基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (3 0) ピペラジン環上に低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、
- (3 1) ピペリジン環上にモルホリニル基を 1 個有していてもよいピペリジニル低級アルキル基、
- (3 2) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個有していてもよいアゼチジニル低級アルキル基、
- (3 3) イソインドリン環上にオキソ基を 2 個有していてもよいイソインドリニル低級アルキル基、
- (3 4) アミノ基上に低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 5) カルバモイル基上に低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペリジニル基；及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (3 6) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基、
- (3 7) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 8) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、
- (3 9) ヒドロキシ基を 3 個及びヒドロキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または
- (4 0) 低級アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個もし

10

20

30

40

50

くは2個有していてもよい低級アルカノイルアミノ低級アルキル基を示し、

R_2 が、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) 低級アルカノイル基、
- (4) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) 低級アルコキシカルボニル基、
- (7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；ピペラジン環上に低級アルキル基を1個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいカルバモイル基、
- (8) カルバモイル基上に低級アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (9) モルホリニル低級アルキル基、
- (10) ピペラジン環上に低級アルキル基及び低級アルキル基を1個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を1個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、

10

(11) ジアゼパニル低級アルキル基、または

(12) アミノ基上に低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1個もしくは2個有していてもよいアミノ低級アルキル基

20

を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記(1)～(14)からなる群から選ばれた基が1個もしくは2個置換していてもよい：

- (1) 低級アルキル基、
- (2) 低級アルコキシ基、
- (3) 低級アルカノイル基、
- (4) ハロゲン、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (8) テトラヒドロピラニルオキシ低級アルコキシ基、
- (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
- (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
- (11) ピロリジルカルボニル基、
- (12) 低級アルキル基を1個もしくは2個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
- (13) モルホリニル低級アルキル基を1個有していてもよいカルバモイル基、
- (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

30

R_6 が、水素または低級アルコキシ基を示し、

R_7 が、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルコキシ基、
- (3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
- (4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、

40

50

(6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
 (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、または
 (11) ピロリジニル基を示す、
 キノロン化合物である、項 2 に記載の医薬。

【 0 0 2 9 】

項 4 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、

(1) 水素、
 (2) 低級アルキル基、
 (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
 (24) カルボキシ低級アルキル基、
 (25) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
 (27) モルホリニル低級アルキル基、
 (28) オキサゼパニル低級アルキル基、
 (30) ピペラジン環上に低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジル低級アルキル基、
 (31) ピペリジル低級アルキル基、
 (35) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、または
 (36) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基

を示し、

R_2 が、

(1) 水素、または
 (2) 低級アルキル基

を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基またはフリル基を示し (ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、低級アルコキシ基が 1 個置換していてもよい)、

R_6 が、水素を示し、

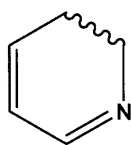
R_7 が、低級アルコキシ基を示す、
 キノロン化合物である、項 3 に記載の医薬。

【 0 0 3 0 】

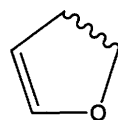
項 5 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_6 と R_7 が結合して、

【 0 0 3 1 】

【 化 7 】



または



【 0 0 3 2 】

を構築してもよい、

キノロン化合物である、項 1 に記載の医薬。

【 0 0 3 3 】

項 6 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、

(1) 水素、

(2) 低級アルキル基または
 (3 6) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基
 を示し、
 R_2 が、水素を示し、
 R_3 が、低級アルコキシ基が 1 個置換していてもよいフェニル基を示し、
 R_4 が、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、
 R_5 が、水素を示す、
 キノロン化合物である、項 5 に記載の医薬。

【 0 0 3 4 】

項 7 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、
 (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
 (4) 低級アルケニル基、
 (5) 低級アルカノイル基、
 (6) ハロゲン置換低級アルカノイル基、
 (7) ヒドロキシ低級アルキル基、
 (8) フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、
 (9) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
 (1 0) フェニル低級アルコキシ低級アルカノイル基、
 (1 1) 低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (1 2) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (1 3) ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (1 4) カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (1 5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (1 6) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基、
 (1 7) ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (1 8) カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (1 9) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (2 0) 低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (2 1) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (2 2) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (2 3) 低級アルカノイル低級アルキル基、
 (2 4) カルボキシ低級アルキル基、
 (2 5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
 (2 6) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
 (2 7) モルホリニル低級アルキル基、
 (2 8) オキサゼパニル低級アルキル基、
 (2 9) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキル基、
 (3 0) ピペラジン環上に低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、
 (3 1) ピペリジン環上にモルホリニル基を 1 個有していてもよいピペリジニル低級アルキル基、
 (3 2) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個有していてもよいアゼチジニル低級アルキル基、
 (3 3) オキソ基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいイソインドリニル低級アルキル基

10

20

30

40

50

- 、
- (3 4) 低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 5) 低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペリジル基；及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (3 6) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基、
- (3 7) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 8) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、
- (3 9) ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を 1 個 ~ 4 個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または
- (4 0) 低級アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよい低級アルカノイルアミノ低級アルキル基
- を示し、
- R_2 が、
- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) 低級アルカノイル基、
- (4) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) 低級アルコキシカルボニル基、
- (7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、
- (8) カルバモイル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (9) モルホリニル低級アルキル基、
- (1 0) ピペラジン環上に低級アルキル基及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基
- 、
- (1 1) ジアゼパニル低級アルキル基、または
- (1 2) アミノ基上に低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキル基
- を示し、
- R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、
- ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記 (1) ~ (1 4) からなる群から選ばれた基が 1 個もしくは 2 個置換していてもよい：
- (1) 低級アルキル基、
- (2) 低級アルコキシ基、
- (3) 低級アルカノイル基、

10

20

30

40

50

- (4) ハロゲン、
 (5) ヒドロキシ基、
 (6) ヒドロキシ低級アルキル基、
 (7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
 (8) テトラヒドロピラニルオキシ低級アルコキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
 (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
 (11) ピロリジルカルボニル基、
 (12) カルバモイル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、 10
 (13) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、
 (14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R₄ が、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、
 R₅ が、水素またはハロゲンを示し、
 R₆ が、水素または低級アルコキシ基を示し、
 R₇ が、
 (1) 水素、
 (2) 低級アルコキシ基、
 (3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
 (4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、 20
 (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
 (6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
 (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、または
 (11) ピロリジニル基を示す、
 キノロン化合物である、項 1 に記載の医薬。 30
 【 0 0 3 5 】
 項 8 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R₁ が、
 (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
 (4) 低級アルケニル基、
 (5) 低級アルカノイル基、
 (6) ハロゲン置換低級アルカノイル基、
 (8) ベンジルオキシ低級アルキル基、
 (10) ベンゾイルオキシ低級アルカノイル基、
 (11) 低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (12) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオ低級アルキル基、 40
 (13) ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (14) カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (15) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基、
 (16) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基、
 (17) ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (18) カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (19) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
 (20) 低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、 50

(2 1) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、

(2 2) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、

(2 4) カルボキシ低級アルキル基、

(2 5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(2 6) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(2 7) モルホリニル低級アルキル基、

(2 9) 低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキル基、

(3 0) ピペラジン環上に低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、

(3 1) モルホリニル基を 1 個有していてもよいピペリジニル低級アルキル基、

(3 2) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個有していてもよいアゼチジニル低級アルキル基、

(3 3) オキソ基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいイソインドリニル低級アルキル基、

(3 4) 低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、

(3 5) 低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペリジニル基；及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、

(3 6) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基、

(3 7) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、

(3 8) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基及び低級アルキル基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、

(3 9) ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を 1 個 ~ 4 個有していてもよいテトラヒドロピラニル基または

(4 0) 低級アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジニル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよい低級アルカノイルアミノ低級アルキル基

を示し、

R_2 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記 (1)、(2)、(4)、(5)、(7)、(8)、(1 0)、(1 1) 及び (1 2) からなる群から選ばれた基が 1 個もしくは 2 個置換していてもよい：

(1) 低級アルキル基、

(2) 低級アルコキシ基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(8) テトラヒドロピラニルオキシ低級アルコキシ基、

(1 0) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、

(1 1) ピロリジニルカルボニル基、

10

20

30

40

50

(1 2) カルバモイル低級アルコキシ基、
 R_4 が、ハロゲンを示し、
 R_5 が、水素またはハロゲンを示し、
 R_6 が、水素を示し、
 R_7 が、

(2) 低級アルコキシ基、

(7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、

(8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、または

(1 1) ピロリジニル基を示す、

キノロン化合物である、項 7 に記載の医薬。

【 0 0 3 6 】

項 9 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、

(3) 水素、または

(4) 低級アルキル基、

を示し、

R_2 が、

(3) 低級アルカノイル基、

(4) ヒドロキシ低級アルキル基、

(5) カルボキシ基、

(6) 低級アルコキシカルボニル基、

(7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、

(8) カルバモイル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、

(9) モルホリニル低級アルキル基、

(1 0) 低級アルキル基及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピリジニル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、

(1 1) ジアゼパニル低級アルキル基、

(1 2) 低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキル基

(1 3) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基または

(1 4) カルボキシ低級アルキル基

を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し、

、

ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記 (1) ~ (1 4) からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよい：

(1) 低級アルキル基、

(2) 低級アルコキシ基、

(3) 低級アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基、

(7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(8) 保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

- (1 0) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
 (1 1) ピロリジルカルボニル基、
 (1 2) 低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (1 3) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、
 (1 4) モルホリニルピペリジルカルボニル基、
 R_4 が、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、
 R_5 が、水素またはハロゲンを示し、
 R_6 が、水素または低級アルコキシ基を示し、
 R_7 が、
 (1) 水素、
 (2) 低級アルコキシ基、
 (3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、
 (4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、
 (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
 (6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、
 (8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
 (1 0) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、または
 (1 1) ピロリジニル基を示す、
 キノロン化合物である、項 1 に記載の医薬。

10

20

【 0 0 3 7 】

- 項 1 0 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、水素を示し、
 R_2 が、
 (3) 低級アルカノイル基、
 (4) ヒドロキシ低級アルキル基、
 (5) カルボキシ基、
 (6) 低級アルコキシカルボニル基、
 (7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、
 (8) 低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
 (9) モルホリニル低級アルキル基、
 (1 0) 低級アルキル基及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、
 (1 1) ジアゼパニル低級アルキル基、
 (1 2) 低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルキル基または
 (1 4) カルボキシ低級アルキル基
 を示し、
 R_3 が、フェニル基を示し、
 ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、低級アルコキシ基が 1 個置換している：
 R_4 が、ハロゲンを示し、
 R_5 が、水素を示し、
 R_6 が、水素基を示し、
 R_7 が、低級アルコキシ基を示す、

30

40

50

キノロン化合物である、項 9 に記載の医薬。

【 0 0 3 8 】

項 1 1 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、

(1) 水素、または

(2) 低級アルキル基、

を示し、

R_2 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示し

、

ここで、上記 R_3 で示される芳香環及び複素環上には、下記 (7)、(8)、(9)、(10)、(12)、(13) 及び (14) からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよい：

(7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(8) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

(10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、

(12) 低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、

(13) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、

(14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

R_4 が、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、

R_5 が、水素またはハロゲンを示し、

R_6 が、水素または低級アルコキシ基を示し、

R_7 が、

(1) 水素、

(2) 低級アルコキシ基、

(3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、

(5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、

(6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、

(7) 低級アルキル基及びシクロ C 3 - C 8 アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 個もしくは 2 個有していてもよいアミノ基、

(8) シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

(10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、または

(11) ピロリジニル基を示す、

キノロン化合物である、項 1 に記載の医薬。

【 0 0 3 9 】

項 1 2 . キノロン化合物が、一般式 (1) における R_1 が、水素を示し、

R_3 が、フェニル基を示し、

ここで、上記 R_3 で示されるフェニル環上には、下記 (7) ~ (14) からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよい：

(7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(8) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

(10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、

(11) ピロリジルカルボニル基、

(12) 低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、

(13) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、

(14) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

R₄ が、ハロゲンを示し、
 R₅ が、水素を示し、
 R₆ が、水素を示し、
 R₇ が、
 (2) 低級アルコキシ基、または
 (11) ピロリジニル基を示す、
 キノロン化合物である、項1に記載の医薬。

【0040】

項13．キノロン化合物が、一般式(1)におけるR₁が、
 (3) 水素、または
 (4) 低級アルキル基、
 を示し、
 R₂ が、水素を示し、
 R₃ が、フェニル基を示し、
 ここで、上記R₃で示されるフェニル環上には、低級アルコキシ基が1個置換している：
 R₄ が、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、
 R₅ が、水素またはハロゲンを示し、
 R₆ が、水素または低級アルコキシ基を示し、
 R₇ が、
 (4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、
 (6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1
 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、または
 (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を示す、
 キノロン化合物である、項1に記載の医薬。

【0041】

項14．キノロン化合物が、一般式(1)におけるR₁が、水素を示し、
 R₃が、低級アルコキシ基が1個置換したフェニル基を示し、
 R₄ が、ハロゲンを示し、
 R₅ が、水素を示し、
 R₆ が、水素を示し、
 R₇ が、
 (4) ベンジルオキシ低級アルコキシ基、
 (6) 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1
 個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、
 (9) カルボキシ低級アルコキシ基、
 (10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、または
 (11) ピロリジニル基を示す、
 キノロン化合物である、項13に記載の医薬。

【0042】

項15．項1～14のいずれか一項に記載の一般式(1)で表されるキノロン化合物またはその塩を有効成分として含有する、神経変性疾患、神経機能の障害に伴う疾患、またはミトコンドリア機能の低下に伴う疾患の治療及び/または予防剤。

【0043】

項16．神経変性疾患が、パーキンソン病、パーキンソン症候群、若年性パーキンソンニズム、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、純粋無動症、アルツハイマー病、ピック病、プリオン病、大脳皮質基底核変性症、びまん性レビー小体病、ハンチントン病、有棘赤血球舞蹈病、良性遺伝性舞蹈病、発作性舞蹈アテトーゼ、本態性振戦、本態性ミオクローヌス、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、レット症候群、変性性バリズム、変形性筋ジストニー、アテトーゼ、痙性斜頸、メイジ症候群、脳性麻痺、ウィルソン病、瀬川病、ハ

10

20

30

40

50

レルフォルデン・スパッツ症候群、神経軸索ジストロフィー、淡蒼球萎縮症、脊髄小脳変性症、皮質性小脳萎縮症、ホームズ型小脳萎縮症、オリーブ橋小脳萎縮症、遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症、ジョセフ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカ症候群、フリードライヒ運動失調症、ルシー・レヴィー症候群、メイ・ホワイト症候群、先天性小脳失調症、周期性遺伝性失調症、毛細血管拡張運動失調症、筋萎縮性側索硬化症、進行性球麻痺、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ウェルドニッヒ・ホフマン病、クーゲルベルク・ウエランダー病、遺伝性痙攣性対麻痺、脊髄空洞症、延髄空洞症、アーノルド・キアリー奇形、スティフマン症候群、クリッペル・ファイル症候群、ファチオーロンド病、低位脊髄症、ダンディー・ウォーカー症候群、二分脊椎、シューグレン・ラーソン症候群、放射線脊髄症、加齢黄斑変性、並びに脳梗塞及び脳出血から選ばれる脳卒中及び／またはそれに伴う機能不全もしくは神経脱落症状からなる群から選ばれる疾患である、項 15 に記載の治療及び／または予防剤。

10

【 0 0 4 4 】

項 17 . 神経機能の障害に伴う疾患が、脊髄損傷、化学療法で誘発された神経障害、糖尿病性神経障害、放射性障害、並びに多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、亜急性硬化症全脳炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及びギラン・バレー症候群から選ばれる脱髄疾患からなる群から選ばれる疾患である、項 15 に記載の治療及び／または予防剤。

【 0 0 4 5 】

項 18 . ミトコンドリア機能の低下に伴う疾患が、ピアソン症候群、糖尿病、難聴、悪性片頭痛、レーバー病、メラス (MELAS) 、マーフ (MERRF) 、マーフ/メラス重複症候群、NARP、純粋型ミオパチー、ミトコンドリア心筋症、ミオパチー、痴呆、胃腸運動失調、後天性鉄芽球性貧血、アミノグリコシド誘発性難聴、チトクロム b 遺伝子変異による複合体 III 欠損症、対称性多発性脂肪腫症、運動失調、ミオクロヌス、網膜症、MNGIE、ANT1 異常症、トウインクル異常症、POLG 異常症、反復性ミオグロビン尿症、SANDO、ARCO、複合体 I 欠損症、複合体 II 欠損症、視神経萎縮、複合体 IV 欠損重症乳児型、ミトコンドリア DNA 欠乏症候群、リー脳症、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) 、キーンズ・セイヤー症候群、脳症、乳酸血症、ミオグロビン尿、薬物誘発性ミトコンドリア病、統合失調症、大うつ病性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害、混合状態、気分変調性障害、非定型うつ病、季節性感情障害、産後うつ病、軽症うつ病、反復性短期うつ病性障害、難治性うつ病、慢性うつ病、重複うつ病及び急性腎不全からなる群から選ばれる疾患である、項 15 に記載の治療及び／または予防剤。

20

30

【 0 0 4 6 】

項 19 . 項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の一般式 (1) で表されるキノロン化合物またはその塩を有効成分として含有する、虚血性心疾患及び／またはそれに伴う機能不全、心不全、心筋症、大動脈乖離、免疫不全症、自己免疫疾患、脾不全、糖尿病、アテローム塞栓性腎疾患、多発性嚢胞腎、髄質嚢胞性疾患、腎皮質壊死、悪性腎硬化症、腎不全、腎障害、肝性脳症、肝不全、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、気管支拡張症、珪肺症、黒色肺、特発性肺線維症、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、筋ジストロフィ、クロストリジウム性筋肉壊死並びに大腿骨顆部骨壊死の疾患の治療及び／または予防剤。

40

【 0 0 4 7 】

項 20 . 項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の一般式 (1) で表されるキノロン化合物またはその塩と薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【 0 0 4 8 】

項 21 . 項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の一般式 (1) で表されるキノロン化合物またはその塩と薬学的に許容される担体とを混合することを含む医薬組成物の製造方法。

【 0 0 4 9 】

一般式 (1) に示すキノロン化合物のより好ましい態様は、下記のとおりである。

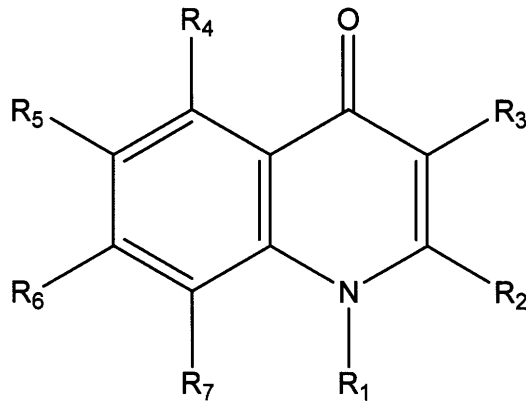
【 0 0 5 0 】

50

一般式 (1)

【 0 0 5 1 】

【 化 8 】



(1)

10

【 0 0 5 2 】

[式中、

R₁ は、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
- (4) 低級アルケニル基、
- (5) 低級アルカノイル基、
- (6) ハロゲン置換低級アルカノイル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (8) フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、
- (9) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- (10) フェニル低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (11) 低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (12) アミノ基上に低級アルキル基を 1 もしくは 2 個 (さらに好ましくは 2 個) 有していてもよいアミノ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (13) ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (14) カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (15) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基、
- (16) アミノ基上に低級アルキル基を 1 もしくは 2 個 (さらに好ましくは 2 個) 有していてもよいアミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基、
- (17) ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (18) カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (19) 低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (20) 低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (21) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (22) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基、
- (23) 低級アルカノイル低級アルキル基、
- (24) カルボキシ低級アルキル基、
- (25) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (26) ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (27) モルホリニル低級アルキル基、
- (28) オキサゼパニル低級アルキル基、

20

30

40

50

- (2 9) アミノ基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (3 0) ピペラジン環上に低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、
- (3 1) ピペリジン環上にモルホリニル基を 1 個有していてもよいピペリジニル低級アルキル基、
- (3 2) アゼチジン環上にヒドロキシ基を 1 個有していてもよいアゼチジニル低級アルキル基、
- (3 3) イソインドリン環上にオキソ基を 2 個有していてもよいイソインドリニル低級アルキル基、
- (3 4) アミノ基上に低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 もしくは 2 個有していてもよいアミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 5) カルバモイル基上に低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいピペリジニル基；及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基から選ばれた基を 1 もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (3 6) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルキル基、
- (3 7) ホスホノ基上に低級アルキル基を 1 もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、
- (3 8) ベンゼン環上に、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基及び低級アルキル基を 1 もしくは 2 個有していてもよいホスホノオキシ基からなる群から選ばれた基を 1 個有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、
- (3 9) ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びカルボキシル基からなる群から選ばれた基を 1 ～ 4 個(好ましくは 4 個)有していてもよいテトラヒドロピラニル基(さらに好ましくは 3 個のヒドロキシ基及び 1 個のヒドロキシ低級アルキル基を有するテトラヒドロピラニル基)、
- または
- (4 0) 低級アルカノイル基上にハロゲン；ヒドロキシ基；アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシ低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル基；イミダゾリル基及びモルホリニルピペリジニル基からなる群から選ばれた基を 1 もしくは 2 個有していてもよい低級アルカノイルアミノ低級アルキル基
- を示す。
- R₂ は、
- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) 低級アルカノイル基、
- (4) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) 低級アルコキシカルボニル基、
- (7) 低級アルキル基；ハロゲン置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；ピペラジン環上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 もしくは 2 個有していてもよいカルバモイル基、
- (8) カルバモイル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、
- (9) モルホリニル低級アルキル基、
- (1 0) 低級アルキル基及び低級アルキル基を 1 個有していてもよいピリジル基からなる群から選ばれる基をピペラジン環上に 1 個有していてもよいピペラジニル低級アルキル基、

10

20

30

40

50

(1 1) ジアゼパニル低級アルキル基

または

(1 2) 低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び
モルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基をアミノ基上に 1 もしくは 2 個有
していてもよいアミノ低級アルキル基

を示す。

R₃ は、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基を示す
。

ここで、上記 R₃ で示される芳香環及び複素環上には、下記 (1) ~ (1 4) からなる群
から選ばれた基が 1 もしくは 2 個置換していてもよい：

(1) 低級アルキル基、

(2) 低級アルコキシ基、

(3) 低級アルカノイル基、

(4) ハロゲン、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基、

(7) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(8) 保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

(1 0) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、

(1 1) ピロリジルカルボニル基、

(1 2) カルバモイル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル低級ア
ルコキシ基、

(1 3) モルホリニル低級アルキル基を 1 個有していてもよいカルバモイル基、

(1 4) モルホリニルピペリジルカルボニル基、

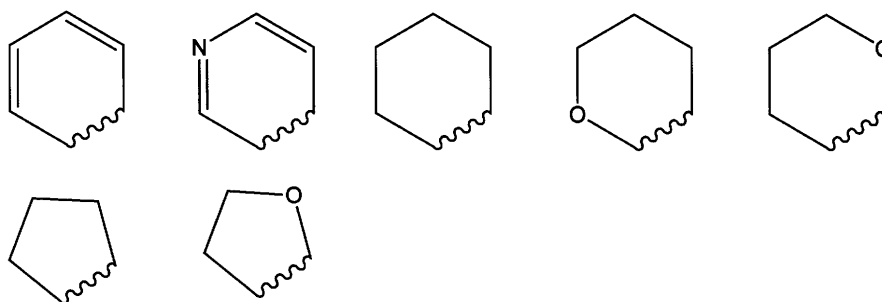
R₄ は、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基を示す。

R₅ は水素またはハロゲンを示す。

あるいは R₄ と R₅ が結合して、

【 0 0 5 3 】

【 化 9 】

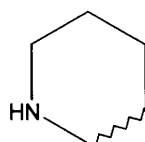


【 0 0 5 4 】

または、低級アルキル及びオキソ基からなる群から選ばれた基を 1 もしくは 2 個有してい
てもよい

【 0 0 5 5 】

【 化 1 0 】



【 0 0 5 6 】

を構築してもよい。

R₆ は、水素または低級アルコキシ基を示す。

R₇ は、下記 (1) ~ (11) のいずれかの基を示す。

(1) 水素、

(2) 低級アルコキシ基、

(3) ヒドロキシ低級アルコキシ基、

(4) 保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基、

(5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、

(6) カルバモイル基上に 低級アルキル基及びモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1個有していてもよいカルバモイル低級アルコキシ基、

(7) 低級アルキル基及びシクロC3 - C8アルキル基からなる群から選ばれた基を2個有していてもよいアミノ基、

(8) シクロC3 - C8アルキルオキシ基、

(9) カルボキシ低級アルコキシ基、

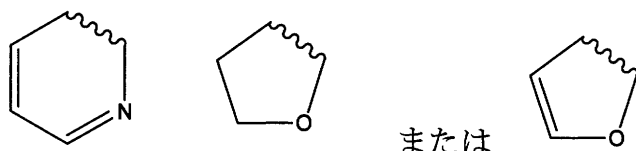
(10) 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、

(11) ピロリジニル基；

あるいはR₆ とR₇ が結合して、

【0057】

【化11】



【0058】

を構築してもよい。]

で表されるキノロン化合物またはその塩。

【0059】

この明細書の以上および以下の記述において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

低級とは、特記ない限り、炭素数1ないし6（好ましくは炭素数1～4）を有する基を意味する。

【0060】

低級アルキル基としては、炭素数1～6（好ましくは炭素数1～4）の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、イソヘキシル、3-メチルペンチル基等が含まれる。

【0061】

低級アルケニル基としては、二重結合を1～3個有する炭素数2～6の直鎖または分岐鎖状アルケニル基を挙げることができ、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的には、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、2-ペンテン-4-イル、2-ヘキセニル、1-ヘキセニル、5-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、3,3-ジメチル-1-プロペニル、2-エチル-1-プロペニル、1,3,5-ヘキサトリエニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル基等が含まれる。

シクロ C 3 - C 8 アルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を挙げることができる。

【 0 0 6 2 】

シクロ C 3 - C 8 アルキルオキシ基のシクロ C 3 - C 8 アルキル部分は前記例示のとおりである。

シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルキル基としては、例えば、前記例示のシクロ C 3 - C 8 アルキル基を 1 ~ 3 個（好ましくは 1 個）有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 0 6 3 】

低級アルコキシ基としては、炭素数 1 ~ 6（好ましくは炭素数 1 ~ 4）の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を挙げることができる。より具体的には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ基等が含まれる。

【 0 0 6 4 】

低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えば、前記例示の低級アルコキシ基を 1 ~ 3 個（好ましくは 1 個）有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 0 6 5 】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【 0 0 6 6 】

ハロゲン置換低級アルキル基としては、ハロゲン原子が 1 ~ 7 個、より好ましくは 1 ~ 3 個置換した前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、ジクロロフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2 - フルオロエチル、2 - プロモエチル、2 - クロロエチル、3 - プロモプロピル、3 - クロロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、3 - クロロプロピル、2 - クロロプロピル、3 - プロモプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、4, 4, 4, 3, 3 - ペンタフルオロブチル、4 - クロロブチル、4 - プロモブチル、2 - クロロブチル、5, 5, 5 - トリフルオロペンチル、5 - クロロペンチル、6, 6, 6 - トリフルオロヘキシル、6 - クロロヘキシル、ペルフルオロヘキシル基等が含まれる。

【 0 0 6 7 】

ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、ハロゲン原子が 1 ~ 7 個、好ましくは 1 ~ 3 個置換した前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。より具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、プロモメトキシ、ジプロモメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2 - クロロエトキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、3 - クロロプロポキシ、2 - クロロプロポキシ、3 - プロモプロポキシ、4, 4, 4 - トリフルオロブトキシ、4, 4, 4, 3, 3 - ペンタフルオロブトキシ、4 - クロロブトキシ、4 - プロモブトキシ、2 - クロロブトキシ、5, 5, 5 - トリフルオロペントキシ、5 - クロロペントキシ、6, 6, 6 - トリフルオロヘキシルオキシ、6 - クロロヘキシルオキシ基等が含まれる。

【 0 0 6 8 】

低級アルキルチオ基としては、例えば、アルキル部分が前記例示の低級アルキル基であるアルキルチオ基を挙げることができる。

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

低級アルカノイル基としては、炭素数 1 ~ 6 (好ましくは炭素数 1 ~ 4) の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等が含まれる。

【0070】

ハロゲン置換低級アルカノイル基としては、ハロゲン原子が 1 ~ 7 個、より好ましくは 1 ~ 3 個置換した前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、プロモアセチル、ジプロモアセチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロプロピオニル、ペンタフルオロプロピオニル、3 - クロロブタノイル、3, 3, 3 - トリクロロブタノイル、4 - クロロブタノイル基等が含まれる。

保護されたヒドロキシ基としては、前記例示の低級アルキル基、前記例示の低級アルカノイル基、フェニル (低級) アルキル基 (たとえばベンジル、4 - メトキシベンジル、トリチルなど)、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

【0071】

ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0072】

保護されたヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) の前記例示の保護されたヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0073】

アミノ低級アルカノイル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のアミノ基を有する、前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。

【0074】

ヒドロキシ低級アルカノイル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。

【0075】

保護されたヒドロキシ低級アルカノイル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) の前記例示の保護されたヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。

【0076】

ホスホノオキシ低級アルカノイル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) の前記例示の保護されたホスホノオキシ基を有する、前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。

【0077】

ホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ基のホスホノオキシ低級アルカノイル部分は前記のとおりである。

【0078】

ホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) の前記例示のホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0079】

アミノ低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のアミノ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0080】

カルボキシ低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のカルボキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0081】

カルバモイル低級アルキル基としては、例えば、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) のカルバ

10

20

30

40

50

モイル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0082】

低級アルカノイル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の低級アルカノイル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0083】

低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の低級アルコキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0084】

ホスホノオキシ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のホスホリルオキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

10

【0085】

低級アルキルチオ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルキルチオ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0086】

低級アルカノイルアミノ基の低級アルカノイル部分は前記のとおりである。

【0087】

低級アルカノイルアミノ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルカノイルアミノ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

20

【0088】

アミノ低級アルキルチオ基のアミノ低級アルキル部分は前記のとおりである。
アミノ低級アルキルチオ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のアミノ低級アルキルチオ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0089】

ヒドロキシ低級アルキルチオ基のヒドロキシ低級アルキル部分は前記のとおりである。
ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のヒドロキシ低級アルキルチオ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

30

【0090】

カルボキシ低級アルキルチオ基のカルボキシ低級アルキル部分は前記のとおりである。
カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のカルボキシ低級アルキルチオ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0091】

低級アルコキシカルボニル基の低級アルコキシ部分は前記例示のとおりである。
低級アルコキシカルボニルアミノ基の低級アルコキシカルボニル部分は前記例示のとおりである。

【0092】

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルコキシカルボニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

40

【0093】

低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ基の低級アルコキシカルボニル低級アルキル部分は前記例示のとおりである。

【0094】

低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

50

【 0 0 9 5 】

低級アルキルチオカルボニル基の低級アルキル部分は前記のとおりである。
アミノ低級アルカノイルオキシ基のアミノ低級アルカノイル部分は前記例示のとおりである。

【 0 0 9 6 】

アミノ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のアミノ低級アルカノイルオキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 0 9 7 】

アミノ低級アルキルチオカルボニル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のアミノ基を有する、前記例示の低級アルキルチオカルボニル基を挙げることができる。

【 0 0 9 8 】

アミノ低級アルキルチオカルボニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のアミノ低級アルキルチオカルボニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 0 9 9 】

ベンゾイルオキシ低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のベンゾイルオキシ基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基のヒドロキシ低級アルキル部分は前記例示のとおりである。

【 0 1 0 0 】

ヒドロキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のヒドロキシ低級アルキルスルホニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 0 1 】

カルボキシ低級アルキルスルホニル基のカルボキシ低級アルキル部分は前記例示のとおりである。

【 0 1 0 2 】

カルボキシ低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のカルボキシ低級アルキルスルホニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 0 3 】

低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル基の低級アルコキシカルボニル低級アルキル部分は前記例示のとおりである。

【 0 1 0 4 】

低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルコキシカルボニル低級アルキルスルホニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 0 5 】

低級アルカノイル低級アルキルスルホニル基の低級アルカノイル低級アルキル部分は前記例示のとおりである。

【 0 1 0 6 】

低級アルカノイル低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルカノイル低級アルキルスルホニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 0 7 】

ヒドロキシ低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【 0 1 0 8 】

保護されたヒドロキシ低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個

10

20

30

40

50

）の前記例示の保護されたヒドロキシ基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【0109】

カルボキシ低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のカルボキシ基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【0110】

低級アルコシカルボニル低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルコシカルボニル基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【0111】

カルバモイル低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のカルバモイル基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【0112】

低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示の低級アルコキシ基を有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。

【0113】

ピペラジニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のピペラジニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0114】

ピペラジニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のピペラジニル低級アルキル部分が前記例示のピペラジニル低級アルキルスルホニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0115】

ピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のピペラジニルカルボニル基を有する、前記例示の低級アルキルスルホニル基を挙げることができる。

【0116】

ピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のピペラジニルカルボニル低級アルキルスルホニル基を有する前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0117】

ピペラジニル低級アルコシカルボニル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のピペラジニル基を有する、前記例示の低級アルコシカルボニル基を挙げることができる。

【0118】

ピペラジニル低級アルコシカルボニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）の前記例示のピペラジニル基低級アルコシカルボニルを有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0119】

モルホリニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のモルホリニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0120】

オキサゼパニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のオキサゼパニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0121】

ピペリジル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のピペリジル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【0122】

アゼチジル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のアゼチジ

10

20

30

40

50

ル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 2 3 】

イソインドリル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のイソインドリル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 2 4 】

ジアゼパニル低級アルキル基としては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のジアゼパニル基を有する、前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。

【 0 1 2 5 】

本発明化合物の製造方法につき、以下に説明する。

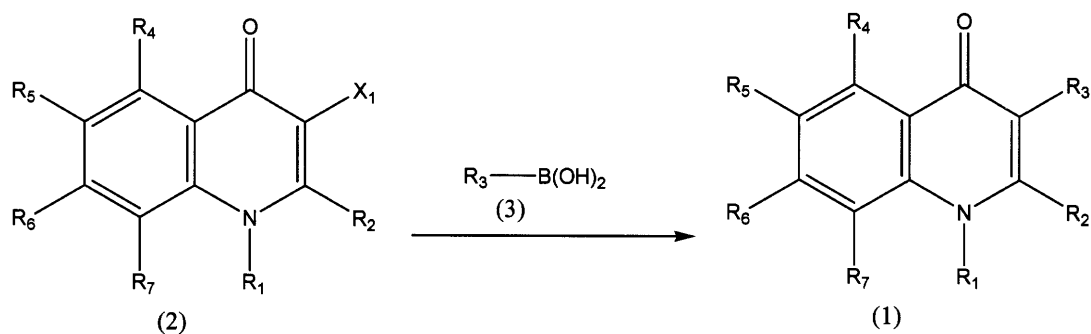
【 0 1 2 6 】

上記一般式（1）で表されるキノロン化合物（以下、化合物（1）と示すこともある）は、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せば、例えば下記反応式 - 1 または反応式 - 2 で示される方法により製造される。

[反応式 - 1]

【 0 1 2 7 】

【 化 1 2 】



【 0 1 2 8 】

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じであり、 X_1 は、ハロゲン原子を示す。]

X_1 で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【 0 1 2 9 】

本反応において、好ましい脱離基としては、ハロゲンが挙げられ、中でもヨウ素が好ましい。

【 0 1 3 0 】

一般式（2）で表される化合物と一般式（3）で表される化合物とを、無溶媒または不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下、パラジウム触媒の存在下、反応させることにより化合物（1）を製造することができる。

【 0 1 3 1 】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【 0 1 3 2 】

本反応において使用するパラジウム化合物としては、特に限定するものではないが、例えば、ヘキサクロロパラジウム（IV）酸ナトリウム四水和物、ヘキサクロロパラジウム（IV）酸カリウム等の4価パラジウム触媒類；塩化パラジウム（II）、臭化パラジウ

10

20

30

40

50

ム(II)、酢酸パラジウム(II)、パラジウムアセチルアセトナート(II)、ジクロロピス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロピス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロテトラアンミンパラジウム(II)、ジクロロ(シクロオクタ-1,5-ジエン)パラジウム(II)、パラジウムトリフルオロアセテート(II)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン錯体等の2価パラジウム触媒類; トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウムクロロホルム錯体(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の0価パラジウム触媒類等が挙げられる。これらのパラジウム化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

10

【0133】

本反応において、パラジウム触媒の使用量は、特に限定するものではないが、一般式(2)の化合物1モルに対し、パラジウム換算で通常0.000001~20モルの範囲である。より好ましいパラジウム化合物の使用量は、一般式(2)の化合物1モルに対し、パラジウム換算で0.0001~5モルの範囲である。

【0134】

本反応は、適当なリガンドの存在下有利に進行する。パラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、トリ-o-トリルホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-t-ブチルホスフィン、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサントゲン(XANTPHOS)等を用いることができる。これらのリガンドは、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

20

【0135】

パラジウム触媒とリガンドとの使用割合は、特に限定されるものではない。リガンドの使用量は、パラジウム触媒1モルに対して、約0.1~100モル、好ましくは約0.5~15モルである。

【0136】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【0137】

無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物; 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩; 炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩; ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属; リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸塩; ナトリウムアミド等のアミド; 水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を挙げることができる。

30

【0138】

有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属低級アルコキシド; トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等のアミン等を挙げることができる。

40

【0139】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。本反応において使用される塩基性化合物としては、より好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。

【0140】

塩基性化合物の使用量は、一般式(2)の化合物に対して、通常0.5~10倍モル、

50

好ましくは 0.5 ~ 6 倍モルである。

【0141】

上記反応式 - 1 における一般式 (2) の化合物と一般式 (3) の化合物との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル ~ 5 倍モル程度とすればよい。

【0142】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【0143】

上記反応は、通常室温 ~ 200、好ましくは室温 ~ 150 の温度条件下で行われ、一般に 1 ~ 30 時間程度にて終了する。マイクロ波反応器を用いて 100 ~ 200 で 5 分 ~ 1 時間加熱することでも達成される。

10

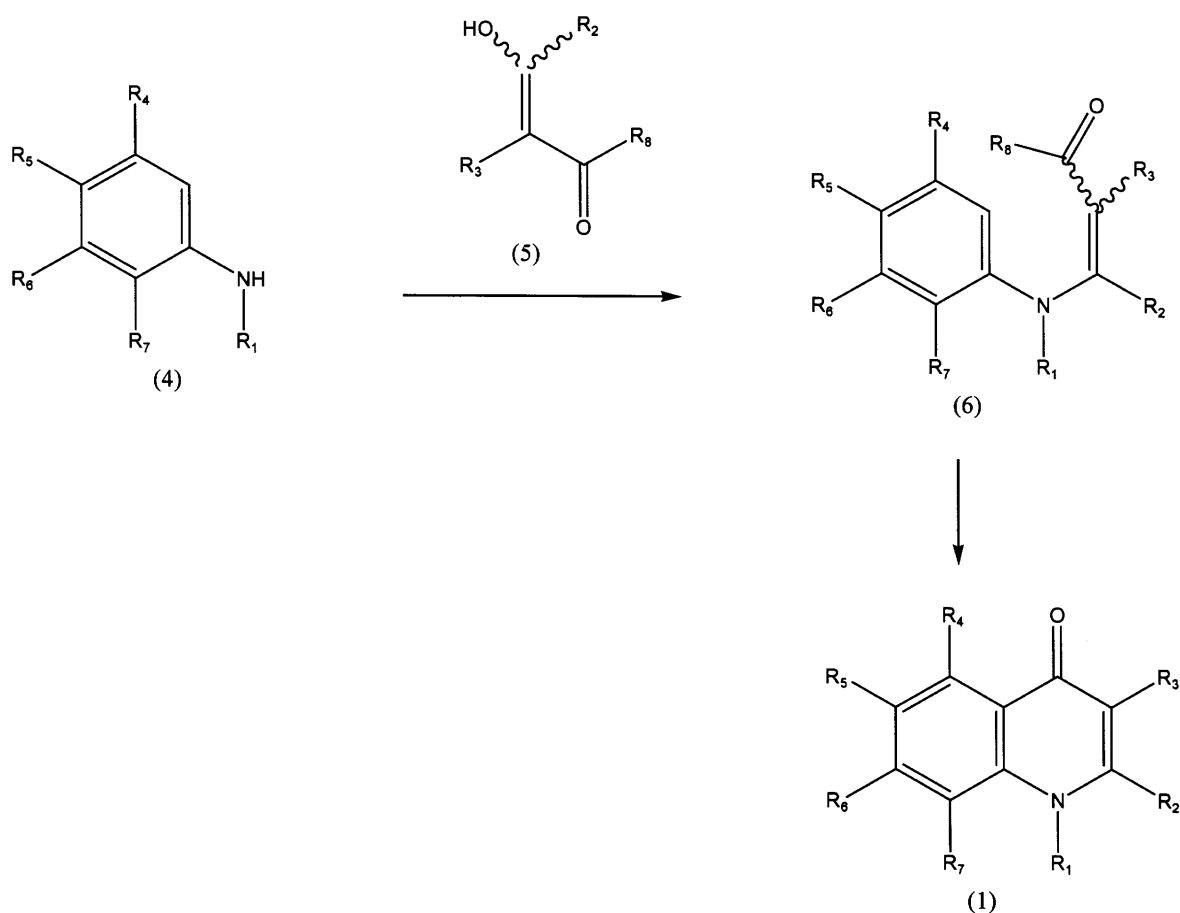
【0144】

上記反応式 - 1 において出発原料として用いられる一般式 (3) で示される化合物は、入手容易な公知化合物である。一般式 (2) で示される化合物は、新規化合物を包含しており、該化合物は、例えば、後記反応式 - 6 に示す方法に従い製造される。

[反応式 - 2]

【0145】

【化13】



20

30

40

【0146】

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じであり、 R_8 は、低級アルコキシ基を示す。]

一般式 (5) において、 R_8 で示される低級アルコキシ基は前記に示された定義と同じである。

【0147】

一般式 (4) で表される化合物と一般式 (5) で表される化合物とを、無溶媒または不

50

活性溶媒中、酸触媒の存在下または非存在下、反応させることにより一般式(6)で表される中間体の化合物を得、次いでこれを、環化することにより一般式(1)で表される化合物を製造することができる。

【0148】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

10

【0149】

酸触媒としては、公知のものを広く使用でき、例えば、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、キシレンスルホン酸、硫酸、氷酢酸、三フッ化ホウ素及び酸性イオン交換体等の酸が挙げられる。これらの酸触媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0150】

これらの酸の中でも、酸性イオン交換体を用いるのが好ましく、酸性イオン交換体としては、市場で入手可能なポリマーのカチオン交換体、例えばレワチット(Lewatit)S100、ゼオ-カルブ(Zeo-karb)225、ダウエックス(Dowex)50、アンバーライト(Amberlite)IR120またはアンバーリスト(Amberllyst)15等のスチレンスルホン酸ポリマー；レワチットPNまたはゼオ-カルブ215または315等のポリスルホン酸縮合物；レワチットCNOまたはドゥオライト(Duolite)CS100等のm-フェノールカルボン酸樹脂；またはパームチット(Permutit)C、ゼオ-カルブ226またはアンバーライトIRC50等のポリアクリル酸エステルが挙げられ、その中でも、特にアンバーリスト15を用いるのが好ましい。

20

【0151】

酸触媒の使用量は、一般式(4)の化合物に対して、通常、0.0001倍モル~100倍モルの範囲、好ましくは0.5~6倍モルである。

【0152】

上記反応式-2における一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル程度とすればよい。

30

【0153】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【0154】

上記反応は、通常室温~200、好ましくは室温~150の温度条件下で行われ、その間、反応水の生成が終止するまで水を共沸除去し、一般に1~30時間程度にて終了する。

40

【0155】

一般式(6)で表される中間体の化合物から環化反応により一般式(1)で表される化合物を製造する工程は、例えばジフェニルエーテルのような溶媒中で加熱することにより実施でき、また、溶媒の不在下でも化合物を加熱することによって実施することもできる。該反応は、150~300で5分~2時間行われる。

【0156】

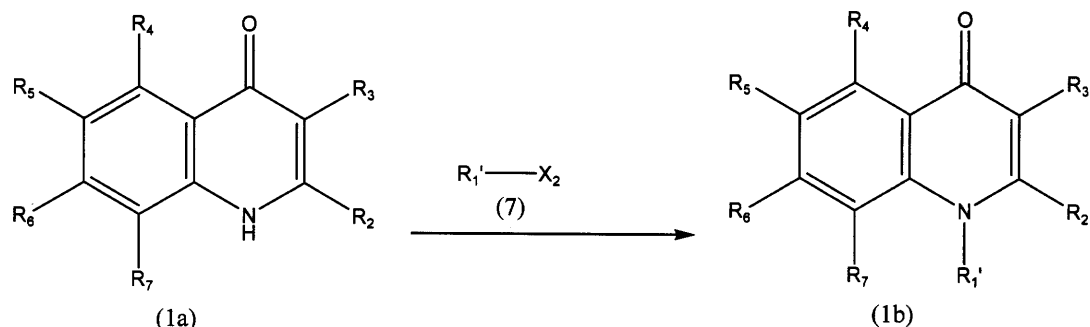
上記反応式-2において出発原料として用いられる一般式(4)で示される化合物は、公知の化合物であるか、または公知の化合物から容易に製造し得る。一般式(5)で示される化合物は、新規化合物を包含しており、該化合物は、例えば、後記反応式-4及び後記反応式-5に示す方法に従い製造される。

50

[反応式 - 3]

【 0 1 5 7 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 5 8 】

[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じであり、 R_1' は、水素以外の R_1 で示される基であり、 X_2 は、ハロゲンまたはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。]

一般式 (7) において、 X_2 で示されるハロゲンとしては、前記例示のハロゲン原子を挙げることができる。 X_2 で示されるハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、例えば、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アラルキルスルホニルオキシ基等を例示できる。

20

【 0 1 5 9 】

低級アルカンスルホニルオキシ基としては、具体的にはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、 n -プロパンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、 n -ブタンスルホニルオキシ、 $tert$ -ブタンスルホニルオキシ、 n -ペンタンスルホニルオキシ、 n -ヘキサンスルホニルオキシ基の炭素数が 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状のアルカンスルホニルオキシ基等を例示できる。

【 0 1 6 0 】

アリールスルホニルオキシ基としては、例えば、フェニル環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのあるフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ基等を挙げることができる。上記置換基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ基の具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、2-ニトロフェニルスルホニルオキシ、3-クロロフェニルスルホニルオキシ基等を例示できる。ナフチルスルホニルオキシ基の具体例としては、 α -ナフチルスルホニルオキシ、 β -ナフチルスルホニルオキシ基等を例示できる。

30

【 0 1 6 1 】

アラルキルスルホニルオキシ基としては、例えば、フェニル環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのあるフェニル基が置換した炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状のアルカンスルホニルオキシ基、ナフチル基が置換した炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状のアルカンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。上記フェニル基が置換したアルカンスルホニルオキシ基の具体例としては、ベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロロベンジルスルホニルオキシ基等を例示できる。上記ナフチル基が置換したアルカンスルホニルオキシ基の具体例としては、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ、 β -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等を例示できる。

40

50

【0162】

一般式(1a)で表される化合物と一般式(7)で表される化合物と、無溶媒または不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下、反応させることにより一般式(1b)で表される化合物を製造することができる。

【0163】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

10

【0164】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【0165】

無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ナトリウムアミド等のアミド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を挙げることができる。

20

【0166】

有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属低級アルコキシド；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等のアミン等を挙げることができる。

30

【0167】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。本反応において使用される塩基性化合物としては、より好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基が挙げられる。

【0168】

塩基性化合物の使用量は、一般式(1a)の化合物1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

【0169】

上記反応式-1において、一般式(7)の化合物は、一般式(1a)の化合物1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1モル~5モル程度使用される。

40

【0170】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【0171】

上記反応は、通常0~200℃、好ましくは室温~150℃の温度条件下で行われ、一般に1~30時間程度にて終了する。

【0172】

上記反応式-3において出発原料として用いられる一般式(7)で示される化合物は、入手容易な公知化合物である。

50

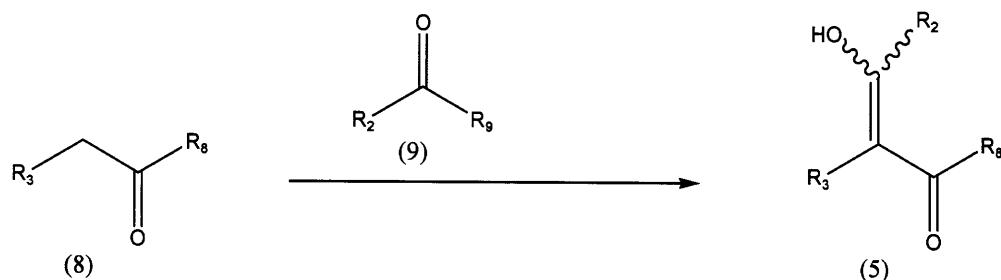
【 0 1 7 3 】

また、本発明の化合物の原料化合物である化合物（ 5 ）及び化合物（ 2 ）は、新規化合物を含み、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せば、例えば下記反応式 - 4 ~ 6 で示される方法により製造される。

[反応式 - 4]

【 0 1 7 4 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 7 5 】

[式中、 R_2 、 R_3 及び R_8 は前記と同じであり、 R_9 は、低級アルコキシ基を示す。]

一般式（ 9 ）において、 R_9 で示される低級アルコキシ基は、前記に示された定義と同じである。

【 0 1 7 6 】

一般式（ 8 ）で表される化合物と一般式（ 9 ）で表される化合物とを、無溶媒または不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下、反応させることにより一般式（ 5 ）で表される化合物を製造することができる。

20

【 0 1 7 7 】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N - ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。これらの不活性溶媒は、1 種単独でまたは2 種以上混合して使用される。

30

【 0 1 7 8 】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【 0 1 7 9 】

無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ナトリウムアミド等のアミド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を挙げることができる。

40

【 0 1 8 0 】

有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *t* - ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t* - ブトキシド等のアルカリ金属低級アルコキシド；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、N - エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N - メチルモルホリン、1, 5 - ジアザビシクロ[4 . 3 . 0] ノネン - 5（DBN）、1, 8 - ジアザビシクロ[5 . 4 . 0] ウンデセン - 7（DBU）、1, 4 - ジアザビシクロ[2 . 2 . 2] オクタン（DABCO）等のアミン等を挙げることができる。

50

【 0 1 8 1 】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。本反応において使用される塩基性化合物としては、より好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基が挙げられる。

【 0 1 8 2 】

塩基性化合物の使用量は、一般式(8)の化合物1モルに対して、通常1モル～10モル程度、好ましくは1モル～6モル程度である。

【 0 1 8 3 】

上記反応式-4において、一般式(9)の化合物は、一般式(8)の化合物1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1モル～5モル程度使用される。

10

【 0 1 8 4 】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【 0 1 8 5 】

上記反応は、通常室温～200、好ましくは室温～150の温度条件下で行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

【 0 1 8 6 】

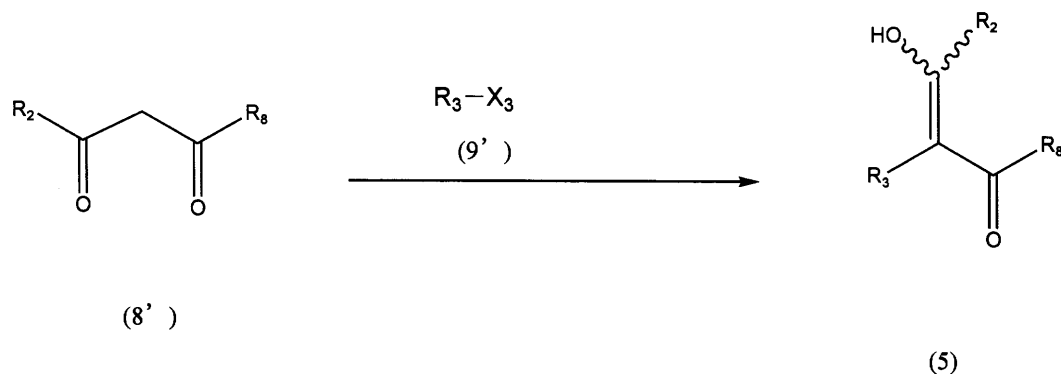
上記反応式-4において出発原料として用いられる一般式(8)及び(9)で示される化合物は、入手容易な公知化合物である。

[反応式 - 5]

20

【 0 1 8 7 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 8 8 】

[式中、 R_2 、 R_3 及び R_8 は前記と同じであり、 X_3 は、ハロゲン原子を示す。]

一般式(9')において、 X_3 で示されるハロゲン原子は、前記に示された定義と同じである。

【 0 1 8 9 】

一般式(8')で表される化合物と一般式(9')で表される化合物とを、無溶媒または不活性溶媒中、炭酸セシウムのような塩基性化合物及びヨウ化銅のような銅触媒の存在下、反応させることにより一般式(5)で表される化合物を製造することができる。

40

【 0 1 9 0 】

不活性溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤が好ましい。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【 0 1 9 1 】

尚、本反応は、L-プロリンのようなアミノ酸の存在下で行ってもよい。

【 0 1 9 2 】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

50

【 0 1 9 3 】

上記反応は、通常室温～200、好ましくは室温～150の温度条件下で行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

【 0 1 9 4 】

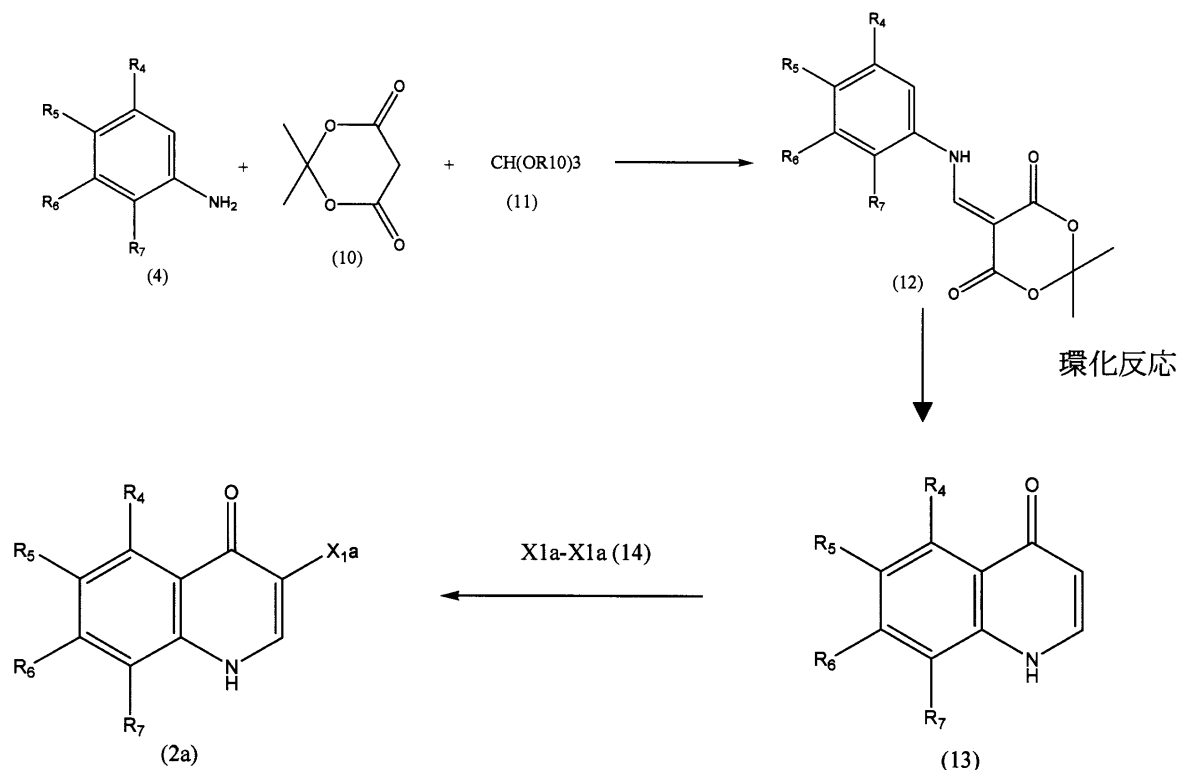
上記反応式 - 5 において出発原料として用いられる一般式 (8 ') 及び (9 ') で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の化合物から容易に製造し得る。

【 0 1 9 5 】

[反応式 - 6]

【 0 1 9 6 】

【 化 1 7 】



【 0 1 9 7 】

[式中、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じであり、 X_{1a} は、ハロゲンを示す。 R_{10} は低級アルキル基を示す。]

R_{10} で示される低級アルキル基及び X_{1a} で示されるハロゲンは、前記に示された定義と同じである。

一般式 (4) で表される化合物、一般式 (10) で表される化合物及び一般式 (11) で表される化合物を、無溶媒または不活性溶媒中、縮合反応させることにより一般式 (12) で表される化合物を製造することができる。

【 0 1 9 8 】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。また、上記溶媒の代わりに、一般式 (11) で表される化合物を、溶媒として使用できる。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【 0 1 9 9 】

上記反応式 - 6 における一般式 (4) の化合物と一般式 (1 0) の化合物との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～ 5 倍モル程度とすればよい。

【 0 2 0 0 】

一般式 (1 1) で表される化合物は、一般式 (1 0) の化合物に対して過剰量使用される。

【 0 2 0 1 】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【 0 2 0 2 】

上記反応は、通常室温～ 2 0 0 、好ましくは室温～ 1 5 0 の温度条件下で行われ、一般に 1 ～ 3 0 時間程度にて終了する。

【 0 2 0 3 】

一般式 (1 2) で表される化合物を、無溶媒または不活性溶媒中、環化反応させることにより一般式 (1 3) で表される化合物を製造することができる。

【 0 2 0 4 】

不活性溶媒としては、例えば、ジフェニルエーテル等のエーテル系溶媒を挙げることができる。

【 0 2 0 5 】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【 0 2 0 6 】

上記反応は、通常室温～ 3 0 0 、好ましくは 1 5 0 ～ 3 0 0 の温度条件下で行われ、一般に 1 ～ 3 0 時間程度にて終了する。

【 0 2 0 7 】

一般式 (1 3) で表される化合物及び一般式 (1 4) で表される化合物を、無溶媒または不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下、反応させることにより一般式 (2 a) で表される化合物を製造することができる。

【 0 2 0 8 】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N - ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。これらの不活性溶媒は、1 種単独でまたは 2 種以上混合して使用される。

【 0 2 0 9 】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【 0 2 1 0 】

無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ナトリウムアミド等のアミド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を挙げることができる。

【 0 2 1 1 】

有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t - ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム t - ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン

10

20

30

40

50

、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、N - エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N - メチルモルホリン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン - 5 (DBN)、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン - 7 (DBU)、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) 等のアミン等を挙げることができる。

【0212】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。本反応において使用される塩基性化合物としては、より好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられる。

【0213】

塩基性化合物の使用量は、一般式(13)の化合物に対して、通常0.5～10倍モル、好ましくは0.5～6倍モルである。

【0214】

上記反応式 - 6における一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも0.5倍モル、好ましくは0.5～5倍モル程度とすればよい。

【0215】

本反応は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【0216】

上記反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃の温度条件下で行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

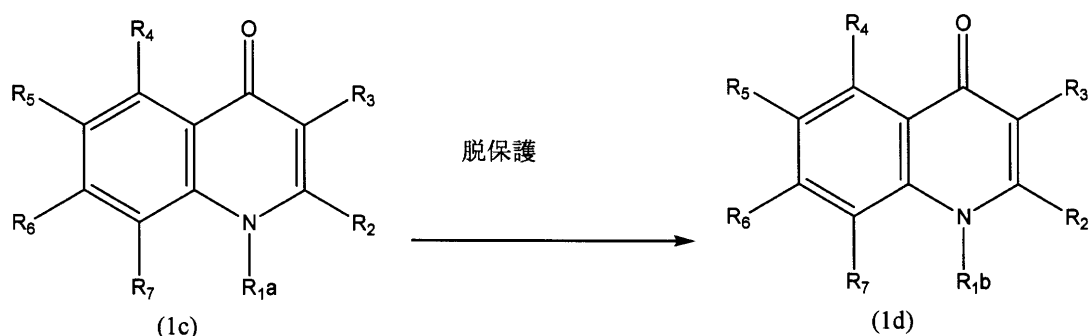
【0217】

上記反応式 - 6において出発原料として用いられる一般式(10)、(11)及び(14)で示される化合物は、入手容易な公知化合物である。

[反応式 - 7]

【0218】

【化18】



【0219】

[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及びR₇は前記と同じであり、R_{1a}は、ヒドロキシ保護基を有するホスホノオキシ低級アルキル基、ヒドロキシ保護基を有するホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基または、ベンゼン環上に、ヒドロキシ保護基を有するホスホノオキシ基を有するベンゾイルオキシ低級アルキル基、R_{1b}は、ホスホノオキシ低級アルキル基、ホスホノオキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基または、ベンゼン環上に、ホスホノオキシ基を有するベンゾイルオキシ低級アルキル基を示す。]

化合物(1c)を、無溶媒または不活性溶媒中、ヒドロキシ保護基の脱保護反応に付することにより、化合物(1d)を製造することができる。

【0220】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテ

ル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。また、上記溶媒の代わりに、一般式(1c)で表される化合物を、溶媒として使用できる。これらの不活性溶媒は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0221】

この反応は、加水分解または還元のような慣用の方法に従って行われる。

10

【0222】

加水分解は、好ましくは、塩基またはルイス酸を含む酸の存在下で行われる。

【0223】

好適な塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)、アルカリ土類金属炭酸塩(例えば、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム)、アルカリ金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム)のような無機塩基；およびトリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン)、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基が挙げられる。

20

【0224】

好適な酸としては、有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸)および無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸)が挙げられる。トリハロ酢酸(例えば、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸)のようなルイス酸を用いる脱保護は、好ましくは、カチオン捕捉剤(例えば、アニソール、フェノール)の存在下で行う。本反応において、液体の塩基または酸もまた、溶媒として使用できる。

【0225】

反応温度は限定されず、反応は、通常、冷却下または加温下で行われる。

【0226】

脱離反応に適用できる反応方法としては、化学還元および触媒還元が挙げられる。

30

【0227】

化学還元で使用される好適な還元剤は、金属(例えば、錫、亜鉛、鉄)または金属化合物(例えば、塩化クロム、酢酸クロム)と有機または無機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸)との組合わせである。

【0228】

触媒還元で使用される好適な触媒は、白金触媒(例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線)、パラジウム触媒(例えば、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-カーボン、コロイド状パラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム)、ニッケル触媒(例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル)、コバルト触媒(例えば、還元コバルト、ラネーコバルト)、鉄触媒(例えば、還元鉄、ラネー鉄)および銅触媒(例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅)のような慣用のものである。

40

【0229】

通常、本反応は、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール類、アセトン、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンまたは他の有機溶媒

50

中またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。上記反応は、通常室温～200、好ましくは室温～150の温度条件下で行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

【0230】

さらに上記ヒドロキシ保護基の脱保護反応は、上記反応条件に限定されず、例えば、T. W. Green, P. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」第4版やJohn Wiley & Sons; New York, 1991, P.309に記載された反応も本反応工程に適応できる。

上記各反応式において用いられる原料化合物は、好適な塩であってもよく、また各反応で得られる目的化合物も好適な塩を形成していてもよい。それらの好適な塩は以下に例示されている化合物(1)の好適な塩が挙げられる。

【0231】

化合物(1)の好適な塩は、薬理的に許容される塩であって、例えば、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)等の金属塩、アンモニウム塩、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属炭化水素塩(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等)等の無機塩基の塩；例えば、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-(低級)アルキル-モルホリン(例えば、N-メチルモルホリン等)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、トリスヒドロキシメチルアミノメタン等の有機塩基の塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩；ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸の塩等が挙げられる。

【0232】

また、各反応式において示された原料及び目的化合物に溶媒和物(例えば、水和物、エタノレート等)が付加された形態の化合物も、各々の一般式に含まれる。好ましい溶媒和物としては水和物が挙げられる。

【0233】

上記各反応式で得られる各々の目的化合物は、反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、反応混合物から単離精製することができる。

【0234】

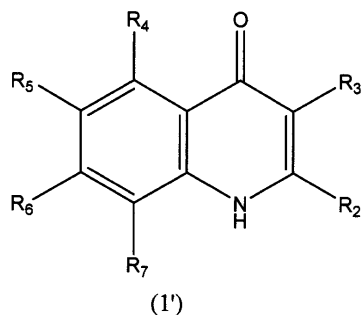
本発明の一般式(1)で表される化合物には、幾何異性体、立体異性体、光学異性体等の異性体も当然に包含される。

【0235】

上記一般式(1)の化合物に関して、以下の点に留意すべきである。即ち、一般式(1)のR₁の定義が水素の場合、キノロン環の互変異性体を含んでいる。即ち、上記一般式(1)のキノロン化合物において、R₁が水素を示す式(1')

【0236】

【化 19】



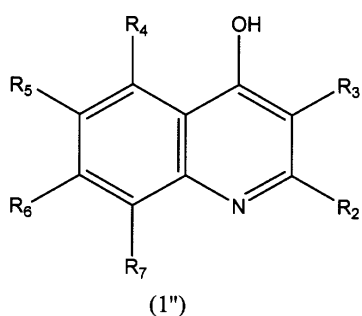
10

【0237】

[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じ。] の場合には、その互変異性体の化合物である式 (1'')

【0238】

【化 20】



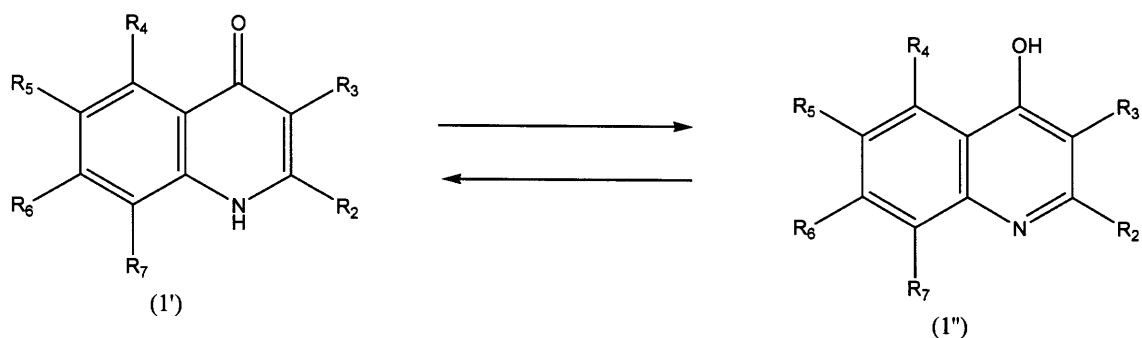
20

【0239】

[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じ。] で示することができる。即ち、式 (1') 及び (1'') で示される化合物はともに次の平衡式で示し得る互変異性平衡状態にある。

【0240】

【化 21】



30

40

【0241】

[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記と同じ。]

上記のような、4-キノロン化合物と4-ヒドロキシキノリン化合物との間のこの種の互変異性は技術上周知であり、両互変異性体が平衡しており相互に変換し得る状態にあることは当業者には明らかである。

【0242】

従って、本発明の一般式 (1) で表される化合物には、上記互変異性体も当然に含まれる。

【0243】

本明細書において、そのような互変異性体の化合物を含む目的及び出発化合物の構造式

50

は、4 - キノロン化合物の構造式を便宜上用いる。

【0244】

本発明はまた、1個または複数の原子が、特定の原子質量または質量数を有する1個または複数の原子によって置き換わっているということ以外は一般式(1)で表される化合物と同一の同位体標識化合物も包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、各々 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等の水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、及び塩素同位体を包含する。上記の同位体及び/または他の原子の他の同位体を含有する、特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれている化合物は、薬物組織分布アッセイ及び/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化(すなわち、 ^3H)、及び炭素-14(すなわち、 ^{14}C)同位体は、調製の容易さおよび検出性によって特に好まれる。さらに、重水素(すなわち、 ^2H)等のより重い同位体による置換によって、代謝安定性の向上、例えばin vivo半減期の増大または投与必要量の減少に起因する特定の治療上の利点をもたらすことが期待できる。本発明の同位体標識化合物は、一般に、上記反応式及び/または下記の実施例において開示されている方法によって、非同位体標識試薬を、簡単に手に入る同位体標識試薬で置換することによって調製することができる。

10

【0245】

一般式(1)の化合物及びその塩は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。

20

【0246】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

30

【0247】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

40

【0248】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0249】

カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

50

【0250】

注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。

【0251】

なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

10

【0252】

本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式(1)の化合物またはその塩の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約0.1~70重量%、好ましくは約0.1~30重量%とするのがよい。

【0253】

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

20

【0254】

本発明医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当たり、約0.1~10mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約1~200mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0255】

本発明化合物は、L-ドーパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン代謝酵素阻害薬、ドパミン放出促進薬や中枢性抗コリン薬等と組み合わせて投与することにより、従来の治療法では得られなかった、投与量低減、副作用改善、治療効果増強等といった効果を得ることができる。

30

【発明の効果】

【0256】

本発明の化合物は、ミトコンドリア機能保護改善作用及び/または神経細胞の保護及び機能修復作用等を有しているため、神経変性疾患、神経機能の障害に伴う疾患、ミトコンドリア機能の低下に伴う疾患の治療及び予防に有効である。

【0257】

神経変性疾患には、パーキンソン病、パーキンソン症候群、若年性パーキンソンニズム、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、純粹無動症、アルツハイマー病、ピック病、プリオン病、大脳皮質基底核変性症、びまん性レビー小体病、ハンチントン病、有棘赤血球舞蹈病、良性遺伝性舞蹈病、発作性舞蹈アテトーゼ、本態性振戦、本態性ミオクロヌス、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、レット症候群、変性性バリズム、変形性筋ジストニー、アテトーゼ、痙性斜頸、メイジ症候群、脳性麻痺、ウィルソン病、瀬川病、ハレルフォルデン・スパッツ症候群、神経軸索ジストロフィー、淡蒼球萎縮症、脊髓小脳変性症、皮質性小脳萎縮症、ホームズ型小脳萎縮症、オリブ橋小脳萎縮症、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症、ジョセフ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカ症候群、フリードライヒ運動失調症、ルシー・レヴィー症候群、メイ・ホワイト症候群、先天性小脳失調症、周期性遺伝性失調症、毛細血管拡張運動失調症、筋萎縮性側索硬化症、進行性球麻痺、脊髓性進行性筋萎縮症、球脊髓性筋萎縮症、ウェルドニ

40

50

ッヒ・ホフマン病、クーゲルベルク・ウエランダー病、遺伝性痙性対麻痺、脊髄空洞症、延髄空洞症、アーノルド・キアリー奇形、スティフマン症候群、クリッペル・ファイル症候群、ファチオーロンド病、低位脊髄症、ダンディー・ウォーカー症候群、二分脊椎、シュージェレン・ラーソン症候群、放射線脊髄症、加齢黄斑変性、脳卒中（例えば脳梗塞、脳出血等）、及び/またはそれに伴う機能不全もしくは神経脱落症状が含まれる。

【0258】

神経機能の障害に伴う疾患には、脊髄損傷、化学療法で誘発された神経障害、糖尿病性神経障害、放射性障害、脱髄疾患（例えば多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、亜急性硬化症全脳炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ギラン・バレー症候群等）が含まれる。

10

【0259】

ミトコンドリア機能の低下に伴う疾患には、ピアソン症候群、糖尿病、難聴、悪性片頭痛、レーバー病、メラス（MELAS）、マーフ（MERRF）、マーフ/メラス重複症候群、NARP、純粋型ミオパチー、ミトコンドリア心筋症、ミオパチー、痴呆、胃腸運動失調、後天性鉄芽球性貧血、アミノグリコシド誘発性難聴、チトクロムb遺伝子変異による複合体III欠損症、対称性多発性脂肪腫症、運動失調、ミオクロヌス、網膜症、MNGIE、ANT1異常症、トウインクル異常症、POLG異常症、反復性ミオグロビン尿症、SANDO、ARCO、複合体I欠損症、複合体II欠損症、視神経萎縮、複合体IV欠損重症乳児型、ミトコンドリアDNA欠乏症候群、リー脳症、慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）、キーンズ・セイヤー症候群、脳症、乳酸血症、ミオグロビン尿、薬物誘発性ミトコンドリア病、統合失調症、大うつ病性障害、双極I型障害、双極II型障害、混合状態、気分変調性障害、非定型うつ病、季節性感情障害、産後うつ病、軽症うつ病、反復性短期うつ病性障害、難治性うつ病、慢性うつ病、重複うつ病、急性腎不全が含まれる。

20

【0260】

さらに、本発明の化合物は、虚血性心疾患及び/またはそれに伴う機能不全、心不全、心筋症、大動脈乖離、免疫不全症、自己免疫疾患、脾不全、糖尿病、アテローム塞栓性腎疾患、多発性嚢胞腎、髄質嚢胞性疾患、腎皮質壊死、悪性腎硬化症、腎不全、腎障害、肝性脳症、肝不全、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、気管支拡張症、珪肺症、黒色肺、特発性肺線維症、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、筋ジストロフィ、クロストリジウム性筋肉壊死並びに大腿骨顆部骨壊死の疾患の治療及び/または予防に有効である。

30

【0261】

本発明化合物は、L-ドーパ製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン代謝酵素阻害薬、ドパミン放出促進薬や中枢性抗コリン薬またはコリンエステラーゼ阻害薬、グルタミン酸N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬または血栓溶解療法、抗脳浮腫療法、脳保護療法、抗血栓療法や血漿希釈療法に用いられる薬剤と組み合わせて投与することにより、従来の治療法では得られなかった、投与量低減、副作用改善、治療効果増強等といった効果を得ることができる。

【0262】

本発明の化合物（1）またはその塩の一部は、例えば、水に対する溶解性が著しく優れている。

40

【0263】

特に化合物（1d）またはその塩は、例えば、水に対する溶解性が著しく優れている。

【0264】

本発明の化合物の化合物は、ミトコンドリア機能保護改善作用、神経細胞保護・機能修復作用及びQR2阻害作用の3つの作用が全て優れているか、あるいは前記作用のうち1つまたは2つが顕著に優れている。

そのため、本発明の化合物は、中枢神経疾患等に対して広い治療スペクトラムを有し、優れた臨床効果を備えている。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【 0 2 6 5 】

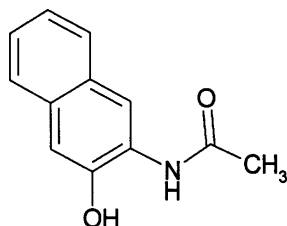
以下に、参考例、実施例、及び薬理試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【 0 2 6 6 】

参考例 1

【 0 2 6 7 】

【 化 2 2 】



10

【 0 2 6 8 】

N - (3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミドの製造

3 - アミノ - 2 - ナフトール 5 . 0 g (3 1 . 4 ミリモル) のアセトン溶液 (6 0 m l) 炭酸ナトリウム 4 . 7 7 g (3 4 . 5 ミリモル) の水溶液 (2 0 m l) を加えた。この混合物を氷水浴で冷却し、次いで塩化アセチル 2 . 2 7 m l (3 2 . 0 ミリモル) を 5 分間かけて滴下して加えた。得られる混合物を 0 で 4 時間攪拌後、室温で一夜放置した。反応液に 2 N 塩酸を加えて p H 3 とした。生成する不溶物を濾取し、水洗後乾燥して、白色粉末の N - (3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 4 . 9 g (収率 7 8 %) を得た。

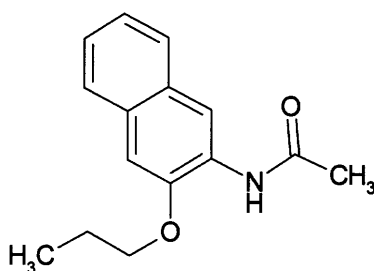
20

【 0 2 6 9 】

参考例 2

【 0 2 7 0 】

【 化 2 3 】



30

【 0 2 7 1 】

N - (3 - プロポキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミドの製造

N - (3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 4 . 8 7 g (2 4 . 2 ミリモル) をアセトニトリル 5 0 m l に懸濁した。これに 1 - ヨードプロパン 4 . 5 2 g (2 6 , 6 ミリモル) のアセトニトリル溶液 (4 0 m l) および炭酸カリウム 4 . 3 5 g (3 1 . 5 ミリモル) を加えて 3 時間加熱還流下攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下に濃縮した。残渣に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 2 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して、白色粉末の N - (3 - プロポキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 5 . 6 4 g (収率 9 6 %) を得た。

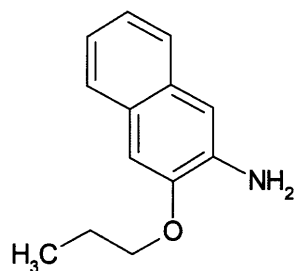
40

【 0 2 7 2 】

参考例 3

【 0 2 7 3 】

【化 2 4】



【 0 2 7 4 】

10

3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミンの製造

N - (3 - プロポキシナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 2 . 5 g (1 0 . 2 ミリモル) をエタノール 1 0 m l に溶解した。これに濃塩酸 5 . 2 m l を加え、得られる混合物を 4 時間加熱還流下撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、反応液に 5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 1 2 . 5 m l を加えて pH 1 1 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して、白色粉末の 3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミン 2 . 0 5 g (収率 1 0 0 %) を得た。

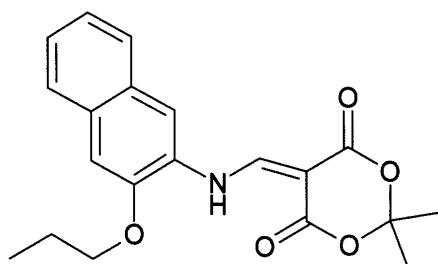
【 0 2 7 5 】

参考例 4

20

【 0 2 7 6 】

【化 2 5】



30

【 0 2 7 7 】

2 , 2 - ジメチル - 5 - [(3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミノ) メチレン] [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオンの製造

メルドラム酸 2 . 5 9 g (1 7 . 9 ミリモル) をオルトギ酸メチル 1 6 m l に加え、この混合物を 2 時間加熱還流下に撹拌した。これに、3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミン 2 . 5 g (1 2 . 4 ミリモル) を加え、得られる混合物を 4 時間加熱還流下に撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下に濃縮し、残渣をメタノールから再結晶して、淡褐色粉末の 2 , 2 - ジメチル - 5 - [(3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミノ) メチレン] [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン 4 . 1 9 g (収率 9 5 %) を得た。

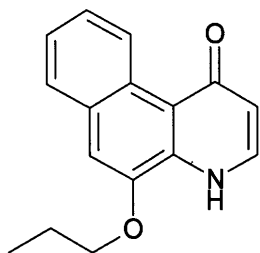
40

【 0 2 7 8 】

参考例 5

【 0 2 7 9 】

【化 2 6】



【0 2 8 0】

10

5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

2, 2 - ジメチル - 5 - [(3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミノ) メチレン] [1, 3] ジオキサン - 4, 6 - ジオン 4. 19 g (11. 7 ミリモル) をジフェニルエーテル 15 ml に加えてマントルヒーターで加熱し 2 時間還流した。室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 70 : 1 9 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して茶褐色粉末の 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 3. 15 g (収率 61%) を得た。

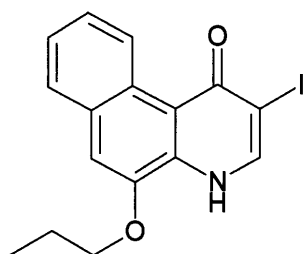
【0 2 8 1】

参考例 6

【0 2 8 2】

20

【化 2 7】



【0 2 8 3】

30

2 - ヨード - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 2. 66 g (10. 5 ミリモル) を DMF 20 ml に懸濁した。この懸濁液に炭酸カリウム 1. 63 g (11. 8 ミリモル) 及びヨウ素 2. 95 g (11. 6 ミリモル) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム 9. 14 g 水溶液 (100 ml) に注ぎ、5 分間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて撹拌し、不溶物を濾取した。濾液は分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣と濾取した不溶物を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 20 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡茶褐色粉末の 2 - ヨード - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 3. 48 g (収率 87%) を得た。

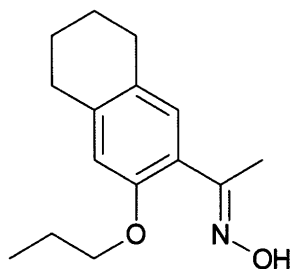
40

【0 2 8 4】

参考例 7

【0 2 8 5】

【化 28】



【0286】

10

1 - (3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタノン
オキシムの製造

1 - (3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタノ
ン 8 . 88 g (38 . 2 ミリモル) をクロロホルム 20 ml およびメタノール 80 ml の
混合溶媒に溶解した。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 4 . 05 g (58 . 2 ミリモ
ル) 及びピリジン 9 . 46 ml (117 ミリモル) を加え、16 時間加熱還流下に撹拌し
た。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下に濃縮した。残渣に 2 N - 塩酸 30 ml 及び水
を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製した。精製物を減圧下
に濃縮乾固して、淡黄色粉末の 1 - (3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イル) エタノンオキシム 8 . 87 g (収率 94%) を得た。

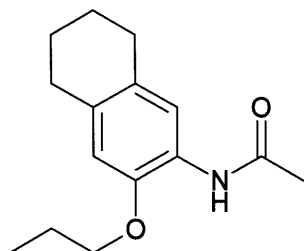
20

【0287】

参考例 8

【0288】

【化 29】



30

【0289】

N - (3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトア
ミドの製造

1 - (3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタノ
ンオキシム 8 . 87 g (35 . 8 ミリモル) のアセトニトリル溶液 (150 ml) に塩化
インジウム 1 . 19 g (5 . 39 ミリモル) を加えて、3 時間加熱還流下撹拌した。反応
混合物を室温まで冷却し、減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出し
た。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサ
ン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して、白色粉末の N -
(3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド
8 . 65 g (収率 98%) を得た。

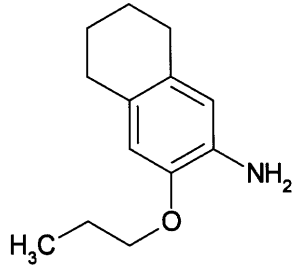
40

【0290】

参考例 9

【0291】

【化 3 0】



【 0 2 9 2】

10

3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミンの製造

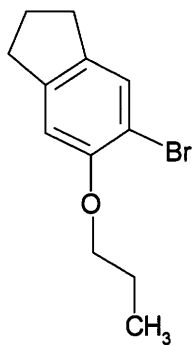
参考例 3 と同様にして、3 - プロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミンを製造した。

【 0 2 9 3】

参考例 1 0

【 0 2 9 4】

【化 3 1】



20

【 0 2 9 5】

5 - プロモ - 6 - プロポキシインダンの製造

参考例 2 と同様にして、5 - プロモ - 6 - プロポキシインダンを製造した。

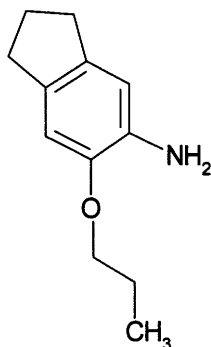
30

【 0 2 9 6】

参考例 1 1

【 0 2 9 7】

【化 3 2】



40

【 0 2 9 8】

6 - プロポキシインダン - 5 - イルアミンの製造

5 - プロモ - 6 - プロポキシインダン 8 . 2 4 g (3 2 . 2 ミリモル) のトルエン溶液 (8 0 m l) にベンゾフェノンイミン 6 . 4 0 g (3 5 . 3 ミリモル) のトルエン溶液 (4 0 m l) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム 7 4 2 m g (0 . 8 ミリモル) 、9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (XANTPHOS)

50

936 mg (1.6ミリモル)及び炭酸セシウム15.72 g (48.3ミリモル)を加えた。得られる混合物を窒素雰囲気下100℃で47時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物に水及び飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル130 mlに溶解し、濃塩酸25 mlを加えて2時間攪拌した。反応混合物に5 N - 水酸化ナトリウム水溶液72 mlを加えてpH 11とし、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル＝90：1）で精製した。精製物を減圧下に濃縮して淡褐色油状物の6 - プロポキシインダン - 5 - イルアミン1.02 g（収率17%）を得た。

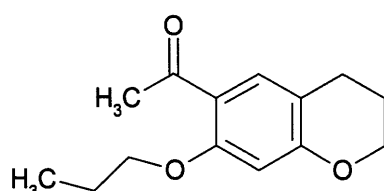
10

【0299】

参考例12

【0300】

【化33】



20

【0301】

1 - (7 - プロポキシクロマン - 6 - イル) エタノンの製造

1 - (7 - ヒドロキシクロマン - 6 - イル) エタノン3.0 g (15.6ミリモル)をDMF 20 mlに溶解した。氷冷下これに水素化ナトリウム(60%油性)686 mg (1.1当量)を加えて10分間攪拌した。1 - ヨードプロパン2.92 g (1.1当量)を加えて3時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n - ヘキサン：酢酸エチル＝1：0.001）で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して白色粉末の1 - (7 - プロポキシクロマン - 6 - イル) エタノン4.2 g（収率定量的）を得た。

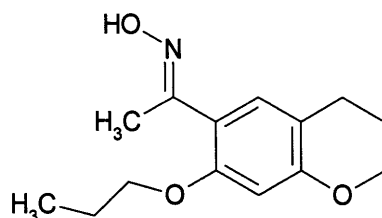
【0302】

30

参考例13

【0303】

【化34】



40

【0304】

1 - (7 - プロポキシクロマン - 6 - イル) エタノン オキシムの製造

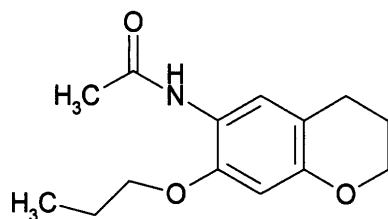
参考例7と同様にして、1 - (7 - プロポキシクロマン - 6 - イル) エタノン オキシムを製造した。

【0305】

参考例14

【0306】

【化 3 5】



【0307】

N - (7 - プロポキシシクロマン - 6 - イル) アセトアミドの製造

10

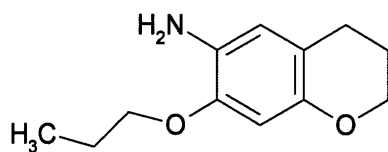
参考例 8 と同様にして、N - (7 - プロポキシシクロマン - 6 - イル) アセトアミドを製造した。

【0308】

参考例 1 5

【0309】

【化 3 6】



20

【0310】

7 - プロポキシシクロマン - 6 - イルアミンの製造

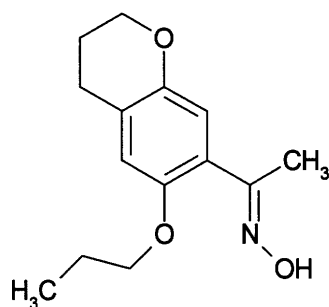
参考例 3 と同様にして、7 - プロポキシシクロマン - 6 - イルアミンを製造した。

【0311】

参考例 1 6

【0312】

【化 3 7】



30

【0313】

1 - (6 - プロポキシシクロマン - 7 - イル) エタノン オキシムの製造

参考例 7 と同様にして、1 - (6 - プロポキシシクロマン - 7 - イル) エタノン オキシムを製造した。

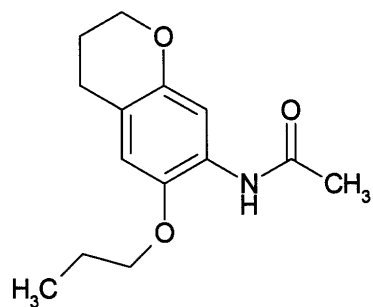
40

【0314】

参考例 1 7

【0315】

【化 3 8】



10

【 0 3 1 6】

N - (6 - プロポキシシクロマン - 7 - イル) アセトアミドの製造

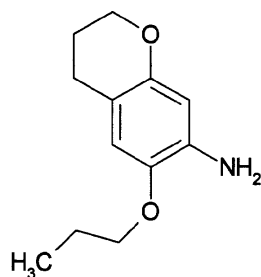
参考例 8 と同様にして、N - (6 - プロポキシシクロマン - 7 - イル) アセトアミドを製造した。

【 0 3 1 7】

参考例 1 8

【 0 3 1 8】

【化 3 9】



20

【 0 3 1 9】

6 - プロポキシシクロマン - 7 - イルアミンの製造

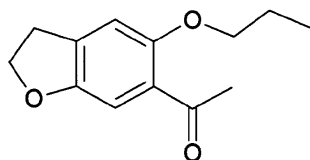
参考例 3 と同様にして、6 - プロポキシシクロマン - 7 - イルアミンを製造した。

【 0 3 2 0】

参考例 1 9

【 0 3 2 1】

【化 4 0】



【 0 3 2 2】

1 - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エタノンの製造

参考例 1 2 と同様にして、1 - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エタノンを製造した。

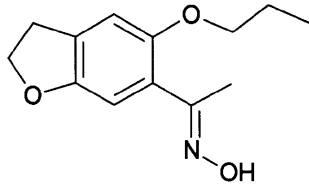
40

【 0 3 2 3】

参考例 2 0

【 0 3 2 4】

【化 4 1】



【 0 3 2 5】

1 - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エタノン オキシム
の製造

10

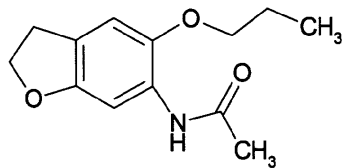
参考例 7 と同様にして、1 - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エタノンオキシムを製造した。

【 0 3 2 6】

参考例 2 1

【 0 3 2 7】

【化 4 2】



20

【 0 3 2 8】

N - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) アセトアミドの製造

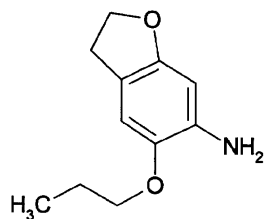
参考例 8 と同様にして、N - (5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) アセトアミドを製造した。

【 0 3 2 9】

参考例 2 2

【 0 3 3 0】

【化 4 3】



30

【 0 3 3 1】

5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イルアミンの製造

参考例 3 と同様にして、5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イルアミンを製造した。

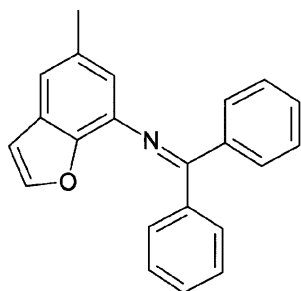
40

【 0 3 3 2】

参考例 2 3

【 0 3 3 3】

【化 4 4】



【 0 3 3 4】

10

ベンズヒドリリデン(5-メチルベンゾフラン-7-イル)アミンの製造

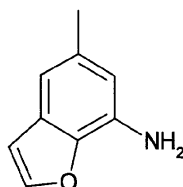
7-ブロモ-5-メチルベンゾフラン 9.71 g (46ミリモル)のトルエン溶液(100 ml)にベンゾフェノンイミン 10.25 g (56ミリモル)のトルエン溶液(55 ml)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 1.1 g (1ミリモル)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP) 2.1 g (3.45ミリモル)及びナトリウムt-ブトキシド 3.1 g (31ミリモル)を加えた。得られる混合物を窒素雰囲気下4時間加熱還流下撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水及び飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製した。減圧下に溶媒を留去し、黄色油状のベンズヒドリリデン(5-メチルベンゾフラン-7-イル)アミン 17.9 g (収率81%)を得た。

20

参考例 2 4

【 0 3 3 5】

【化 4 5】



30

【 0 3 3 6】

5-メチルベンゾフラン-7-イルアミンの製造

ベンズヒドリリデン(5-メチルベンゾフラン-7-イル)アミン 17.9 g (0.57ミリモル)をTHF 150 mlに溶解し、5N-塩酸 50 mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応液に5N-水酸化ナトリウム水溶液 40 mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=50:1 10:1)で精製した。精製物を減圧下に濃縮して、茶褐色油状物の5-メチルベンゾフラン-7-イルアミン 2.5 g (収率30%)を得た。

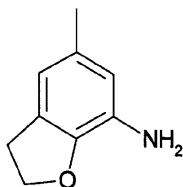
40

【 0 3 3 7】

参考例 2 5

【 0 3 3 8】

【化 4 6】



【 0 3 3 9】

5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルアミンの製造

5 - メチルベンゾフラン - 7 - イルアミン 1 . 3 g (8 . 8 ミリモル) 及び 1 0 % パラジウム炭素 5 0 0 m g をエタノール 5 0 m l に加えて、室温常圧で接触還元した。触媒をセライト濾過して除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮して白色粉末の 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルアミン 1 . 1 5 g (収率 8 7 %) を得た。

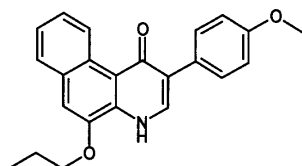
10

【 0 3 4 0】

実施例 1

【 0 3 4 1】

【化 4 7】



20

【 0 3 4 2】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミン 2 . 0 5 g (1 0 . 1 8 ミリモル) 及び - (ヒドロキシメチレン) - 4 - メトキシフェニル酢酸エチルエステル 2 . 2 9 g (1 0 . 3 ミリモル) のベンゼン溶液 (5 0 m l) に、3 5 0 m g のアンバーリスト 15 (シグマ アルドリッチ) を加え、ディーン - スターク (Dean - Stark) トラップを用いて混合物を 2 1 時間、加熱還流下撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過して樹脂を除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣にジフェニルエーテル 2 . 2 m l を加え、混合物をマントルヒーターで加熱し、還流下 1 . 5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 1 6 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して、淡黄色粉末の 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 1 . 5 5 g (収率 4 2 %) を得た。

30

融点 1 7 2 - 1 7 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.08 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.87-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4 . 22 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47-7.52 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, s), 10.24-10.28 (1H, m), 11.60 (1H, brs)。

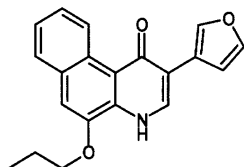
40

【 0 3 4 3】

実施例 2

【 0 3 4 4】

【化 4 8】



50

【 0 3 4 5 】

2 - フラン - 3 - イル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造
 3 - ヨ - ド - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 1 . 0 6 g (2 . 7 9 ミリモル) をジメトキシエタン 2 0 m l に懸濁し、フラン - 3 - ボロン酸 3 5 4 m g (3 . 1 6 ミリモル)、1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (I I) - ジクロロメタン錯体 ($\text{PdCl}_2 (\text{DPPF}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 1 2 3 m g (0 . 1 1 ミリモル) 及び 2 N - 炭酸ナトリウム水溶液 4 . 0 m l を、順次加え、混合物を窒素雰囲気下に、9 0 - 1 0 0 で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、得られる混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 8 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗浄後乾燥して、淡褐色粉末の 2 - フラン - 3 - イル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 4 3 0 m g (収率 4 8 %) を得た。

10

融点 2 5 2 - 2 5 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.87-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84-7.89 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.24-10.30 (1H, m), 11.80 (1H, brs)。

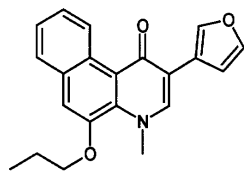
【 0 3 4 6 】

実施例 3

【 0 3 4 7 】

【 化 4 9 】

20



【 0 3 4 8 】

2 - フラン - 3 - イル - 4 - メチル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

2 - フラン - 3 - イル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 3 0 0 m g (0 . 9 4 ミリモル) の DMF 溶液 (5 m l) に水素化ナトリウム (6 0 % 油性) 6 1 m g (1 . 4 ミリモル) を加え、混合物を室温で 5 分間撹拌した。これにより化メチル 1 8 1 m g (1 . 2 7 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で 6 2 時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 8 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して、淡灰色粉末の 2 - フラン - 3 - イル - 4 - メチル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 1 3 0 m g (収率 4 2 %) を得た。

30

融点 1 6 5 - 1 6 7

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.83-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.21 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.34-10.38 (1H, m)。

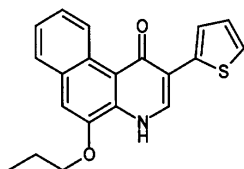
40

【 0 3 4 9 】

実施例 4

【 0 3 5 0 】

【化 5 0】



【 0 3 5 1】

5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 2 - イル - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

10

淡褐色粉末 (エタノール)

融点 298 - 300

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.87-2.01 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=3.9\text{Hz}$, 5.1Hz), 7.47 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.52-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.87-7.91 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.20-10.27 (1H, m), 11.95 (1H, brs)。

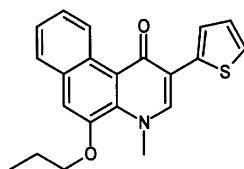
【 0 3 5 2】

実施例5

【 0 3 5 3】

【化 5 1】

20



【 0 3 5 4】

4 - メチル - 5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 2 - イル - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル)

30

融点 193 - 195

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.23 (3H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.80-7.84 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.32-10.36 (1H, m)。

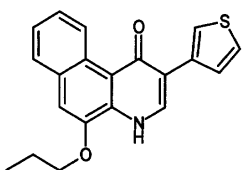
【 0 3 5 5】

実施例6

【 0 3 5 6】

【化 5 2】

40



【 0 3 5 7】

5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 3 - イル - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.90-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.49-7.58 (4H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8

50

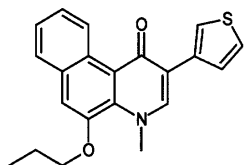
.34-8.36 (1H, m), 10.23-10.29 (1H, m), 11.71 (1H, brs)。

【 0 3 5 8 】

実施例7

【 0 3 5 9 】

【 化 5 3 】



10

【 0 3 6 0 】

4 - メチル - 5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 3 - イル - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4Hz), 4.19 (3H, s), 7.44-7.57 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=5.1Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.38-8.40 (2H, brs), 10.30-10.34 (1H, m)。

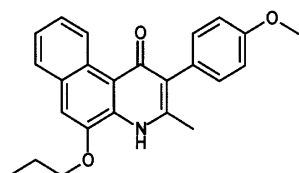
【 0 3 6 1 】

実施例8

20

【 0 3 6 2 】

【 化 5 4 】



【 0 3 6 3 】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

30

3 - プロポキシナフタレン - 2 - イルアミン 6 0 0 m g (2 . 9 8 ミリモル) 及び - アセチル - 4 - メトキシフェニル酢酸エチルエステル 1 . 4 1 g (5 . 9 6 ミリモル) のベンゼン溶液 (3 8 m l) に 8 5 m g のアンバーリスT15 (シグマ - アルドリッチ) を加え、ディーン - スターク (Dean - Stark) トラップを用いて、混合物を 2 0 時間加熱還流下撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過して樹脂を除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣にジフェニルエーテル 2 . 8 m l を加え、混合物をマントルヒーターで加熱し、還流下 7 0 分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 8 0 : 1 7 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し 8 0 0 m g (収率 7 2 %) の油状物を得た。酢酸エチルと n - ヘキサンを加えて結晶化させ、酢酸エチルから再結晶して淡黄色粉末の 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - プロポキシ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オン 2 9 0 m g を得た。

40

融点 2 0 4 - 2 0 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, t, J=6.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=2.2Hz, 6.5Hz), 10.09-10.13 (1H, m), 10.79 (1H, brs)。

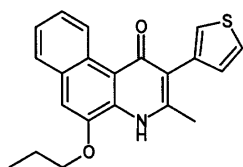
【 0 3 6 4 】

実施例9

50

【 0 3 6 5 】

【 化 5 5 】



【 0 3 6 6 】

3 - メチル - 5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 3 - イル - 4 H - ベンゾ [f] キノリン
- 1 - オンの製造

10

適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして、上記化合物を製造した。

淡灰色粉末 (酢酸エチル)

融点 186 - 188

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.88-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.41-7.54 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 10.07-10.11 (1H, m), 10.84 (1H, brs)。

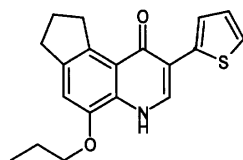
【 0 3 6 7 】

実施例10

【 0 3 6 8 】

【 化 5 6 】

20



【 0 3 6 9 】

5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ
- シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

黄色粉末

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.04 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.77-1.88 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=3.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 11.39 (1H, brs)。

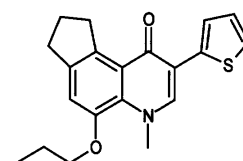
【 0 3 7 0 】

実施例11

【 0 3 7 1 】

【 化 5 7 】

40



【 0 3 7 2 】

6 - メチル - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ
ロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

橙色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.13 (3

50

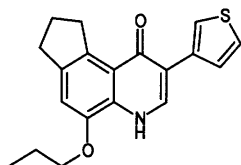
H, s), 7.05 (1H, t, J=3.8Hz), 7.18 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=4.7Hz), 7.54 (1H, d, J=3.3Hz), 8.48 (1H, s)。

【 0 3 7 3 】

実施例12

【 0 3 7 4 】

【 化 5 8 】



10

【 0 3 7 5 】

5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 3.30-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5Hz), 7.11 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.2Hz), 8.21-8.23 (1H, m), 11.18 (1H, d, J=5.8Hz)。

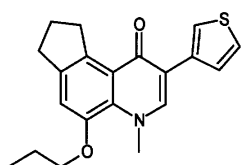
20

【 0 3 7 6 】

実施例13

【 0 3 7 7 】

【 化 5 9 】



【 0 3 7 8 】

6 - メチル - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末

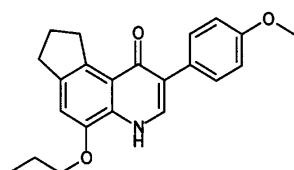
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.6Hz), 3.49 (2H, t, J=7.4Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5Hz), 4.09 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.26-8.28 (2H, m)。

【 0 3 7 9 】

実施例14

【 0 3 8 0 】

【 化 6 0 】



【 0 3 8 1 】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

50

淡褐色粉末（酢酸エチル）

融点 206 - 208

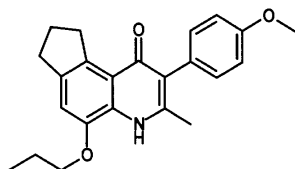
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (2H, t, J=7.3Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, d, J=5.9Hz), 11.06 (1H, d, J=5.8Hz)。

【0382】

実施例15

【0383】

【化61】



【0384】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチル - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末（酢酸エチル）

融点 223 - 225

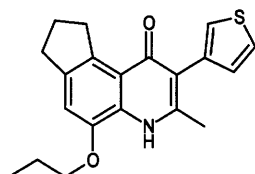
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 3.31 (2H, t, J=7.1Hz), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.7Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (1H, s), 10.30 (1H, brs)。

【0385】

実施例16

【0386】

【化62】



【0387】

7 - メチル - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 3 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末（酢酸エチル）

融点 260 - 262

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, t, J=7.3Hz), 4.09 (2H, t, J=6.7Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 10.35 (1H, brs)。

【0388】

実施例17

【0389】

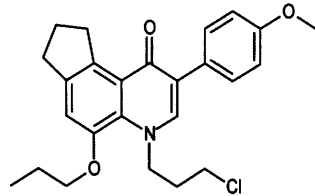
10

20

30

40

【化 6 3】



【0390】

6 - (3 - クロロ - プロピル) - 8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造
 8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オン 1.26 g (3.60 ミリモル) の DMF 溶液 (6 ml) に水素化ナトリウム (60% 油性) 1.89 mg (4.33 ミリモル) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。これに 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン 1.70 g (10.8 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルとを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 20 : 1 12 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、黄色油状物の 6 - (3 - クロロ - プロピル) - 8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オン 365 mg (収率 92%) を得た。

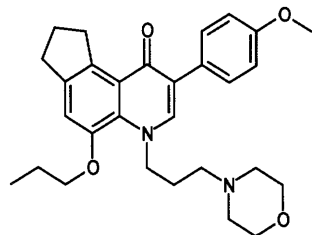
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.90-2.24 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.71 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.92-7.04 (3H, m), 7.58-7.62 (3H, m)。

【0391】

実施例 18

【0392】

【化 6 4】



【0393】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造
 6 - (3 - クロロ - プロピル) - 8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オン 700 mg (1.64 ミリモル)、モルホリン 165 mg (1.90 ミリモル)、炭酸カリウム 341 mg (2.47 ミリモル)、沃化ナトリウム 295 mg (1.97 ミリモル) 及びジメチルホルムアミド 3 ml からなる混合物を、60 で 7 時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 70 : 1 50 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して、白色粉末の 8 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オン 295 mg (収率 38%) を得た。

融点 135 - 137

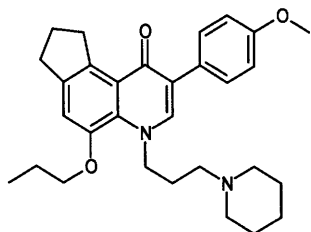
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75-1.85 (4H, m), 1.96 (2H, t, J=7.5Hz), 2.04-2.15 (6H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5Hz), 3.38-3.41 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5Hz), 4.55 (2H, t, J=6.2Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.93 (1H, s)。

【0394】

実施例19

【0395】

【化65】



10

【0396】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 5 - プロポキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例18と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 99 - 101

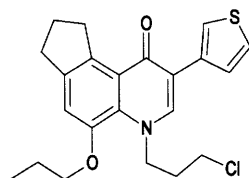
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.50 (6H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, t, J=7.4Hz), 2.02-2.20 (6H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.4Hz), 4.53 (2H, t, J=5.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, s)。

【0397】

実施例20

【0398】

【化66】



30

【0399】

6 - (3 - クロロ - プロピル) - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 3 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オンの製造

40

適当な出発原料を用い、実施例17と同様にして、上記化合物を製造した。

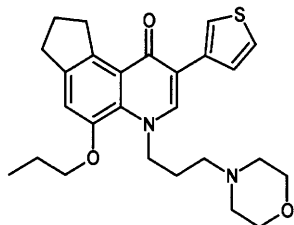
¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.88-2.25 (6H, m), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.45 (2H, t, J=5.8Hz), 3.69 (2H, t, J=7.5Hz), 4.01-4.04 (2H, m), 4.74 (2H, t, J=6.4Hz), 7.05 (1H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m)。

【0400】

実施例21

【0401】

【化 6 7】



【 0 4 0 2】

6 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン - 3 - イ
 ル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オ
 ンの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 18と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末（酢酸エチル）

融点 163 - 165

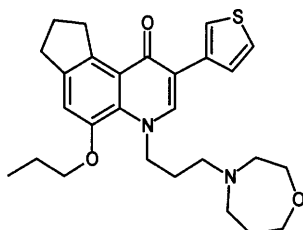
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.76-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.03-2.20 (6H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.41-3.52 (6H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.30 (1H, s)。

【 0 4 0 3】

実施例22

【 0 4 0 4】

【化 6 8】



【 0 4 0 5】

6 - (3 - [1 , 4] オキサゼパン - 4 - イルプロピル) - 5 - プロポキシ - 8 - チオフェン
 - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 -
 オンの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 18と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末（酢酸エチル）

融点 146 - 148

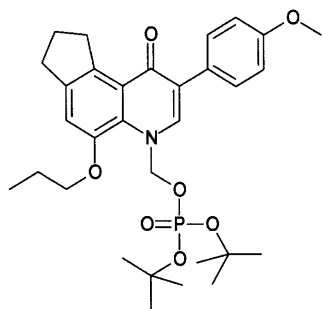
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60-1.64 (2H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.19 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.40-2.45 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51-3.59 (6H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, s)。

【 0 4 0 6】

実施例23

【 0 4 0 7】

【化 6 9】



10

【 0 4 0 8 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキシ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチルエステルの製造

8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 9 - オン 4 0 0 m g (1 . 1 5 ミリモル) 及び沃化ナトリウム 3 4 3 m g (2 . 2 9 ミリモル) の DMF 溶液 (1 0 m l) に水素化ナトリウム (6 0 % 油性) 7 4 . 9 m g (1 . 7 2 ミリモル) を加え、混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。これにリン酸 ジ - t e r t - ブチル エステル クロロメチル エステル 8 8 8 m g (3 . 4 3 ミリモル) の DMF 溶液 (2 0 m l) を加え、得られる混合物を 4 0 ° で 4 時間攪拌した。反応液を氷冷し、氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィー (NH シリカゲル、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、白色粉末のリン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキシ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチルエステル 2 6 3 m g (収率 4 0 %) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.08-1.14(3H, t, J=7.4 Hz), 1.35(18H, s), 1.88-2.16(4H, m), 2.88-2.95(2H, t, J=7.7 Hz), 3.60-3.66(2H, t, J=7.5 Hz), 3.82(3H, s), 4.05-4.10(2H, t, J=6.7 Hz), 6.30-6.35(2H, d, J=12.4 Hz), 6.90-6.97(2H, d, J=8.8 Hz), 7.09(1H, s), 7.57-7.63(2H, d, J=8.8 Hz), 7.76(1H, s)。

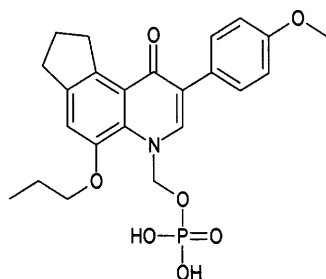
30

【 0 4 0 9 】

実施例 24

【 0 4 1 0 】

【化 7 0】



40

【 0 4 1 1 】

リン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキシ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチル] エステルの製造

8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキシ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチルエステル 2 6 3 m g (0 . 4 6 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (4 m l) に氷冷、窒素雰囲気下トリフル

50

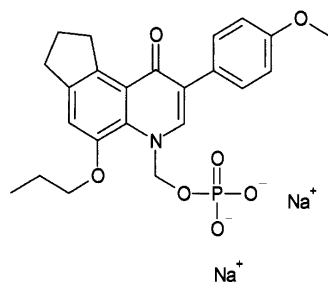
オロ酢酸 1.2 ml およびジクロロメタン 4 ml を加えて 0 で 1 時間撹拌した。減圧下に濃縮した。残渣を真空乾燥して淡黄色粉末のリン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチル] エステル 147 mg (収率 56%) を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01-1.04 (3H, t, J=7.4Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (2H, t, J=7.3Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 6.25-6.30 (2H, d, J=10.42 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.59-7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 7.76-7.79 (1H, d, J=5.9Hz)。

【 0 4 1 2 】

実施例 25

【 0 4 1 3 】

【 化 7 1 】



【 0 4 1 4 】

リン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

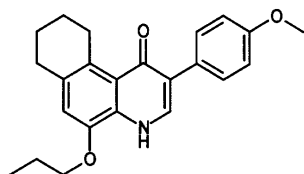
リン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチル] エステル 147 mg (0.32 ミリモル) をイソプロピルアルコール 20 ml に懸濁し、窒素雰囲気下、0 で 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.64 ml (0.64 ミリモル) を加えた。得られる混合物を 0 で 1 時間撹拌し、生成した不溶物を濾取し、アセトンで洗浄後、乾燥して、白色粉末のリン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 6 - イルメチル] エステル 二ナトリウム塩 42 mg (収率 26%) を得た。
¹H-NMR (D₂O) ppm : 0.91-0.98 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.30-3.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.94-5.99 (2H, d, J=9.5 Hz), 6.89-6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.87-7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, s)。

【 0 4 1 5 】

実施例 26

【 0 4 1 6 】

【 化 7 2 】



【 0 4 1 7 】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。
 淡黄色粉末 (酢酸エチル)

10

20

30

40

50

融点 186 - 187

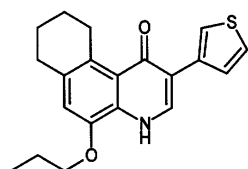
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 6.85 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz), 7.50 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72 (1H, d, J=5.1Hz), 10.95 (1H, d, J=4.7Hz)。

【0418】

実施例27

【0419】

【化73】



10

【0420】

5 - プロポキシ - 2 - チオフェン - 3 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (酢酸エチル)

融点 213 - 215

20

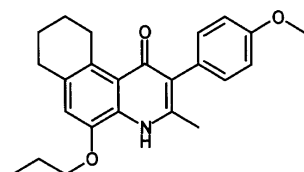
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 6.85 (1H, s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14-8.15 (1H, m), 11.10 (1H, brs)。

【0421】

実施例28

【0422】

【化74】



30

【0423】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - プロポキシ - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 4 H - ベンゾ [f] キノリン - 1 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル)

融点 199 - 201

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.7Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 10.17 (1H, brs)。

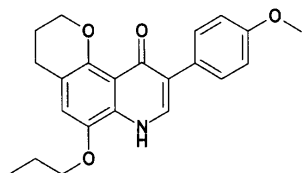
40

【0424】

実施例29

【0425】

【化 7 5】



【 0 4 2 6 】

3 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - プロポキシ - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 4 - オンの製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 222 - 223

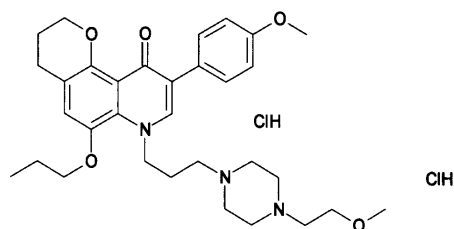
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.00-1.06(3H, t, J=7.5Hz), 1.74-1.95(4H, m), 2.72-2.75(2H, t, J=6.5Hz), 3.75(3H, s), 4.00-4.10(4H, m), 6.87-6.93(3H, m), 7.46-7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, s), 10.70-10.90(1H, brs)。

【 0 4 2 7 】

実施例30

【 0 4 2 8 】

【化 7 6】



20

【 0 4 2 9 】

1 - { 3 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - プロポキシ - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 4 - オン二塩酸塩の製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 145 - 147

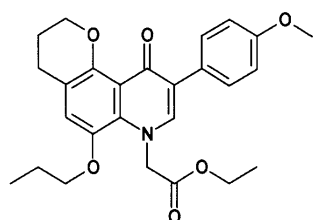
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.01-1.06(3H, t, J=7.4 Hz), 1.85-2.02(4H, m), 2.12-2.33(2H, m), 2.84-2.89(2H, t, J=6.3 Hz), 3.02-3.20(2H, m), 3.28-3.80(15H, m), 4.08-4.13(2H, t, J=6.8 Hz), 4.28-4.31(2H, t, J=4.6 Hz), 4.75-4.95(2H, m), 7.00-7.03(2H, d, J=8.9 Hz), 7.30(1H, s), 7.63-7.66(2H, d, J=8.9 Hz), 8.48(1H, s)。

【 0 4 3 0 】

実施例31

【 0 4 3 1 】

【化 7 7】



40

【 0 4 3 2 】

[3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサ - 10 - プロポキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル

50

の製造

3 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - プロボキシ - 1, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 4 - オン 600 mg (1.64 ミリモル) の DMF 溶液 (10 ml) に水素化ナトリウム (60% 油性) 80 mg (2.0 ミリモル) を加え、混合物を室温で 5 分間撹拌した。これにプロモ酢酸エチル 330 mg (2.0 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィー (NH シリカゲル、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 : 100) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、無色油状物の [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 10 - プロボキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 4 H, 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル 700 mg (収率 95%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.00-1.10(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.25-1.28(3H, t, $J=6.0$), 1.75-1.90(2H, m), 2.02-2.43(2H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.85(3H, s), 3.86-3.88(2H, m), 4.10-4.13(4H, m), 5.10(2H, s), 6.75(1H, s), 6.85-6.90(2H, d, $J=9.0$), 7.24(1H, s), 7.60-7.75(2H, d, $J=9.0$)。

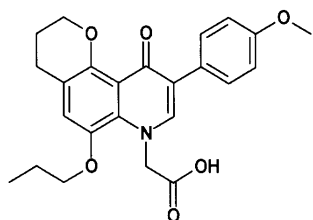
【0433】

実施例32

【0434】

【化78】

20



【0435】

[3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 10 - プロボキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 4 H, 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸の製造
[3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 10 - プロボキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 4 H, 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル 700 mg (1.55 ミリモル) のエタノール溶液 (30 ml) に、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加えて 2 時間加熱還流下撹拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下に濃縮した。濃縮物を氷冷下、残渣に水及び濃塩酸を加えて酸性とし、生成した不溶物を濾取し、乾燥して、黄色粉末の [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 10 - プロボキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 4 H, 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸 580 mg (収率 88%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.94-1.00(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.74-1.82(2H, m), 1.94-1.98(2H, m), 2.78-2.83(2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77(3H, s), 3.92-3.98(2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.21-4.25(2H, t, $J=4.8$ Hz), 5.35(2H, s), 6.96-7.00(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16(1H, s), 7.56-7.59(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.29(1H, s)。

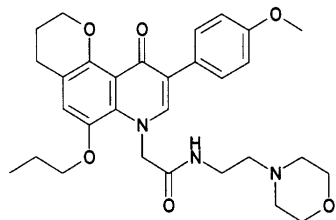
40

【0436】

実施例33

【0437】

【化 7 9】



【 0 4 3 8】

2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロボキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造

[3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロボキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - 酢酸 5 8 0 m g (1 . 3 9 ミリモル)、2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (H A T U) 7 9 0 m g (2 . 1 ミリモル) およびトリエチルアミン 5 m l の D M F 溶液 (1 0 m l) に 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン 2 1 7 m g (1 . 7 ミリモル) を加えて、室温で一夜攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を水で洗浄し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して淡褐色粉末の 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロボキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 1 1 5 m g (収率 1 6 %) を得た。

融点 2 0 1 - 2 0 3

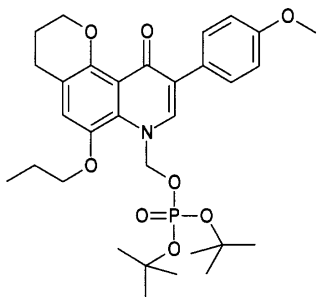
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.94-1.00(3H, t, J=7.5 Hz), 1.71-1.77(2H, m), 1.91-1.93(2H, m), 2.29-2.34(4H, m), 2.72-2.75(2H, t, J=6.2Hz), 3.15-3.19(2H, m), 3.25-3.30(2H, m), 3.33-3.54(4H, m), 3.76(3H, s), 3.85-3.90(2H, t, J=6.7Hz), 4.07-4.11(2H, m), 5.06(2H, s), 6.90-6.93(3H, m), 7.54-7.58(2H, m), 7.72(1H, s), 7.80-7.82(1H, m)。

【 0 4 3 9】

実施例 34

【 0 4 4 0】

【化 8 0】



【 0 4 4 1】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロボキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.06-1.12(3H, t, J=7.4 Hz), 1.36(18H, s), 1.88-1.96(2H, m), 2.01-2.10(2H, m), 3.82(3H, s), 3.98-4.03(2H, t, J=6.7 Hz), 4.28-4.32(2H, t, J=5

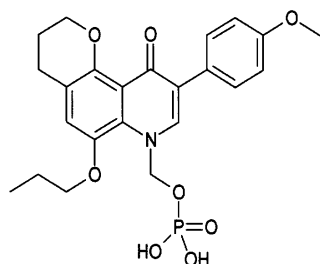
.1 Hz), 6.25-6.31(2H, d, J=12.2 Hz), 6.85-6.93(3H, m), 7.60-7.66(3H, m)。

【 0 4 4 2 】

実施例35

【 0 4 4 3 】

【 化 8 1 】



10

【 0 4 4 4 】

リン酸モノ - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロポキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.99-1.04(3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.95(4H, m), 2.72-2.75(2H, t, J=6.5Hz), 3.75(3H, s), 4.00-4.10(4H, m), 6.20-6.24(2H, d, J=10.3 Hz), 6.92-7.10(3H, m), 7.53-7.57(2H, m), 7.86(1H, s)。

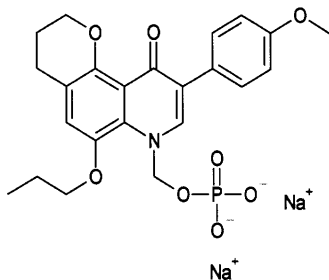
20

【 0 4 4 5 】

実施例36

【 0 4 4 6 】

【 化 8 2 】



30

【 0 4 4 7 】

リン酸モノ - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 0 - プロポキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H , 6 H - 5 - オキサ - 1 - アザ - フェナントレン - 1 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (D₂O) ppm : 0.91-0.97(3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.86(2H, m), 1.90-1.94(2H, m), 2.70-2.75(2H, t, J=6.4 Hz), 3.74(3H, s), 3.91-3.97(3H, t, J=6.8 Hz), 4.11-4.15(3H, t, J=4.8 Hz), 5.94-5.98(2H, d, J=8.8 Hz), 6.89-6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 7.03(1H, s), 7.37-7.41(2H, d, J=8.8 Hz), 7.97(1H, s)。

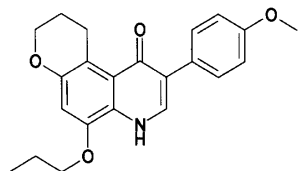
40

【 0 4 4 8 】

実施例37

【 0 4 4 9 】

【化 8 3】



【 0 4 5 0】

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 7 H - ピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 1 0 - オンの製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 7 1 - 1 7 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.03-1.10(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.84-2.02(4H, m), 3.52-3.58(2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81(3H, s), 4.02-4.07(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.16-4.19(2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.58(1H, s), 6.91-6.95(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.51-7.55(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.61-7.64 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 8.86-8.88(1H, d, $J=5.45$ Hz)。

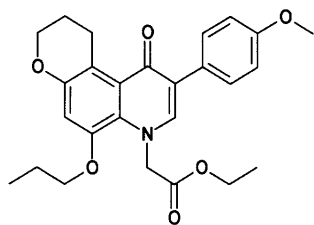
【 0 4 5 1】

実施例 38

【 0 4 5 2】

【化 8 4】

20



【 0 4 5 3】

[9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 0 - オキソ - 6 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 1 0 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イル] 酢酸エチルエステルの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 3 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.01-1.07(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.23-1.29(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.79-1.85(2H, m), 1.95-1.98(2H, m), 3.49-3.54(2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.83(3H, s), 3.91-3.96(2H, t, 6.8 Hz), 4.11-4.27(6H, m), 5.05(2H, s), 6.62(1H, s), 6.92-6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29(1H, s), 7.54-7.57(2H, d, $J=8.8$ Hz)。

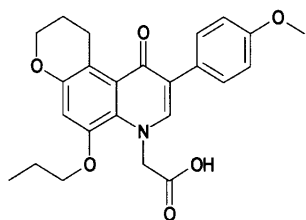
【 0 4 5 4】

実施例 39

【 0 4 5 5】

【化 8 5】

40



【 0 4 5 6】

[9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 0 - オキソ - 6 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 1 0 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イル] 酢酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

50

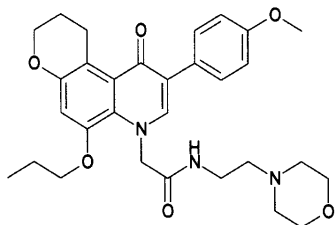
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.94-1.00(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.72-1.86(4H, m), 3.11-3.33(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90-3.95(2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.08-4.11(2H, m), 5.17(2H, s), 6.70(1H, s), 6.90-6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53-7.60(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.54(1H, s), 12.6-12.9(1H, brs)。

【 0 4 5 7 】

実施例40

【 0 4 5 8 】

【 化 8 6 】



10

【 0 4 5 9 】

2 - [9 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - オキソ - 6 - プロボキシ - 1 , 2 , 3 , 10 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 33 と同様にして、上記化合物を製造した。

20

融点 206 - 208

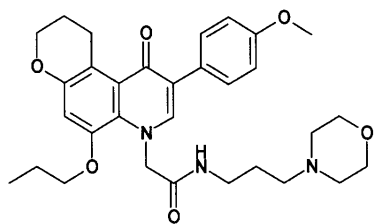
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.93-0.98(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66-1.90(4H, m), 3.00-3.20(4H, m), 3.50-3.62(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90-3.96(4H, m), 4.04-4.12(2H, m), 5.07(2H, s), 6.70(1H, s), 6.91-6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56-7.59(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77(1H, s), 8.10-8.25(1H, m)。

【 0 4 6 0 】

実施例41

【 0 4 6 1 】

【 化 8 7 】



30

【 0 4 6 2 】

2 - [9 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - オキソ - 6 - プロボキシ - 1 , 2 , 3 , 10 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イル] - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) アセトアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 33 と同様にして、上記化合物を製造した。

40

融点 185 - 187

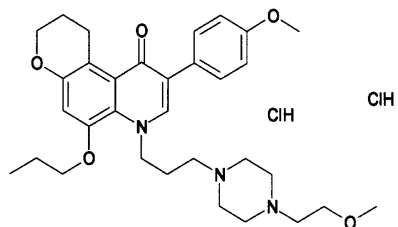
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.94-1.00(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.66-1.96(6H, m), 2.90-3.21(6H, m), 3.25-3.43(4H, m), 3.56-3.66(2H, t, $J=11.9$ Hz), 3.77(3H, s), 3.85-4.04(4H, m), 4.05-4.18(2H, m), 5.09(2H, s), 6.71(1H, s), 6.92-6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57-7.61(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79(1H, s), 8.09-8.14(1H, t, $J=5.5$ Hz)。

【 0 4 6 3 】

実施例42

【 0 4 6 4 】

【化 8 8】



【 0 4 6 5】

7 - { 3 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 7 H - ピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 10 - オン二塩酸塩 の製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 180 - 182

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 1.00-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.83-1.91(4H, m), 2.00-2.20(2H, m), 3.00-4.50(20H, m), 4.50-4.70(2H, m), 6.77(1H, s), 6.90-6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60-7.65(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94(1H, s)。

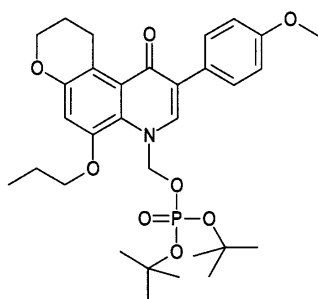
【 0 4 6 6】

実施例 43

【 0 4 6 7】

20

【化 8 9】



30

【 0 4 6 8】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 9 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - オキソ - 6 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 10 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 23 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.07-1.13(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.35(18H, s), 1.89-1.98(4H, m), 3.46-3.51(2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.82(3H, s), 4.01-4.06(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.16-4.21(2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.25-6.30(2H, d, $J=12.3$ Hz), 6.70(1H, s), 6.91-6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55-7.59(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68(1H, s)。

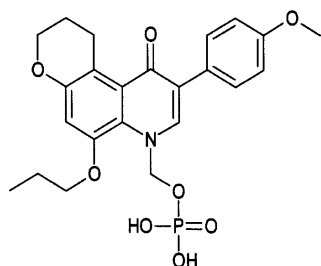
【 0 4 6 9】

40

実施例 44

【 0 4 7 0】

【化 9 0】



【 0 4 7 1】

10

リン酸モノ - [9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 0 - オキソ - 6 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 1 0 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.03-1.10(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.84-2.02(4H, m), 3.52-3.58(2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81(3H, s), 4.02-4.07(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.16-4.19(2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.15-6.19(2H, d, $J=10.8$ Hz), 6.80(1H, s), 6.94-6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.52-7.56(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.69-7.72 (1H, d, $J=6.2$ Hz)。

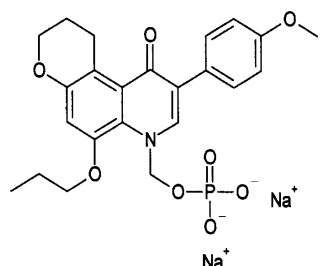
【 0 4 7 2】

実施例 45

20

【 0 4 7 3】

【化 9 1】



30

【 0 4 7 4】

リン酸モノ - [9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 0 - オキソ - 6 - プロポキシ - 1 , 2 , 3 , 1 0 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - f] キノリン - 7 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.94-0.99(2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.88(2H, m), 3.21-3.23(2H, m), 3.78(3H, s), 3.99-4.05(2H, m), 4.13-4.15(2H, m), 6.04-6.14(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.78(1H, s), 6.96-6.99(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39-7.45(2H, m), 8.08(1H, s)。

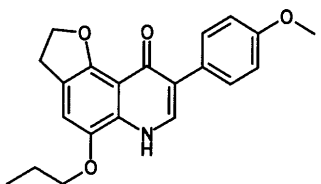
【 0 4 7 5】

実施例 46

40

【 0 4 7 6】

【化 9 2】



【 0 4 7 7】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 ,

50

3 - f] キノリン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (酢酸エチル)

融点 218 - 220

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.83 (2H, m), 3.13 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 10.99 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$)。

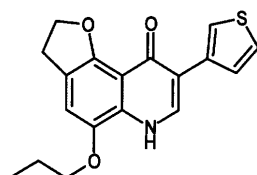
【0478】

実施例47

10

【0479】

【化93】



【0480】

5 - プロボキシ - 8 - チオフェン - 3 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 9 - オンの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (エタノール)

融点 275 - 277

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.72-1.84 (2H, m), 3.14 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.55 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 8.16-8.17 (1H, m), 11.10 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$)。

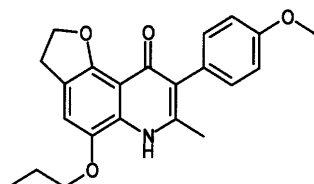
【0481】

実施例48

【0482】

30

【化94】



【0483】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチル - 5 - プロボキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 9 - オンの製造

40

適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 216 - 218

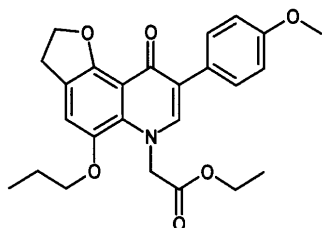
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.76-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.50 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 10.19 (1H, brs)。

【0484】

実施例49

【0485】

【化 9 5】



【 0 4 8 6 】

[8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イル] 酢酸エチルエステルの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 3 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.75 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

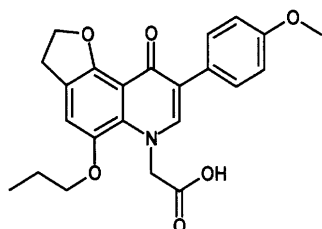
【 0 4 8 7 】

実施例 50

【 0 4 8 8 】

【化 9 6】

20



【 0 4 8 9 】

[8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イル] 酢酸の製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.75 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

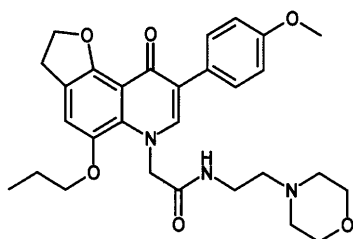
【 0 4 9 0 】

実施例 51

【 0 4 9 1 】

【化 9 7】

40



【 0 4 9 2 】

2 - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造 50

適当な出発原料を用い、実施例 33 と同様にして、上記化合物を製造した。

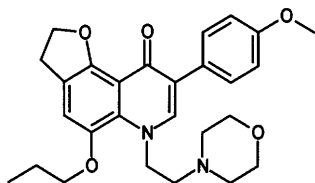
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.67-1.76 (2H, m), 2.28-2.33 (6H, m), 3.08-3.17 (4H, m), 3.47-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$)。

【 0 4 9 3 】

実施例52

【 0 4 9 4 】

【化 9 8】



10

【 0 4 9 5 】

8 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 5 - プロポキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 9 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.74-1.82 (2H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.42-3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.50-4.61 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, s)。

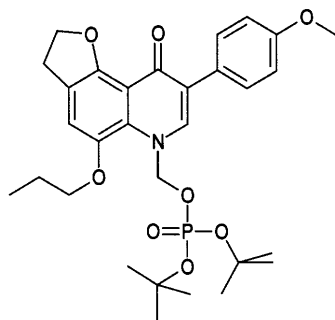
20

【 0 4 9 6 】

実施例53

【 0 4 9 7 】

【化 9 9】



30

【 0 4 9 8 】

リン酸ジ - tert - ブチル エステル 8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキシ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イルメチル エステルの製造

40

適当な出発原料を用い、実施例 23 と同様にして、上記化合物を製造した。

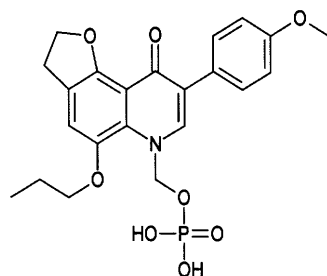
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.06-1.12 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.85-1.97 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.73-4.80 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.28-6.34 (2H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 6.88-6.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.63-7.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s)。

【 0 4 9 9 】

実施例54

【 0 5 0 0 】

【化 1 0 0】



【 0 5 0 1】

10

リン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 1.00-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.79-1.90(2H, m), 3.15-3.22(2H, m), 4.00-4.06(2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.53-4.62(2H, m), 6.21-6.25(2H, d, $J=10.6$ Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.36(1H, s), 7.56-7.59(2H, m), 7.90(1H, s)。

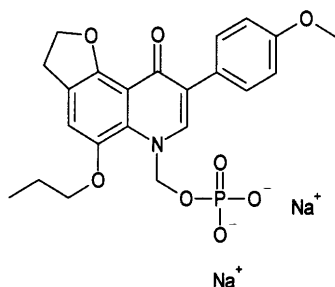
【 0 5 0 2】

実施例 55

【 0 5 0 3】

【化 1 0 1】

20



【 0 5 0 4】

30

リン酸モノ - [8 - (4 - メトキシフェニル) - 9 - オキソ - 5 - プロポキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [2 , 3 - f] キノリン - 6 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.92-0.97(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.76-1.84(2H, m), 3.12-3.19(2H, t, $J=8.9$ Hz), 3.75(3H, s), 3.93-3.99(2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.56-4.59(2H, m), 5.95-5.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.90-6.94(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27(1H, s), 7.39-7.43(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01(1H, s)。

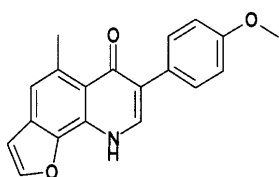
【 0 5 0 5】

実施例 56

【 0 5 0 6】

40

【化 1 0 2】



【 0 5 0 7】

7 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 9 H - フロ [3 , 2 - h] キノリン - 6 - オンの製造

50

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル)

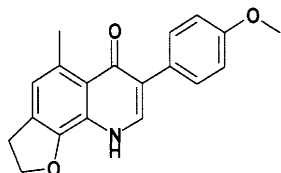
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.84(3H, s), 3.76(3H, s), 6.89-7.02(3H, m), 7.22(1H, s), 7.52-7.58(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77(1H, s), 8.21(1H, s), 12.06(1H, brs)。

【 0 5 0 8 】

実施例 57

【 0 5 0 9 】

【 化 1 0 3 】



10

【 0 5 1 0 】

7 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 H - フロ [3 , 2 - h] キノリン - 6 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末

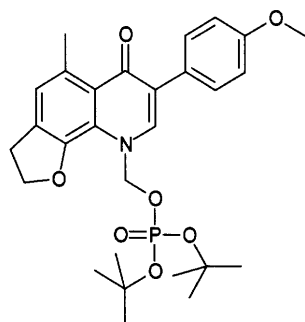
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.73(3H, s), 3.26-3.33(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.75(3H, s), 4.69-4.76(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.87-6.93(3H, m), 7.50-7.53(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.64(1H, s), 11.30(1H, brs)。

【 0 5 1 1 】

実施例 58

【 0 5 1 2 】

【 化 1 0 4 】



30

【 0 5 1 3 】

リン酸 ジ - t e r t - ブチル エステル 7 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - h] キノリン - 9 - イルメチル エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.39(18H, s), 2.86(3H, s), 3.26-3.33(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.83(3H, s), 4.66-4.73(2H, t, $J=8.9$ Hz), 6.21-6.26(2H, d, $J=11.3$ Hz), 6.92-6.99(3H, m), 7.52-7.56(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.66(1H, s)。

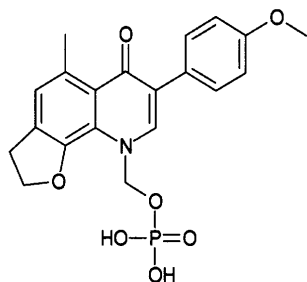
【 0 5 1 4 】

実施例 59

【 0 5 1 5 】

40

【化 1 0 5】



【 0 5 1 6】

10

リン酸モノ - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - h] キノリン - 9 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.75(3H, s), 3.26-3.33(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.75(3H, s), 4.69-4.76(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.15-6.19(2H, d, $J=10.8$ Hz), 6.90-6.97(3H, m), 7.52-7.58(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.64(1H, s)。

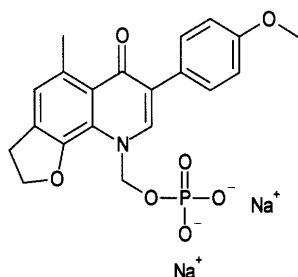
【 0 5 1 7】

実施例 60

【 0 5 1 8】

【化 1 0 6】

20



【 0 5 1 9】

30

リン酸モノ - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - h] キノリン - 9 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 2.57(3H, s), 3.06-3.13(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.72(3H, s), 4.50-4.58(2H, m), 5.84-5.88(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84-6.87(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93(1H, s), 7.27-7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75(1H, s)。

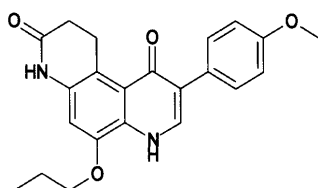
【 0 5 2 0】

実施例 61

【 0 5 2 1】

【化 1 0 7】

40



【 0 5 2 2】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロポキシ - 4 , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [4 , 7] フェナントロリン - 1 , 8 - ジオンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

50

黄色粉末 (酢酸エチル-メタノール)

融点 132 - 133

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.03-1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.70-3.80 (5H, m), 4.04-4.09 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53-7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72-7.75 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 9.94 (1H, s), 11.02-11.25 (1H, m)。

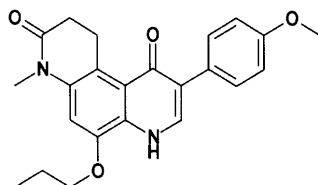
【0523】

実施例62

【0524】

【化108】

10



【0525】

2-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-5-プロポキシ-4,7,9,10-テトラヒドロ-[4,7]フェナントロリン-1,8-ジオンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

20

黄色粉末

融点 89 - 91

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.03-1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.82-2.00 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.65-3.95 (5H, m), 4.17-4.22 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.90-6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 11.14 (1H, brs)。

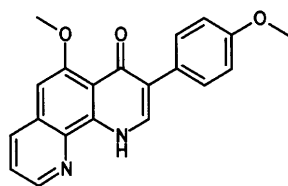
【0526】

実施例63

【0527】

【化109】

30



【0528】

5-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-[1,10]フェナントロリン-4-オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

40

黄色粉末 (エタノール)

融点 118 - 120

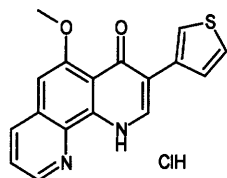
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 12.23 (1H, brs)。

【0529】

実施例64

【0530】

【化 1 1 0】



【 0 5 3 1】

5 - メトキシ - 3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - [1 , 1 0] フェナントロリン - 4 - オン塩酸塩の製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (エタノール)

融点 1 4 3 - 1 4 5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.33 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.81-8.83 (1H, m)。

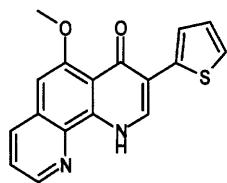
【 0 5 3 2】

実施例65

【 0 5 3 3】

【化 1 1 1】

20



【 0 5 3 4】

5 - メトキシ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - [1 , 1 0] フェナントロリン - 4 - オンの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (エタノール)

融点 2 6 5 - 2 6 7

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 3.94 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.61-7.71 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.47 (1H, s), 8.80-8.83 (1H, m), 12.60 (1H, brs)。

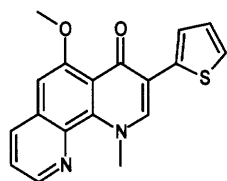
【 0 5 3 5】

実施例66

【 0 5 3 6】

【化 1 1 2】

40



【 0 5 3 7】

5 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - [1 , 1 0] フェナントロリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

褐色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

50

融点 216 - 218

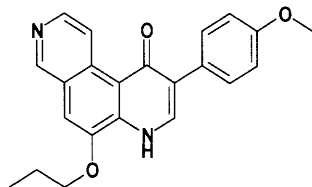
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 3.90 (3H, s), 4.54 (3H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, m)。

【0538】

実施例67

【0539】

【化113】



10

【0540】

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - プロポキシ - 7H - [3, 7]フェナントロリン - 10 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 250 - 251

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.14-1.19 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.98-7.02 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 9.97-9.99 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)。

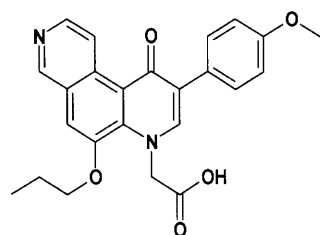
20

【0541】

実施例68

【0542】

【化114】



30

【0543】

[9 - (4 - メトキシフェニル) - 10 - オキソ - 6 - プロポキシ - 10H - [3, 7]フェナントロリン - 7 - イル]酢酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例32と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.14-1.19 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)。

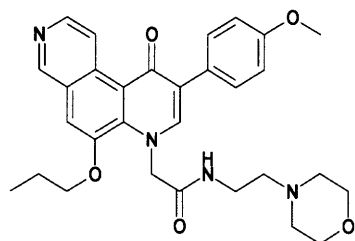
40

【0544】

実施例69

【0545】

【化 1 1 5】



【 0 5 4 6】

2 - [9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 0 - オキソ - 6 - プロボキシ - 1 0 H - [3 , 7] フェナントリン - 7 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 8 9 - 1 9 2

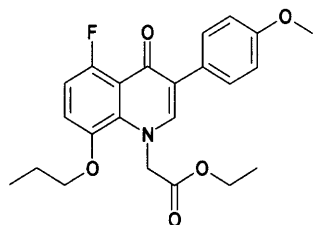
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.00-1.06(3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-1.91(2H, m), 2.82-3.12(8H, m), 3.60-3.80(4H, m), 3.81(3H, s), 4.14-4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 5.32(2H, s), 7.00-7.03(2H, d, J=7.8 Hz), 7.69-7.72(2H, d, J=7.8 Hz), 7.78(1H, s), 8.11(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.51-8.53(1H, d, J=6.1 Hz) 9.19(1H, s), 9.99-10.0(1H, d, J=6.1 Hz)。

【 0 5 4 7】

実施例70

【 0 5 4 8】

【化 1 1 6】



【 0 5 4 9】

[5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸エチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

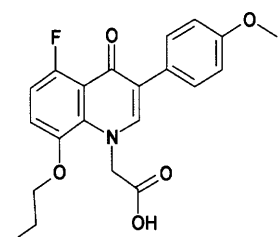
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.96-1.02(3H, t, J=7.4 Hz), 1.18-1.24(3H, t, J=7.1 Hz), 1.69-1.80(2H, m), 3.78(3H, s), 3.94-4.00(2H, t, J=6.7 Hz), 4.12-4.21(2H, q, J=7.1 Hz), 5.32(2H, s), 6.94-7.04(3H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.58-7.62(2H, d, J=8.7 Hz), 8.02(1H, s)。

【 0 5 5 0】

実施例71

【 0 5 5 1】

【化 1 1 7】



【 0 5 5 2】

10

20

30

40

50

【 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル 】酢酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.97-1.03(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.72-1.87(2H, m), 3.82(3H, s), 3.95-4.00(2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.24(2H, s), 6.94-7.03(3H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.59-7.62(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.02(1H, s), 12.5-13.3(1H, br)。

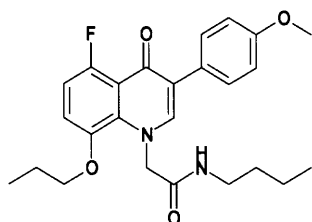
【 0 5 5 3 】

実施例 72

【 0 5 5 4 】

【 化 1 1 8 】

10



【 0 5 5 5 】

N - プチル - 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル) アセトアミドの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.81-0.87(3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.91-0.98(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.19-1.45(4H, m), 1.70-1.80(2H, m), 3.02-3.09(2H, q, $J=6.3$ Hz), 3.76(3H, s), 3.90-3.95(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.13(2H, s), 6.90-6.98(3H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.56-7.60(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90(1H, s), 7.97-8.01(1H, t, $J=5.5$ Hz)。

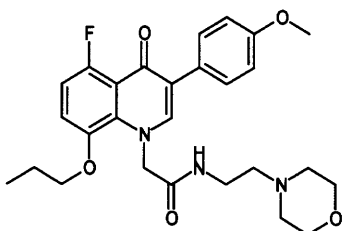
【 0 5 5 6 】

実施例 73

【 0 5 5 7 】

【 化 1 1 9 】

30



【 0 5 5 8 】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造

40

【 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル 】酢酸 800 mg (2 . 07 ミリモル) の DMF 溶液 (2 ml) に氷冷下、4 - (2 - アミノエチル) モルホリン 273 mg の DMF 溶液 (1 ml)、トリエチルアミン 506 mg (5 . 0 ミリモル)、ジエチルホスホシアニデート (DEPC) 405 mg (2 . 48 ミリモル) および DMF 1 ml の順に加えて室温で 23 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 15 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して白色粉末の 2 - [5 - フルオロ - 3 -

50

(4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 789 mg (収率 77%) を得た。

融点 139 - 141

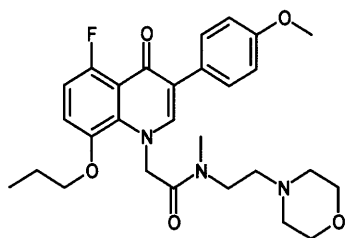
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.30-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5Hz), 3.49-3.53 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.8Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.90-7.95 (2H, m)。

【0559】

実施例74

【0560】

【化120】



【0561】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 580 mg (1.16ミリモル) の DMF 溶液 (2 ml) に水素化ナトリウム (60%油性) 61 mg (1.4ミリモル) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。これにより化メチル 230 mg (1.62ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 15 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して白色粉末の 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 440 mg (収率 74%) を得た。

融点 218 - 220

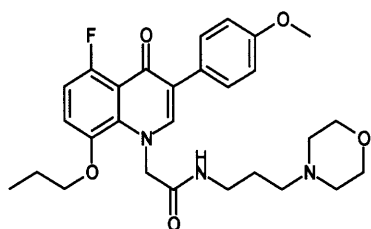
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 2.33-2.38 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.85 (1H, s), 2.99 (2H, s), 3.37 (2H, t, J=6.8Hz), 3.44-3.48 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7Hz), 5.43 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s)。

【0562】

実施例75

【0563】

【化121】



10

20

30

40

50

【 0 5 6 4 】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) アセトアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 1 1 7 - 1 1 9

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.57 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.21-2.29 (6H, m), 3.09 (2H, q, J=5.8Hz), 3.49-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.8Hz), 5.12 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, t, J=5.4Hz)。

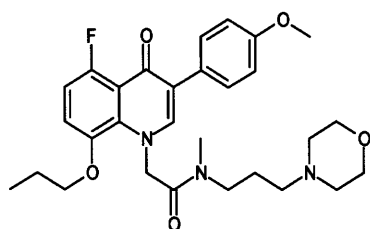
10

【 0 5 6 5 】

実施例 76

【 0 5 6 6 】

【 化 1 2 2 】



20

【 0 5 6 7 】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - メチル - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) アセトアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 7 4 と同様に、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 1 6 6 - 1 6 8

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.92-0.98 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.21-2.36 (6H, m), 2.82 (1H, s), 2.98 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.8Hz), 5.43-5.45 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, s)。

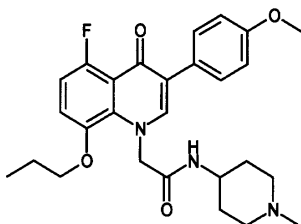
30

【 0 5 6 8 】

実施例 77

【 0 5 6 9 】

【 化 1 2 3 】



40

【 0 5 7 0 】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

50

融点 201 - 203

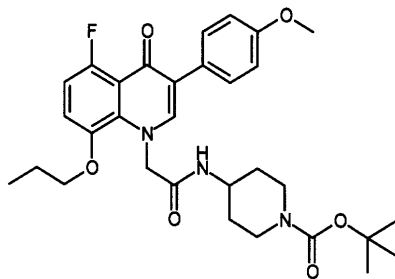
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.67-1.84 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.7Hz), 5.14 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=4.4Hz, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.3Hz)。

【0571】

実施例78

【0572】

【化124】



10

【0573】

4 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - アセチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例73と同様にして、上記化合物を製造した。

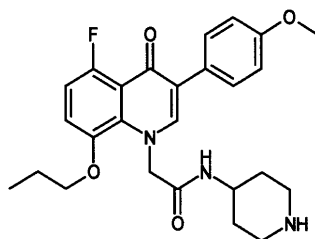
¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.38 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.88-4.13 (5H, m), 4.94 (2H, s), 6.55 (1H, brs), 6.77-6.92 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz)。

【0574】

実施例79

【0575】

【化125】



30

【0576】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - ピペリジン - 4 - イルアセトアミドの製造

40

4 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - アセチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 820 mg (1.44 ミリモル) のエタノール溶液 (12 ml) に、4N-塩化水素酢酸エチル溶液 25 ml を加えて室温で 28 時間攪拌した。得られる混合物を減圧下に濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 8 とし、酢酸エチルで洗浄した。水層に 2 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 11 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して、白色粉末の 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - ピペリジン - 4 - イルアセトアミド 185 mg (収率 27%) を得た。

50

融点 226 - 228

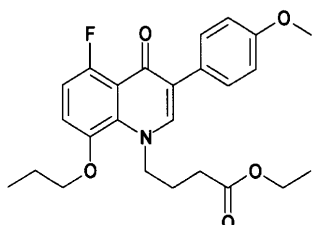
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.33 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.7Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=7.5Hz)。

【0577】

実施例80

【0578】

【化126】



10

【0579】

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酪酸 エチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例31と同様にして、上記化合物を製造した。

20

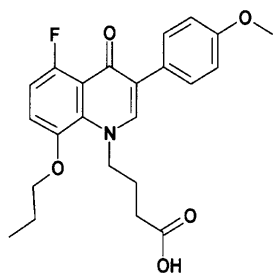
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm :1.00-1.06(3H, t, J=7.4 Hz), 1.06-1.12(3H, t, J=7.13), 1.80-2.02(4H, m), 2.24-2.30(2H, t, J=7.4 Hz), 3.77(3H, s), 3.92-4.00(2H, q, J=7.1 Hz), 4.03-4.09(2H, t, J=6.6 Hz), 4.54-4.60(2H, t, J=6.87 Hz), 6.93-7.04(3H, m), 7.24-7.29(1H, m), 7.60-7.63(2H, d, J=8.6 Hz), 7.97(1H, s)。

【0580】

実施例81

【0581】

【化127】



30

【0582】

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酪酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例32と同様にして、上記化合物を製造した。

40

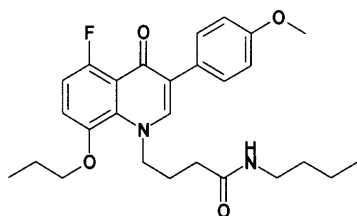
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm :1.00-1.06(3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-2.00(4H, m), 2.16-2.22(2H, t, J=7.4 Hz), 3.78(3H, s), 4.04-4.09(2H, t, J=6.6 Hz), 4.54-4.60(2H, t, J=7.0 Hz), 6.93-7.04(3H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.60-7.64(2H, d, J=8.8 Hz), 7.97(1H, s), 11.80-12.20(1H, br)。

【0583】

実施例82

【0584】

【化 1 2 8】



【 0 5 8 5】

N - プチル - 4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プ
ロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プチルアミドの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm : 0.78-0.84(3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.99-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.10-1.42(4H, m), 1.75-2.01(6H, m), 2.92-2.97(2H, m), 3.77(3H, s), 4.03-4.08(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.53-4.58(2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.92-7.03(3H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.60-7.63(2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.70-7.75(1H, m), 7.93(1H, s)。

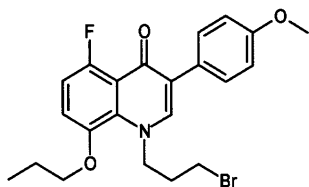
【 0 5 8 6】

実施例 83

【 0 5 8 7】

20

【化 1 2 9】



【 0 5 8 8】

1 - (3 - プロモ - プロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プ
ロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 と同様にして、上記化合物を製造した。

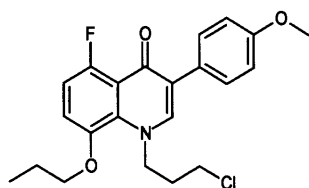
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.05-1.12 (3H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.69 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.85-7.03 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m)。

【 0 5 8 9】

実施例 84

【 0 5 9 0】

【化 1 3 0】



40

【 0 5 9 1】

1 - (3 - クロロ - プロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プ
ロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.05-1.13 (3H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.70 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.8 50

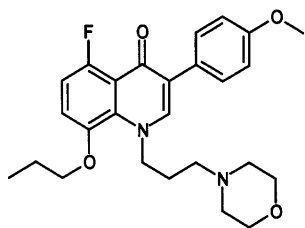
6-7.02 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m)。

【 0 5 9 2 】

実施例85

【 0 5 9 3 】

【 化 1 3 1 】



10

【 0 5 9 4 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 130 - 132

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.73-1.87 (4H, m), 2.07-2.20 (6H, m), 3.36-3.39 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5Hz), 4.56 (2H, t, J=6.3Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7Hz), 7.98 (1H, s)。

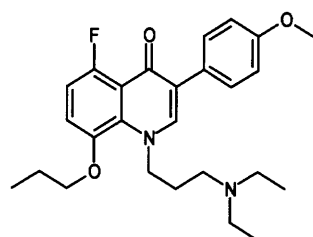
20

【 0 5 9 5 】

実施例86

【 0 5 9 6 】

【 化 1 3 2 】



30

【 0 5 9 7 】

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (ジエチルエーテル)

融点 80 - 82

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.81 (6H, t, J=7.0Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75-1.87 (4H, m), 2.22-2.38 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 4.54 (2H, t, J=6.7Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s)。

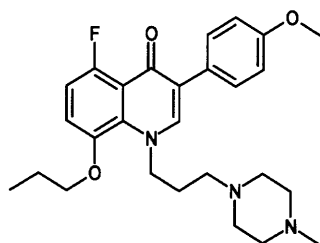
40

【 0 5 9 8 】

実施例87

【 0 5 9 9 】

【化 1 3 3】



【 0 6 0 0】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 152 - 154

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.04-2.14 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.55 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, s)。

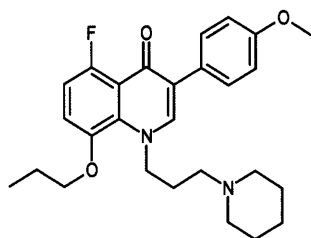
【 0 6 0 1】

実施例 88

20

【 0 6 0 2】

【化 1 3 4】



【 0 6 0 3】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 132 - 134

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.40 (6H, m), 1.73-1.84 (4H, m), 2.02-2.10 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.89-7.00 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, s)。

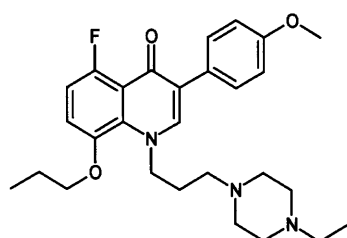
【 0 6 0 4】

実施例 89

40

【 0 6 0 5】

【化 1 3 5】



50

【 0 6 0 6 】

1 - [3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 1 4 7 - 1 4 9

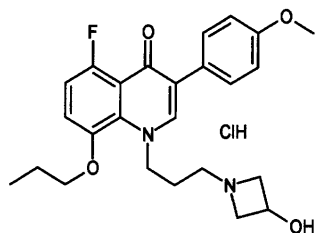
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 0.80-1.00 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (12H, m), 3.75 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.98 (1H, s)。

【 0 6 0 7 】

実施例 90

【 0 6 0 8 】

【 化 1 3 6 】



【 0 6 0 9 】

5 - フルオロ - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) プロピル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン塩酸塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (酢酸エチル)

融点 1 8 3 - 1 8 5

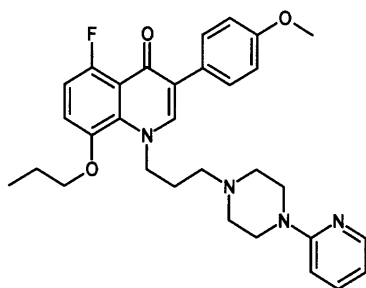
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.79-1.94 (4H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.68-3.83 (5H, m), 4.05 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.19-4.43 (3H, m), 4.54-4.60 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.92-7.04 (3H, m), 7.27 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 10.30 (1H, brs)。

【 0 6 1 0 】

実施例 91

【 0 6 1 1 】

【 化 1 3 7 】



【 0 6 1 2 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 - [3 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

融点 1 2 3 - 1 2 5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.79-1.89 (4H, m), 2.14-2.27 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$)

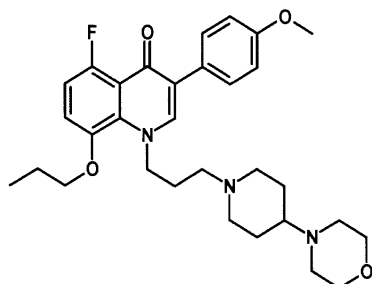
), 6.58 (1H, dd, J=5.0Hz, 6.9Hz), 6.69 (1H, d, J=8.6Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.4Hz, 9.0Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.02-8.06 (2H, m)。

【 0 6 1 3 】

実施例92

【 0 6 1 4 】

【 化 1 3 8 】



10

【 0 6 1 5 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (4 - モルホリン - 4 - イル
ピペリジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造
適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末 (酢酸エチル)

20

融点 168 - 170

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.68-1.86 (6H, m), 1.90-2.11 (3H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.48-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.5Hz), 4.56 (2H, t, J=5.9Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, s)。

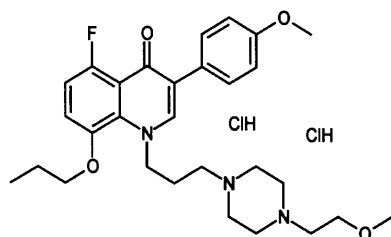
【 0 6 1 6 】

実施例93

【 0 6 1 7 】

【 化 1 3 9 】

30



【 0 6 1 8 】

5 - フルオロ - 1 - { 3 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン二塩
酸塩の製造

40

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡ベージュ色粉末 (酢酸エチル)

融点 184 - 186

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.60-3.65 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.7Hz), 4.60 (2H, t, J=6.3Hz), 6.91-7.04 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, s)。

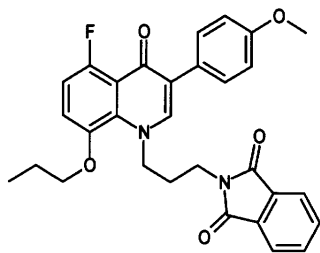
【 0 6 1 9 】

実施例94

50

【 0 6 2 0 】

【 化 1 4 0 】



10

【 0 6 2 1 】

2 - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 5 . 0 g (1 5 . 2 ミリモル) の D M F 溶液 (2 5 m l) に水素化ナトリウム (6 0 % 油性) 8 0 0 m g (1 8 . 3 ミリモル) を加え、混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。この混合物に N - プロモプロピルフルタルイミド 4 . 4 8 g (1 6 . 7 ミリモル) を加えて室温で 3 0 分、5 0 で 5 時間撹拌した。氷冷後、反応液に水 2 0 m l と酢酸エチルを加え、2 時間撹拌した。生成した不溶物を濾取し、水洗後、乾燥して淡黄色粉末の 2 - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } - イソインドール - 1, 3 - ジオン 4 . 6 3 g (収率 5 9 %) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.4Hz), 3.62 (2H, t, J=6.6Hz), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7Hz), 4.61 (2H, t, J=7.5Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.86 (4H, m), 8.06 (1H, s)。

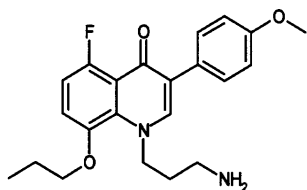
【 0 6 2 2 】

実施例 95

【 0 6 2 3 】

【 化 1 4 1 】

30



【 0 6 2 4 】

1 - (3 - アミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

2 - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } - イソインドール - 1, 3 - ジオン 2 . 0 g (3 . 8 8 ミリモル) のエタノール溶液 (6 0 m l) に抱水ヒドラジン 0 . 6 2 m l (1 2 . 8 ミリモル) を加えて 4 時間加熱還流下撹拌した。得られる混合物を減圧下に濃縮し、残渣に 5 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して、黄色油状物の 1 - (3 - アミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1 . 4 g (収率 9 4 %) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.09 (3H, t, J=7.3Hz), 1.23 (2H, brs), 1.84-1.95 (4H, m), 2 . 69 (2H, t, J=6.8Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7Hz), 4.61 (2H, t, J=6.9Hz)

50

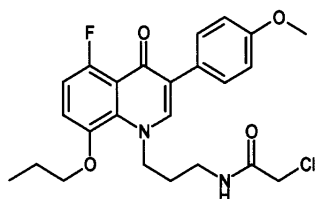
, 6.83-7.02 (4H, m), 7.59-7.65 (3H, m)。

【 0 6 2 5 】

実施例96

【 0 6 2 6 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 6 2 7 】

2 - クロロ - N - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } アセトアミドの製造

1 - (3 - アミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 6 4 5 m g (1 . 6 7 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (6 m l) を氷冷し、トリエチルアミン 2 5 3 m g (2 . 5 ミリモル) および塩化クロロアセチル 2 0 7 m g (1 . 8 3 ミリモル) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 4 : 1 2 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して、白色粉末の 2 - クロロ - N - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } アセトアミド 3 7 2 m g (収率 4 8 %) を得た。

20

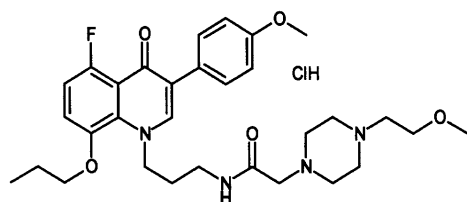
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.86-2.09 (4H, m), 3.33 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.56 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.66 (1H, brs), 6.86-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

【 0 6 2 8 】

実施例97

【 0 6 2 9 】

【 化 1 4 3 】



30

【 0 6 3 0 】

N - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピル } - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド塩酸塩の製造

40

2 - クロロ - N - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピル } アセトアミド 3 7 0 m g (0 . 8 ミリモル) をアセトニトリル 1 2 m l に懸濁し、1 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン 1 3 8 m g (0 . 9 6 ミリモル)、トリエチルアミン 1 6 2 m g (1 . 6 ミリモル) およびアセトニトリル 2 m l を加えて 7 0 - 8 0 で 6 時間撹拌した。得られる混合物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄した。洗浄物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 3 0 : 1 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル 5 m l に溶解し、4 N - 塩化水素酢酸エチル溶

50

液 0.19 ml を加えて攪拌後、減圧下に濃縮乾固して、淡黄色無定形固体の N - { 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピル } - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド塩酸塩 200 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.78-1.89 (4H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 2.96-3.20 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.98-4.04 (2H, m), 4.56 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.91-7.02 (3H, m), 7.24 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, brs)。

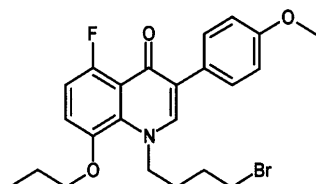
【 0 6 3 1 】

実施例98

10

【 0 6 3 2 】

【 化 1 4 4 】



【 0 6 3 3 】

1 - (4 - プロモブチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 20

適当な出発原料を用い、実施例 17 と同様にして、上記化合物を製造した。

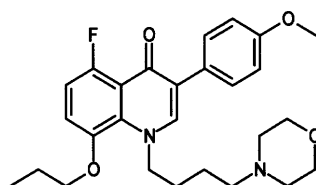
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.06-1.13 (3H, m), 1.70-2.00 (6H, m), 3.39 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.86-7.03 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, m)。

【 0 6 3 4 】

実施例99

【 0 6 3 5 】

【 化 1 4 5 】



30

【 0 6 3 6 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - モルホリン - 4 - イルブチル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル - n - ヘキサン)

40

融点 118 - 120

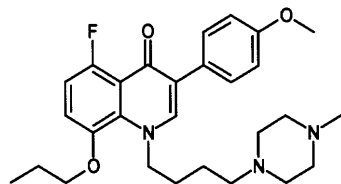
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27-1.35 (2H, m), 1.62-1.82 (4H, m), 2.13-2.19 (6H, m), 3.44-3.47 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.89-6.99 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, s)。

【 0 6 3 7 】

実施例100

【 0 6 3 8 】

【化 1 4 6】



【 0 6 3 9】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブチル] - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 18 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27-1.32 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.79 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.11-2.21 (10H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, s)。

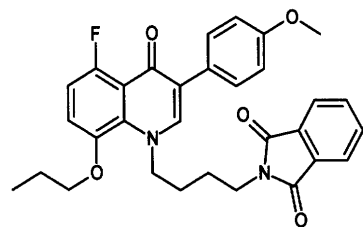
【 0 6 4 0】

実施例 101

【 0 6 4 1】

【化 1 4 7】

20



【 0 6 4 2】

2 - { 4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - ブチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 9 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.50-1.80 (6H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.88-6.95 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.80-7.90 (4H, m), 8.01 (1H, s)。

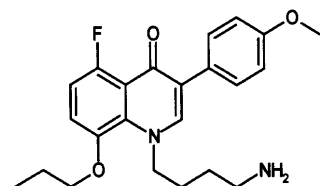
【 0 6 4 3】

実施例 102

【 0 6 4 4】

【化 1 4 8】

40



【 0 6 4 5】

1 - (4 - アミノブチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 9 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.36-1.60 (4H, m), 1.75-1.95 (4H, m)

50

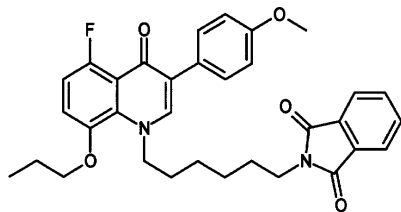
, 2.69 (2H, t, J=6.9Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.6Hz), 4.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz)。

【 0 6 4 6 】

実施例103

【 0 6 4 7 】

【 化 1 4 9 】



10

【 0 6 4 8 】

2 - { 6 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] ヘキシル } - イソインドール - 1,3 - ジオンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 9 4 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.08 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.77 (8H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.9Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5Hz), 4.46 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.83-7.04 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.68-7.83 (4H, m)。

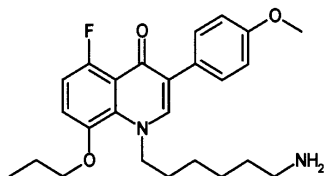
【 0 6 4 9 】

20

実施例104

【 0 6 5 0 】

【 化 1 5 0 】



【 0 6 5 1 】

30

1 - (6 - アミノヘキシル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 9 5 と同様に、上記化合物を製造した。

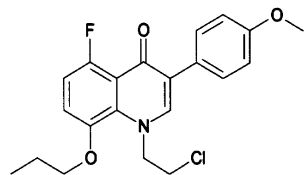
¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.10 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.80 (10H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.6Hz), 4.47 (2H, t, J=7.5Hz), 6.88-7.03 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz)。

【 0 6 5 2 】

実施例105

【 0 6 5 3 】

【 化 1 5 1 】



40

【 0 6 5 4 】

1 - (2 - クロロエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.07-1.13(3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-2.01(2H, m), 3.83(3H, s),

50

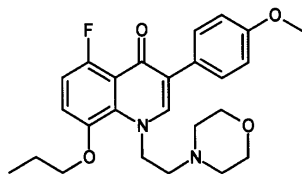
3.84-3.89(2H, t, J=6.3 Hz), 4.00-4.05(2H, t, J=6.7 Hz), 4.74-4.79(2H, t, J=6.3 Hz), 6.89-7.04(4H, m), 7.54(1H, s), 7.59-7.62(2H, d, J=8.8 Hz)。

【 0 6 5 5 】

実施例106

【 0 6 5 6 】

【 化 1 5 2 】



10

【 0 6 5 7 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1.0 g (3.05 ミリモル) の N - メチルピロリドン (NMP) 溶液 (5 m l) に、炭酸カリウム 2.1 g (15.2 ミリモル) 及び 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 1.36 g (7.31 ミリモル) を加え、50 - 60 で 45 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 130 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して白色粉末の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1.01 g (収率 75%) を得た。

20

融点 206 - 208

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=5.6Hz), 3.43-3.47 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5Hz), 4.66 (2H, t, J=5.7Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, s)。

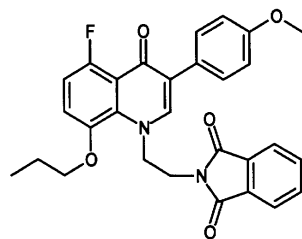
30

【 0 6 5 8 】

実施例107

【 0 6 5 9 】

【 化 1 5 3 】



40

【 0 6 6 0 】

2 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } イソインドール - 1,3 - ジオンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 94 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.11 (3H, t, J=7.3Hz), 1.85-2.01 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.12 (4H, m), 4.84 (2H, t, J=5.6Hz), 6.84-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 7.68-7.79 (5H, m)。

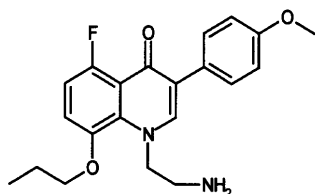
【 0 6 6 1 】

実施例108

50

【 0 6 6 2 】

【 化 1 5 4 】



【 0 6 6 3 】

1 - (2 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 9 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

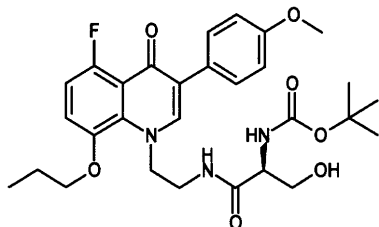
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.36 (2H, brs), 1.84-1.95 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.84-7.02 (4H, m), 7.60-7.64 (3H, m)。

【 0 6 6 4 】

実施例109

【 0 6 6 5 】

【 化 1 5 5 】



【 0 6 6 6 】

((S) - 1 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルカルバモイル } - 2 - ヒドロキシエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造 30

1 - (2 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 3 0 0 m g (0 . 8 1 ミリモル) の D M F 溶液 (1 m l) に氷冷下、N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリン 1 7 4 m g (0 . 8 5 ミリモル) の D M F 溶液 (0 . 5 m l)、トリエチルアミン 1 9 8 m g (1 . 9 6 ミリモル)、ジエチルホスホシアニデート (D E P C) 1 7 6 m g (0 . 9 7 ミリモル) および D M F 0 . 5 m l の順に加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。洗浄物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 4 0 : 1 3 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固し、白色無定形固体の ((S) - 1 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルカルバモイル } - 2 - ヒドロキシエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 3 3 8 m g (収率 7 5 %) を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.34 (1H, brs), 4.64 (2H, brs), 5.87 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 11.7Hz), 6.73 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 8.26 (1H, brs)。

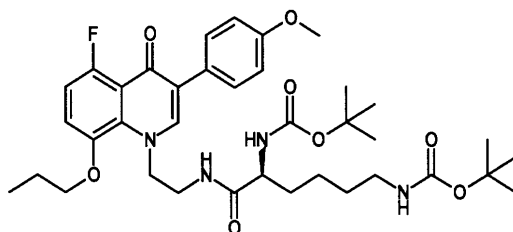
【 0 6 6 7 】

実施例110

50

【 0 6 6 8 】

【 化 1 5 6 】



【 0 6 6 9 】

10

((S) - 5 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルカルバモイル } ペンチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 0 9 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 0.90-1.05 (4H, m), 1.12 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.24 (5H, m), 4.53 (1H, brs), 5.27-5.33 (1H, m), 5.75-5.78 (1H, m), 6.43-6.52 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, brs)。

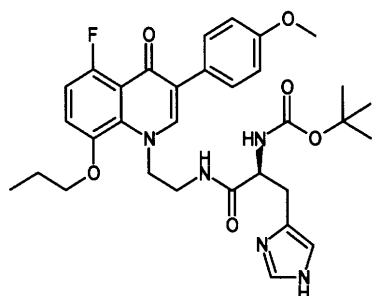
【 0 6 7 0 】

20

実施例111

【 0 6 7 1 】

【 化 1 5 7 】



30

【 0 6 7 2 】

[(S) - 1 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルカルバモイル } - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 0 9 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.10 (3H, t, J=7.3Hz), 1.39 (9H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.7Hz), 4.30-4.43 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.82 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.37-7.45 (3H, m), 8.05 (1H, brs)。

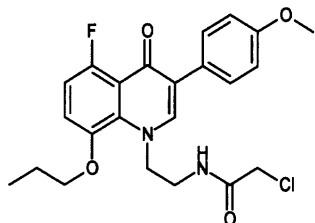
40

【 0 6 7 3 】

実施例112

【 0 6 7 4 】

【化 1 5 8】



【 0 6 7 5】

2 - クロロ - N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } アセトアミドの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 9 6 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.12 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.90-1.98 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.72-4.76 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 11.7Hz), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 8.54 (1H, brs)。

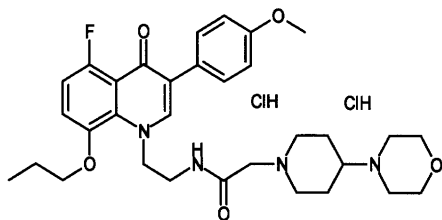
【 0 6 7 6】

実施例 113

【 0 6 7 7】

【化 1 5 9】

20



【 0 6 7 8】

N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル) アセトアミド二塩酸塩の製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 9 7 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.75-1.96 (7H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.85-3.25 (10H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.95 (4H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.69 (2H, brs), 6.93-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.69 (1H, brs)。

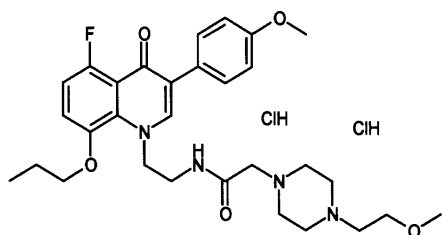
【 0 6 7 9】

実施例 114

【 0 6 8 0】

【化 1 6 0】

40



【 0 6 8 1】

N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジ 50

ン - 1 - イル] アセトアミド二塩酸塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 97 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.10-3.30 (2H, m), 3.39-3.64 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5Hz), 4.68 (2H, brs), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.1Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, s), 8.57 (1H, t, J=5.4Hz)。

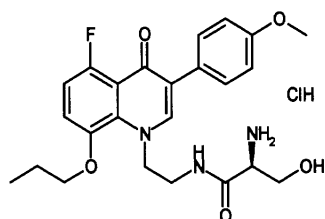
【 0 6 8 2 】

実施例115

【 0 6 8 3 】

【 化 1 6 1 】

10



【 0 6 8 4 】

(S) - 2 - アミノ - N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } - 3 - ヒドロキシプロピオンアミド塩酸塩の製造

20

((S) - 1 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルカルバモイル } - 2 - ヒドロキシエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 330 mg (0 . 6 ミリモル) のエタノール溶液 (5 ml) に、4 N - 塩化水素酢酸エチル溶液 5 ml を加え、室温で 14 時間撹拌した。得られる混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に 2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加えて pH 11 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1 15 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣をエタノール 3 ml 及び酢酸エチル 3 ml に溶解し、4 N - 塩化水素酢酸エチル溶液 0 . 1 ml を加えて撹拌後、減圧下に濃縮乾固して、酢酸エチルから再結晶して白色粉末の (S) - 2 - アミノ - N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } - 3 - ヒドロキシプロピオンアミド塩酸塩 145 mg (収率 50 %) を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.23-3.50 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5Hz), 4.53-4.73 (2H, m), 5.40-5.42 (1H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, brs), 8.58 (1H, t, J=5.2Hz)。

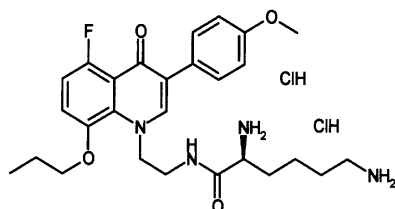
【 0 6 8 5 】

実施例116

【 0 6 8 6 】

【 化 1 6 2 】

40



50

【 0 6 8 7 】

(S) - 2 , 6 - ジアミノヘキササン酸 { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } アミド二塩酸塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 1 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.00-1.50 (6H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz), 3.32-3.44 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.53-4.82 (2H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.1Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, brs)。

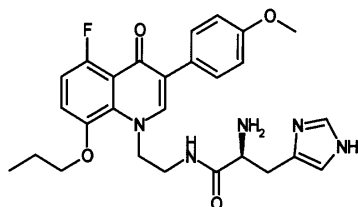
【 0 6 8 8 】

10

実施例117

【 0 6 8 9 】

【 化 1 6 3 】



【 0 6 9 0 】

20

(S) - 2 - アミノ - N - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチル } - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオンアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 1 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J=9.3Hz, 14.5Hz), 2.65 (1H, dd, J=3.8Hz, 14.5Hz), 3.26 (1H, dd, J=3.8Hz, 9.3Hz), 3.30-3.55 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.64 (2H, brs), 6.61 (1H, s), 6.87-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.7Hz), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, brs)。

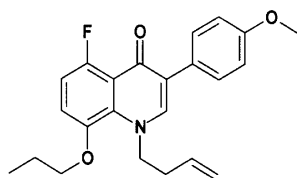
【 0 6 9 1 】

30

実施例118

【 0 6 9 2 】

【 化 1 6 4 】



【 0 6 9 3 】

40

1 - ブタ - 3 - エニル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.09-1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.38-2.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.55-4.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.96-5.15 (2H, m), 5.60-5.89 (1H, m), 6.79-7.08 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz)。

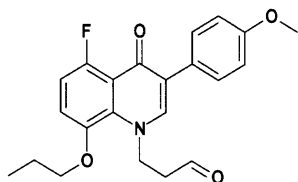
【 0 6 9 4 】

実施例119

【 0 6 9 5 】

50

【化 1 6 5】



【 0 6 9 6】

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピオンアルデヒドの製造

10

1 - ブタ - 3 - エニル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1 . 2 g (3 . 1 5 ミリモル) をジオキサン (3 0 m l) - 水 (1 0 m l) 溶液とし、これに 2 . 6 - ルチジン 0 . 6 7 4 g (6 . 2 9 ミリモル) 、 4 % オスミウム酸溶液 1 m l および過よう素酸ナトリウム 2 . 6 9 g (1 2 . 6 ミリモル) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピオンアルデヒド 1 . 0 g (収率 8 3 %) を得た。

20

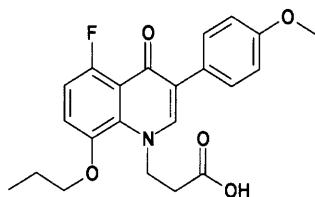
¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.05-1.10(3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.94(2H, m), 3.04-3.92(2H, t, J=6.6 Hz), 3.83(3H, s), 3.99-4.04(2H, t, J=6.8 Hz), 4.76-4.81(2H, t, J=6.6 Hz), 6.82-7.06(4H, m), 7.49-7.68(3H, m), 9.81(1H, s)。

【 0 6 9 7】

実施例 120

【 0 6 9 8】

【化 1 6 6】



30

【 0 6 9 9】

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピオン酸の製造

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - プロピオンアルデヒド 1 . 0 g (2 . 6 1 ミリモル) を水 1 0 m l 、 t e r t - ブチルアルコール 2 0 m l およびジクロロメタン 2 0 m l に溶解し、得られる溶液に亜塩素酸ナトリウム 3 . 2 g (3 5 . 4 ミリモル) 、 2 - メチル - 2 - ブテン 1 9 . 8 6 g (2 8 3 ミリモル) および磷酸二水素ナトリウム二水和物 2 g (2 . 6 1 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 5 0 : 5 0 0 : 1 0 0) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピオン酸 7 1 0 m g (収率 6 8 %) を得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.96-1.02(3H, t, J=7.4 Hz), 1.62-1.91(2H, m), 2.75-2.80(2H, t, J=6.9 Hz), 3.76(3H, s), 4.01-4.07(2H, t, J=6.6 Hz), 4.69-4.75(2H, t, J=7.0 Hz), 6.90-7.03(3H, m), 7.22-7.29(1H, m), 7.59-7.63(2H, d, J=8.8 Hz), 8.03(1H,

50

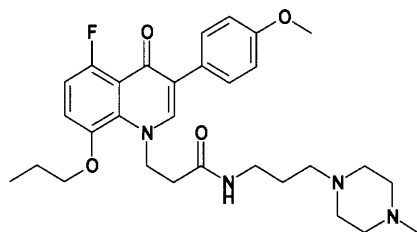
s)。

【 0 7 0 0 】

実施例121

【 0 7 0 1 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 7 0 2 】

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] プロピオンアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 9 1 - 1 9 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.99-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.25-1.50(2H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.20-2.45(2H, m), 2.50-3.00(15H, m), 3.78(3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 4.75-5.00(2H, m), 6.94-7.05(3H, m), 7.26-7.40(1H, m), 7.58-7.62(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.88-7.92(2H, m)。

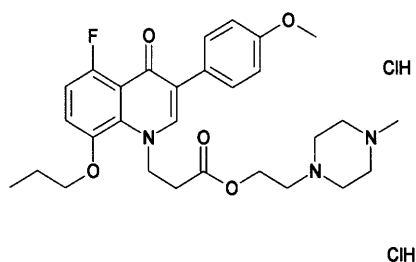
20

【 0 7 0 3 】

実施例122

【 0 7 0 4 】

【 化 1 6 8 】



30

【 0 7 0 5 】

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピオン酸 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル エステル 二塩酸塩の製造

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピオン酸 5 0 0 m g (1 . 2 5 ミリモル) の DMF 溶液 (1 0 m l) に、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピペラジン 1 9 9 m g (1 . 3 8 ミリモル)、ジシクロヘキシルカルボジイミド 3 1 0 m g (1 . 5 0 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノピリジン 1 6 8 m g (1 . 3 8 ミリモル) を加え、室温で一夜撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 N - 塩化水素酢酸エチル溶液を加えて撹拌後、減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] プロピオン酸 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル エステル 二塩酸塩 1 1 0 m g (収率 1 7 %) を得た。

40

50

融点 150 - 152

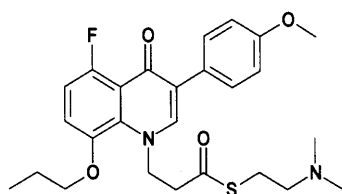
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.99-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69-1.88(2H, m), 2.78(3H, s), 2.87-3.04(2H, m), 3.10-3.60(10H, m), 3.77(3H, s), 4.01-4.11(2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.27-4.44(2H, m), 4.67-4.94(2H, m), 6.76-7.09(3H, m), 7.16-7.33(1H, m), 7.58-7.63(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07(1H, s)。

【0706】

実施例123

【0707】

【化169】



ClH

【0708】

3 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] チオプロピオン酸 S - (2 - ジメチルアミノエチル) エステル 塩酸塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例122と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 50 - 52

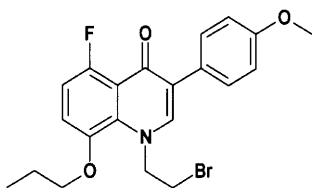
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.97-1.03(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.65-1.88(2H, m), 2.68(3H, s), 2.70(3H, s), 2.93-3.10(2H, m), 3.11-3.29(4H, m), 3.76(3H, s), 4.04-4.09(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.68-4.94(2H, m), 6.90-7.06(3H, m), 7.26-7.31(1H, m), 7.61-7.64(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.00(1H, s), 10.41-10.92(1H, br)。

【0709】

実施例124

【0710】

【化170】



【0711】

1 - (2 - ブロモエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例17と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.09-1.15(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.82-2.03(2H, m), 3.67-3.72(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.84(3H, s), 4.01-4.07(2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.79-4.85(2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.88-7.06(4H, m), 7.53(1H, s), 7.58-7.63(2H, m)。

【0712】

実施例125

【0713】

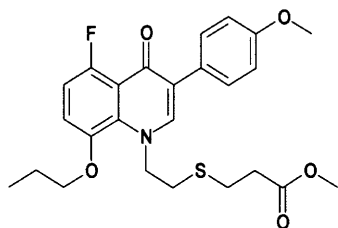
10

20

30

40

【化 1 7 1】



【 0 7 1 4】

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルスルファニル } プロピオン酸メチルエステルの製造

10

1 - (2 - クロロエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 3 . 5 g (8 . 9 8 ミリモル)、3 - メルカプトプロピオン酸メチル 1 . 1 9 g (9 . 8 8 ミリモル)、および沃化ナトリウム 1 . 4 8 g (9 . 8 8 ミリモル) を D M F 3 0 m l に加え、8 0 で 5 時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロピオン酸メチルエステル 3 . 2 g (収率 7 5 %) を得た。

20

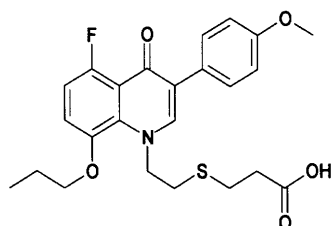
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.99-1.05(3H, t, J=7.4 Hz), 2.65-2.80(2H, m), 2.54-2.60(2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.76(2H, t, J=7.2 Hz), 2.88-2.93(2H, t, J=6.9 Hz), 3.56(3H, s), 3.78(3H, s), 4.03-4.09(2H, t, J=6.6 Hz), 4.68-4.74(2H, t, J=6.9 Hz), 6.85-7.08(3H, m), 7.25-7.30(1H, m), 7.52-7.67(2H, m), 8.06(1H, s)。

【 0 7 1 5】

実施例126

【 0 7 1 6】

【化 1 7 2】



30

【 0 7 1 7】

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルスルファニル } プロピオン酸の製造

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロピオン酸メチルエステル 1 7 5 m g (0 . 3 7 ミリモル) のアセトニトリル溶液 (1 0 m l) に、水酸化リチウム 1 水和物 3 1 m g (0 . 7 4 ミリモル) および水 5 m l を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、水層に 2 N 塩酸を加えて酸性とし、生成した不溶物を濾取し、水洗し、乾燥して白色粉末の 3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルスルファニル } プロピオン酸 1 4 0 m g (収率 8 2 %) を得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.96-1.02(3H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.90(2H, m), 2.42-2.47(2H, t, J=7.0 Hz), 2.64-2.70(2H, t, J=7.0 Hz), 2.85-2.90(2H, t, J=6.8 Hz), 3.74(3H, s), 3.99-4.04(2H, t, J=6.6 Hz), 4.65-4.70(2H, t, J=6.8 Hz), 6.91-7.02(3H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.01(1H, s), 11.35-12.84(1H, br)。

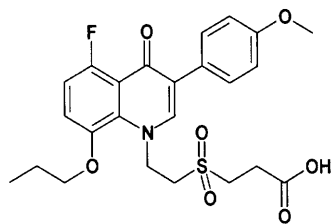
【 0 7 1 8】

50

実施例127

【0719】

【化173】



10

【0720】

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオン酸の製造

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エチルスルファニル } プロピオン酸 2.26 g (4.92 ミリモル) をジクロロメタン 100 ml およびメタノール 20 ml の混合溶媒に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) (純度 70%) 2.55 g (10.33 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。得られる反応液を氷冷後、反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 100 : 0 100 : 10) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して淡黄色粉末の 3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオン酸 2.2 g (収率 91%) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ppm : 0.97-1.03(3H, t, J=7.4 Hz), 1.73-1.96(2H, m), 2.64-2.70(2H, t, J=7.7 Hz), 3.37-3.43(2H, t, J=7.7 Hz), 3.66-3.72(2H, t, J=6.7 Hz), 3.77(3H, s), 4.05-4.11(2H, t, J=6.8 Hz), 4.94-4.99(2H, t, J=6.7 Hz), 6.93-7.06(3H, m), 7.27-7.30(1H, m), 7.59-7.63(2H, m), 8.02(1H, s)。

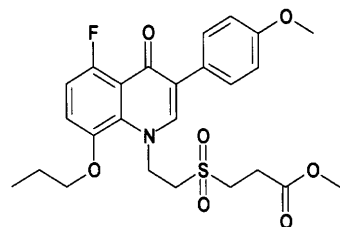
【0721】

実施例128

30

【0722】

【化174】



【0723】

40

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオン酸メチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 127 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.07-1.13(3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-2.03(2H, m), 2.84-2.89(2H, t, J=7.0 Hz), 3.27-3.33(2H, t, J=7.0 Hz), 3.51-3.57(2H, t, J=6.9 Hz), 3.70(3H, s), 3.83(3H, s), 4.05-4.09(2H, t, J=6.8 Hz), 4.95-5.00(2H, t, J=6.9 Hz), 6.86-6.94(3H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.66(1H, s)。

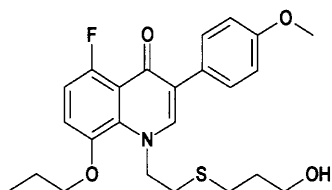
【0724】

実施例129

【0725】

50

【化 1 7 5】



【 0 7 2 6 】

5 - フルオロ - 1 - [2 - (3 - ヒドロキシプロピルスルファニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 1 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

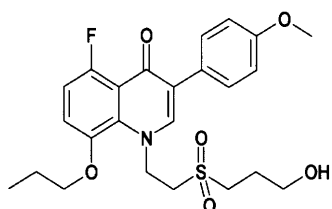
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.07-1.13(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.75(2H, m), 1.84-2.03(2H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.84-2.89(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 3.70(3H, s), 4.05-4.09(2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.62-4.80(2H, m), 6.86-6.94(3H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.66(1H, s)。

【 0 7 2 7 】

実施例 130

【 0 7 2 8 】

【化 1 7 6】



20

【 0 7 2 9 】

5 - フルオロ - 1 - [2 - (3 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 2 7 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.97-1.03(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.66-1.94(4H, m), 3.38-3.53(2H, m), 3.56-3.71(2H, m), 3.77(3H, s), 4.03-4.14(4H, m), 4.67-4.70(1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.93-4.99(2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.93-7.06(3H, m), 7.26-7.33(1H, m), 7.59-7.62(2H, m), 8.01(1H, s)。

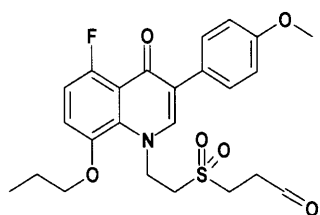
30

【 0 7 3 0 】

実施例 131

【 0 7 3 1 】

【化 1 7 7】



40

【 0 7 3 2 】

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオンアルデヒドの製造

5 - フルオロ - 1 - [2 - (3 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 2.7 g (5.65 ミリモル) のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液 (3 ml) に α - ヨードキシ

50

安息香酸 (IBX) 1.9 g (6.78 ミリモル) を加えて室温で一夜攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。濾液を分液し、有機層を水で洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して白色粉末の 3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオンアルデヒド 1.8 g (収率 67%) を得た。

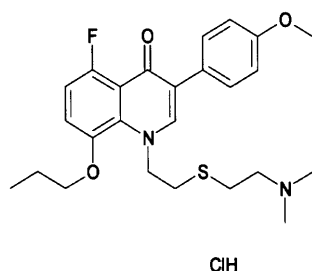
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.97-1.03(3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03(2H, m), 2.80-3.01(2H, m), 3.45-3.50(2H, m), 3.60-3.70(2H, m), 3.78(3H, s), 4.03-4.09(2H, t, J=6.8 Hz), 4.90-5.10(2H, m), 6.93-7.06(3H, m), 7.26-7.33(1H, m), 7.59-7.62(2H, m), 8.01(1H, s), 9.67(1H, s)。

【 0 7 3 3 】

実施例132

【 0 7 3 4 】

【 化 1 7 8 】



【 0 7 3 5 】

1 - [2 - (2 - ジメチルアミノエチルスルファニル) エチル] - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン塩酸塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 93 - 95

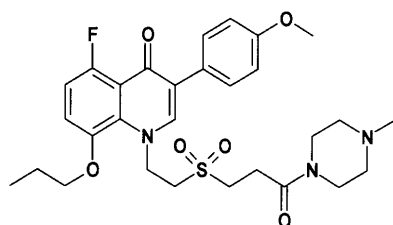
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.99-1.05(3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.94(2H, m), 2.69(3H, s), 2.71(3H, s), 2.85-3.04(4H, m), 3.11-3.28(2H, m), 3.76(3H, s), 4.03-4.08(2H, t, J=6.8 Hz), 4.64-4.87(2H, m), 6.73-7.09(3H, m), 7.12-7.34(1H, m), 7.63-7.67(2H, d, J=8.8 Hz), 8.14(1H, s), 10.62-11.04(1H, br)。

【 0 7 3 6 】

実施例133

【 0 7 3 7 】

【 化 1 7 9 】



【 0 7 3 8 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - { 2 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - スルホニル] エチル } - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 85 - 88

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.97-1.03(3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96(2H, m), 2.25(3H, s)

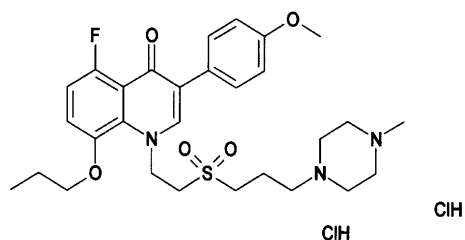
, 2.29-2.45(4H, m), 2.75-2.80(2H, t, J=7.4 Hz), 3.30-3.50(6H, m), 3.65-3.70(2H, t, J=6.7 Hz), 4.05-4.11(2H, t, J=6.7 Hz), 4.95-5.00(2H, t, J=6.7 Hz), 6.91-7.06(3H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.60-7.64(2H, d, J=8.8 Hz), 8.03(1H, s)。

【 0 7 3 9 】

実施例134

【 0 7 4 0 】

【 化 1 8 0 】



10

【 0 7 4 1 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - { 2 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホニル] エチル } - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン二塩酸塩の製造

3 - { 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] エタンスルホニル } プロピオンアルデヒド 1 . 8 g (3 . 7 9 ミリモル) のメタノール溶液 (2 0 m l) に氷冷下、N - メチルピペラジン 0 . 4 5 5 m g (4 . 5 4 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。得られる混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム 0 . 2 3 8 g (3 . 7 9 ミリモル) および酢酸 2 m l を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 0 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣の酢酸エチル溶液に 4 N - 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、生成した不溶物を濾取して黄色粉末の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - { 2 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - スルホニル] エチル } - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン二塩酸塩 3 6 0 m g (収率 1 5 %) を得た。

20

30

融点 7 2 - 7 4

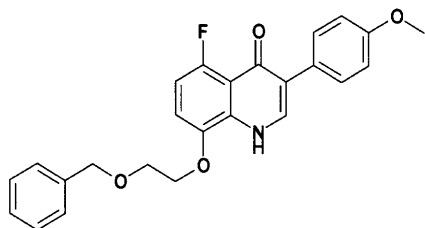
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.98-1.04(3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96(2H, m), 2.12-2.34(2H, m), 2.80(3H, s), 3.00-3.75(14H, m), 3.77(3H, s), 4.06-4.12(2H, t, J=6.7 Hz), 4.98-5.03(2H, t, J=6.4 Hz), 6.94-7.07(3H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.61-7.64(2H, d, J=8.8 Hz), 8.05(1H, s)。

【 0 7 4 2 】

実施例135

【 0 7 4 3 】

【 化 1 8 1 】



40

【 0 7 4 4 】

8 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

50

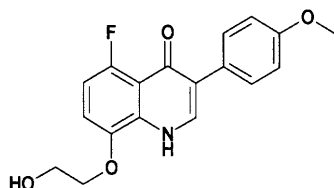
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 3.77(3H, s), 3.87-3.90(2H, t, $J=4.3$ Hz), 4.35-4.38(2H, t, $J=4.3$ Hz), 4.58(2H, s), 6.80-7.00(3H, m), 7.10-7.32(6H, m), 7.54-7.57(2H, m), 7.79-7.82(1H, d, $J=6.2$ Hz), 11.49(1H, d, $J=5.2$ Hz)。

【 0 7 4 5 】

実施例136

【 0 7 4 6 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 7 4 7 】

5 - フルオロ - 8 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

8 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オン 6 . 3 g (1 5 . 0 ミリモル) のエタノール溶液 (5 0 m l) に、2 0 % 水酸化パラジウム / 炭素 (5 . 0 g) を加え、水素置換し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、触媒を除き、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 0 2 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 5 - フルオロ - 8 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オン 5 . 2 g (収率 9 9 %) を得た。

20

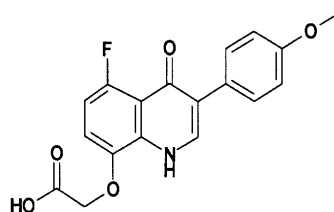
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 3.77(3H, s), 3.79-3.83(2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.12-4.16(2H, t, $J=4.7$ Hz), 6.84-6.96(3H, m), 7.12-7.17(1H, m), 7.53-7.57(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85(1H, s)。

【 0 7 4 8 】

実施例137

【 0 7 4 9 】

【 化 1 8 3 】



30

【 0 7 5 0 】

[5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 8 - イルオキシ] 酢酸の製造

40

適当な出発原料を用い、実施例120と同様にして、上記化合物を製造した。

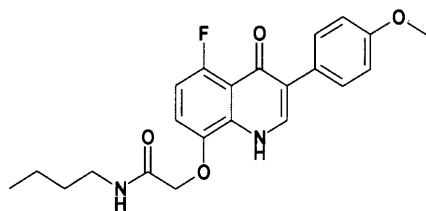
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 3.80(3H, s), 4.92(2H, s), 6.85-6.92(3H, m), 7.11-7.16(1H, m), 7.53-7.57(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80-7.82(1H, d, $J=6.2$ Hz), 11.46-11.49(1H, d, $J=6.0$ Hz), 13.10-13.30(1H, br)。

【 0 7 5 1 】

実施例138

【 0 7 5 2 】

【化 1 8 4】



【 0 7 5 3】

N - ブチル - 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - イルオキシ] アセトアミドの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.84-0.90(7.2 Hz), 1.10-1.60(4H, m), 3.15-3.23(2H, q, $J=6.5$ Hz), 3.76(3H, s), 4.66(2H, s), 6.87-6.96(3H, m), 7.11-7.16(1H, m), 7.55-7.59(2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.31-8.35(1H, t, 5.8 Hz), 11.68(1H, brs)。

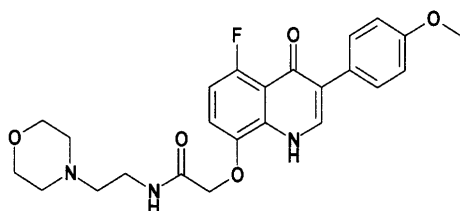
【 0 7 5 4】

実施例 139

【 0 7 5 5】

【化 1 8 5】

20



【 0 7 5 6】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - イルオキシ] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 8 0 - 1 8 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 2.40-2.50(2H, m), 3.10-3.14(2H, m), 4.45(2H, s), 3.28-3.54(4H, m), 3.75(3H, s), 3.80-4.21(4H, m), 6.84-6.95(3H, m), 7.10-7.15(1H, m), 7.51-7.54(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20-8.50(1H, m)。

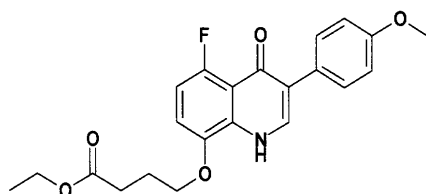
【 0 7 5 7】

実施例 140

【 0 7 5 8】

【化 1 8 6】

40



【 0 7 5 9】

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - イルオキシ] 酪酸エチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

50

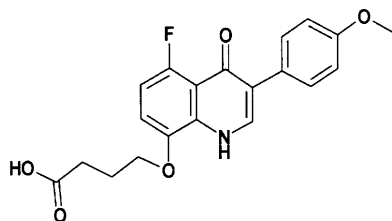
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.22-1.27(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.16-2.26(2H, m), 2.54-2.59(2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81(3H, s), 4.10-4.20(4H, m), 6.75-6.94(4H, m), 7.55-7.72(2H, m), 7.72-7.75(1H, d, $J=6.1$ Hz), 9.49-9.51(1H, d, $J=5.2$ Hz)。

【 0 7 6 0 】

実施例141

【 0 7 6 1 】

【 化 1 8 7 】



10

【 0 7 6 2 】

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 8 - イルオキシ] 酪酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例32と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.89-2.01(2H, m), 2.42-2.45(2H, m), 3.69(3H, s), 4.05-4.10(2H, t, $J=6.1$ Hz), 6.76-6.89(3H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.45-7.49(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.71-7.73(1H, d, $J=5.4$ Hz), 11.21-11.23(1H, d, $J=4.9$ Hz), 11.6-12.5(1H, br)

20

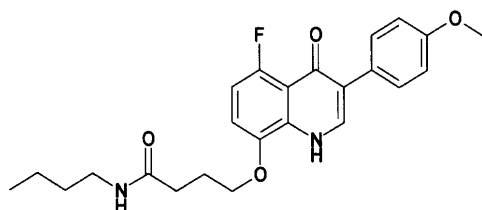
。

【 0 7 6 3 】

実施例142

【 0 7 6 4 】

【 化 1 8 8 】



30

【 0 7 6 5 】

N - ブチル - 4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - イルオキシ] ブチルアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例33と同様にして、上記化合物を製造した。

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.79-0.86(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.15-1.40(4H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.29-2.35(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.99-3.10(2H, m), 3.76(3H, s), 4.10-4.15(2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.84-6.95(3H, m), 7.10-7.16(1H, m), 7.52-7.56(2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.70-7.85(2H, m), 11.27(1H, brs)。

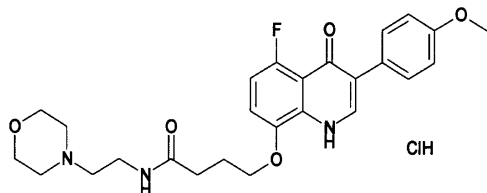
40

【 0 7 6 6 】

実施例143

【 0 7 6 7 】

【化 1 8 9】



【 0 7 6 8】

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - イルオキシ] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ブチルアミド塩酸塩の製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 8 0 - 1 8 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 2.02-2.07(2H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.94-3.26(6H, m), 3.28-3.54(4H, m), 3.75(3H, s), 3.80-4.21(4H, m), 6.84-6.95(3H, m), 7.10-7.15(1H, m), 7.51-7.54(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20-8.50(1H, m), 10.60-11.10(1H, br)。

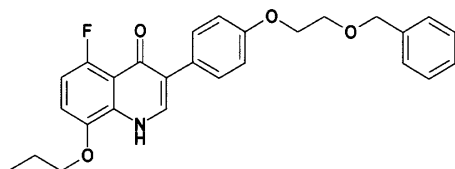
【 0 7 6 9】

実施例 144

【 0 7 7 0】

【化 1 9 0】

20



【 0 7 7 1】

3 - [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) フェニル] - 5 - フルオロ - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.03-1.09(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.80-1.91(2H, m), 3.81-3.85(2H, m), 4.03-4.08(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.63(2H, s), 6.79-6.93(4H, m), 7.30-7.37(5H, m), 7.53-7.57(2H, m), 7.69-7.72(1H, d, $J=6.1$ Hz), 9.05-9.08(1H, d, $J=5.7$ Hz)。

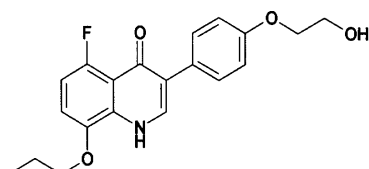
30

【 0 7 7 2】

実施例 145

【 0 7 7 3】

【化 1 9 1】



40

【 0 7 7 4】

5 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 136 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 1.06-1.09(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.90(2H, m), 3.70-3.75(2H, m), 3.99-4.03(2H, m), 4.09-4.14(2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.80-4.93(1H, m), 6.86-6.97(3H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.53-7.57(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79-7.87(1H, m), 11.0-11.5 (1H, m)。

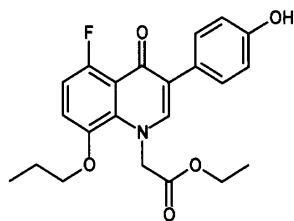
【 0 7 7 5】

50

実施例146

【 0 7 7 6 】

【 化 1 9 2 】



10

【 0 7 7 7 】

[5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸エチルエステルの製造

[5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸エチルエステル 4 . 0 g (9 . 6 ミリモル) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し、 - 1 0 でこれに 1 M - 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 3 5 m l (3 5 ミリモル) を滴下した。同温度で 2 時間攪拌後、反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1 1 5 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固し黄色粉末の [5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸エチルエステル 2 . 7 g (収率 5 7 %) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 1.69-1.77 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.6Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.29 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.7Hz), 6.97 (1H, dd, J=9.0Hz, 11.7Hz), 7.21 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, s), 9.41 (1H, s)。

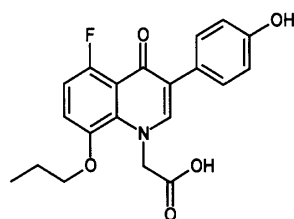
【 0 7 7 8 】

実施例147

【 0 7 7 9 】

【 化 1 9 3 】

30



【 0 7 8 0 】

[5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸の製造

40

適当な出発原料を用い、実施例32と同様にして、上記化合物を製造した。

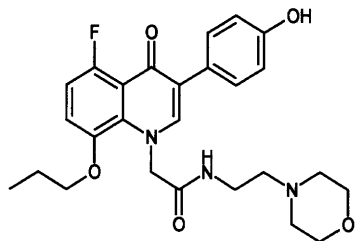
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.6Hz), 5.21 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.7Hz), 6.96 (1H, dd, J=9.0Hz, 11.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.50 (1H, brs)。

【 0 7 8 1 】

実施例148

【 0 7 8 2 】

【化 1 9 4】



【 0 7 8 3】

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造

[5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酢酸 5 0 0 m g (1 . 3 4 ミリモル) の D M F 溶液 (7 m l) に 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン 1 8 4 m g (1 . 4 1 ミリモル) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (W S C) 2 9 5 m g (1 . 5 4 ミリモル) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) 2 1 5 m g (1 . 4 1 ミリモル) を加え、室温で 2 3 時間撹拌した。反応液に水およびトリエチルアミンを加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 3 0 : 1 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して白色粉末の 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 1 5 7 m g (収率 2 4 %) を得た。

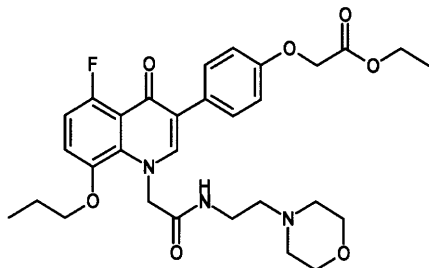
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 2.29-2.33 (6H, m), 3.17 (2H, q, J=6.3Hz), 3.44-3.52 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=6.8Hz), 5.12 (2H, s), 6.75 (2H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.9Hz, 11.6Hz), 7.16 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=5.4Hz), 9.50 (1H, s)。

【 0 7 8 4】

実施例 149

【 0 7 8 5】

【化 1 9 5】



【 0 7 8 6】

(4 - { 5 - フルオロ - 1 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エチルカルバモイル) メチル] - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル } フェノキシ) 酢酸エチルエステルの製造

2 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド 3 0 0 m g (0 . 6 2 ミリモル) の DMF 溶液 (4 m l) に、炭酸カリウム 1 2 9 m g (0 . 9 3 ミリモル) および ブロモ酢酸エチル 1 1 4 m g (0 . 6 8 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で 8 7 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機

層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1 20：1）で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、微黄色油状物の〔（4-〔5-フルオロ-1-〔（2-モルホリン-4-イル-エチルカルバモイル）メチル〕-4-オキソ-8-プロボキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル〕フェノキシ）酢酸エチルエステル306mg（収率87%）を得た。

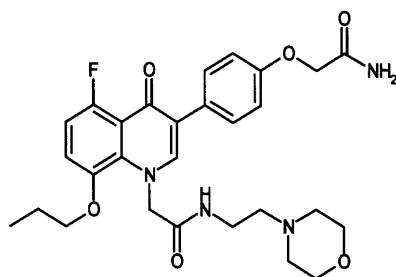
¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.30-2.43 (6H, m), 3.35 (2H, q, J=6.0Hz), 3.48-3.52 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=6.9Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.76-6.96 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz)。

【0787】

実施例150

【0788】

【化196】



【0789】

2-〔（4-〔5-フルオロ-1-〔（2-モルホリン-4-イル-エチルカルバモイル）メチル〕-4-オキソ-8-プロボキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル〕フェノキシ）アセトアミドの製造

〔（4-〔5-フルオロ-1-〔（2-モルホリン-4-イル-エチルカルバモイル）メチル〕-4-オキソ-8-プロボキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル〕フェノキシ）酢酸エチル エステル300mgを7N-アンモニア-メタノール溶液15mlに加え、70℃で43時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1 9：1 酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して淡黄色粉末の2-〔（4-〔5-フルオロ-1-〔（2-モルホリン-4-イル-エチルカルバモイル）メチル〕-4-オキソ-8-プロボキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル〕フェノキシ）アセトアミド100mg（収率35%）を得た。

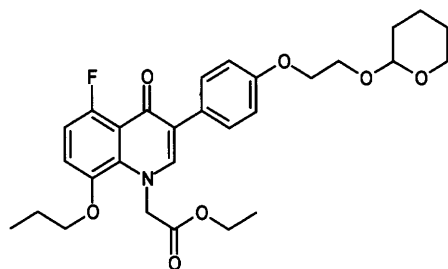
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.72-1.81 (2H, m), 2.32-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5Hz), 3.50-3.54 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.8Hz), 4.43 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.39 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.91-7.93 (2H, brs)。

【0790】

実施例151

【0791】

【化 1 9 7】



【 0 7 9 2】

10

(5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 3 - { 4 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 4 H - キノリン - 1 - イル) 酢酸エチルエステル

適当な出発原料を用い、実施例149と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.53-1.74 (6H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.03-4.08 (1H, m), 4.16-4.28 (4H, m), 4.72 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

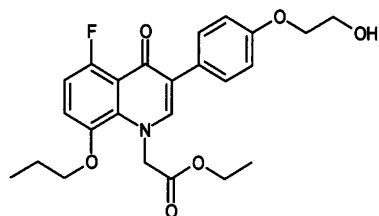
【 0 7 9 3】

実施例152

20

【 0 7 9 4】

【化 1 9 8】



【 0 7 9 5】

30

{ 5 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル } 酢酸エチルエステルの製造

(5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 3 - { 4 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ] フェニル } - 4 H - キノリン - 1 - イル) 酢酸エチルエステル 840 mg (1.59 ミリモル) のエタノール溶液 (20 ml) に 2 N 塩酸 6.3 ml を加え、50 で 2 時間攪拌した。得られる混合物を室温に冷却後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 15 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、淡黄色油状物の { 5 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル } 酢酸エチルエステル 627 mg (収率 89%) を得た。

40

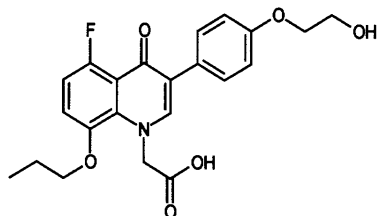
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.88 (3H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【 0 7 9 6】

実施例153

【 0 7 9 7】

【化 1 9 9】



【 0 7 9 8】

{ 5 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル } 酢酸の製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

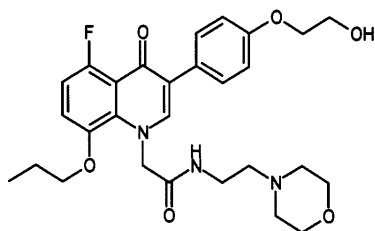
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.87 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, s), 12.50 (1H, brs)。

【 0 7 9 9】

実施例 154

【 0 8 0 0】

【化 2 0 0】



20

【 0 8 0 1】

2 - { 5 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミドの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 148 と同様にして、上記化合物を製造した。

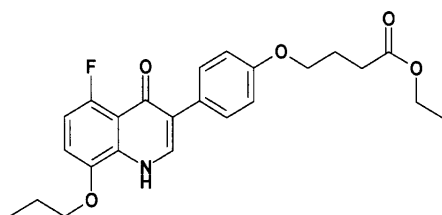
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 2.30-2.40 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=5.9Hz), 3.50-3.53 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.91 (1H, t, J=5.4Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.4Hz, 9.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.90-7.93 (2H, brs)。

【 0 8 0 2】

実施例 155

【 0 8 0 3】

【化 2 0 1】



40

【 0 8 0 4】

4 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - イル) フェノキシ] 酪酸エチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

50

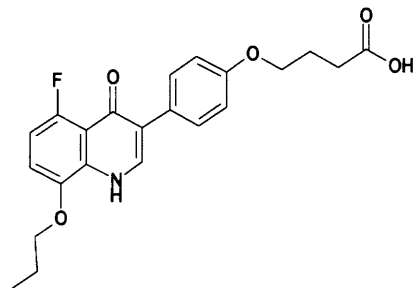
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.07-1.13(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.25-1.31(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.87-1.98(2H, m), 2.10-2.17(2H, m), 2.51-2.57(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.00-4.21(6H, m), 6.83-6.93(4H, m), 7.55-7.59(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72-7.75(1H, d, $J=6.1$ Hz), 8.93(1H, brs)。

【 0 8 0 5 】

実施例156

【 0 8 0 6 】

【 化 2 0 2 】



10

【 0 8 0 7 】

4 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - イル) - フェノキシ] 酪酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様に、上記化合物を製造した。

20

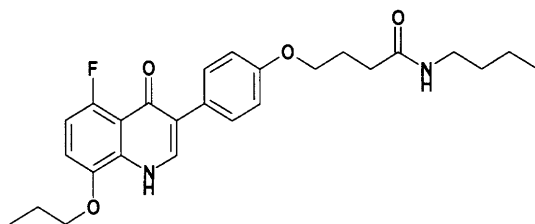
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.93-1.00(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69-1.91(4H, m), 2.28-2.34(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.89-3.94(2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.00-4.05(2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.67-6.87(3H, m), 7.03-7.08(1H, m), 7.43-7.47(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.71-7.73(1H, d, $J=6.3$ Hz), 11.18-11.20(1H, d, $J=6.0$ Hz), 11.5-12.2(1H, br)。

【 0 8 0 8 】

実施例157

【 0 8 0 9 】

【 化 2 0 3 】



30

【 0 8 1 0 】

N - ブチル - 4 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) フェノキシ] ブチルアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様に、上記化合物を製造した。

白色アモルファス

40

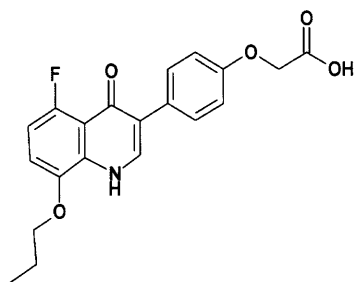
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 0.81-0.87(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.01-1.08(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.80-1.95(4H, m), 2.19-2.25(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.00-3.40(2H, m), 3.93-3.99(2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.07-4.13(2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.84-6.93(3H, m), 7.11-7.16(1H, m), 7.51-7.54(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.82(2H, m), 11.24(1H, brs)。

【 0 8 1 1 】

実施例158

【 0 8 1 2 】

【化 2 0 4】



【 0 8 1 3】

10

[4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - イル) フェノキシ] 酢酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例2と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 1.03-1.09(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78-1.92(2H, m), 4.09-4.14(2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.70(2H, s), 6.86-6.97(3H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.51-7.56(2H, m), 7.80-7.83(1H, d, $J=6.3$ Hz), 11.27-11.29(1H, d, $J=6.0$ Hz), 12.99(1H, brs)。

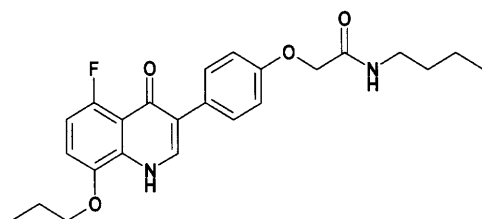
【 0 8 1 4】

実施例159

【 0 8 1 5】

【化 2 0 5】

20



【 0 8 1 6】

N - ブチル - 2 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) フェノキシ] アセトアミドの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例33と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.83-0.88(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.02-1.08(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.23-1.50(4H, m), 1.80-1.88(2H, m), 3.08-3.16(2H, m), 4.08-4.13(2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.47(2H, s), 6.85-6.97(3H, m), 7.12-7.17(1H, m), 7.53-7.56(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80(1H, s), 8.03-8.08(1H, t, $J=5.5$ Hz), 11.24(1H, brs)。

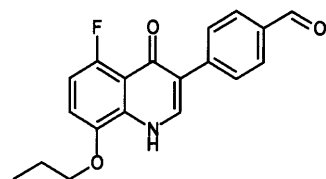
【 0 8 1 7】

実施例160

【 0 8 1 8】

【化 2 0 6】

40



【 0 8 1 9】

4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) ベンズアルデヒドの製造

適当な出発原料を用い、実施例2と同様にして、上記化合物を製造した。

50

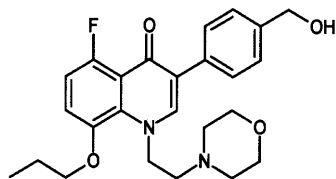
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.11 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.86-2.00 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.85-6.98 (2H, m), 7.84-7.93 (5H, m), 8.90 (1H, brs), 10.02 (1H, s)。

【 0 8 2 0 】

実施例161

【 0 8 2 1 】

【 化 2 0 7 】



10

【 0 8 2 2 】

5 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例106と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.74-1.86 (2H, m), 2.32-2.35 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.51-3.54 (4H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.66 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.22 (1H, brs), 6.99 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 11.6Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.97 (1H, s)。

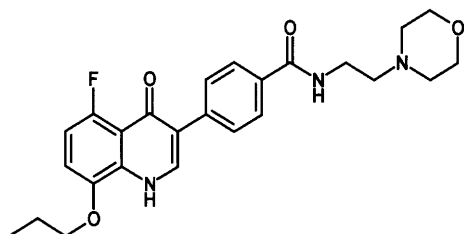
20

【 0 8 2 3 】

実施例162

【 0 8 2 4 】

【 化 2 0 8 】



30

【 0 8 2 5 】

4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例73と同様にして、上記化合物を製造した。

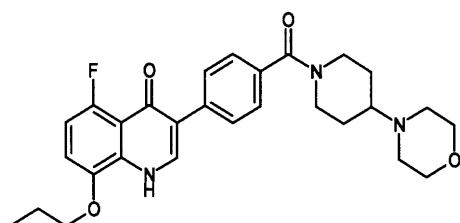
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.75-1.89 (2H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 3.38 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.53-3.61 (4H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$, 12.0Hz), 7.15 (1H, dd, $J=3.9\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.41 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 11.46 (1H, brs)。

【 0 8 2 6 】

実施例163

【 0 8 2 7 】

【 化 2 0 9 】



50

【 0 8 2 8 】

5 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例73と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30-1.38 (2H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.61-3.69 (6H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.42 (1H, brs), 6.92 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 12.0Hz), 7.15 (1H, dd, $J=3.9\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 11.45 (1H, brs)。

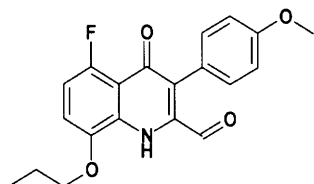
【 0 8 2 9 】

実施例164

10

【 0 8 3 0 】

【 化 2 1 0 】



【 0 8 3 1 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルバルデヒドの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例2と同様にして、上記化合物を製造した。

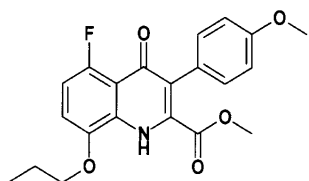
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10-1.16(3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.86-2.00(2H, m), 3.86(3H, s), 4.02-4.07(2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.72-6.91(1H, m), 6.92-7.05(3H, m), 7.31-7.43(2H, m), 9.25(1H, brs), 9.77(1H, s)。

【 0 8 3 2 】

実施例165

【 0 8 3 3 】

【 化 2 1 1 】



30

【 0 8 3 4 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸メチル エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例2と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10-1.16(3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.85-2.05(2H, m), 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 4.10-4.15(2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.75-6.99(4H, m), 7.12-7.22(2H, m), 9.36(1H, brs)。

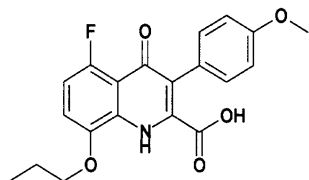
40

【 0 8 3 5 】

実施例166

【 0 8 3 6 】

【化 2 1 2】



【 0 8 3 7】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸の製造

10

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

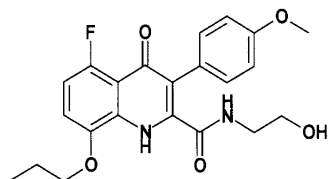
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm :1.00-1.06(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69-1.92(2H, m), 3.76(3H, s), 4.10-4.15(2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.88-6.97(3H, m), 7.12-7.23(3H, m), 10.78(1H, brs), 13.00-15.00(1H, br)。

【 0 8 3 8】

実施例167

【 0 8 3 9】

【化 2 1 3】



20

【 0 8 4 0】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエチル) アミドの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル 3 . 2 g (7 . 7 8 ミリモル) にエタノールアミン 1 0 m l を加え、1 0 0 で 3 時間攪拌した。得られる混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 0 2 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固し、淡黄色無定形固体の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエチル) アミド 3 . 0 g (収率 9 3 %) を得た。

30

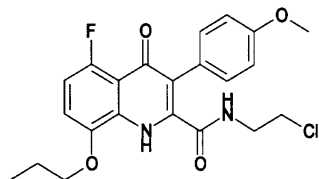
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm :0.99-1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69-1.95(2H, m), 2.92-3.17(4H, m), 3.76(3H, s), 4.08-4.13(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.32-4.57(1H, m), 6.86-6.93(3H, m), 7.15-7.21(3H, m), 8.13-8.33(1H, m), 11.09(1H, brs)。

【 0 8 4 1】

実施例168

【 0 8 4 2】

【化 2 1 4】



40

【 0 8 4 3】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 -

50

ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (2 - クロロエチル) アミドの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエチル) アミド 3 . 0 g (7 . 2 4 ミリモル) の T H F 溶液 (3 0 m l) にトリフェニルホスフィン 2 . 4 7 g (9 . 8 ミリモル) および四塩化炭素 1 . 4 g (9 . 1 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流下撈拌した。得られる混合物を室温まで冷却し、反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 0 2 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固し、白色粉末の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (2 - クロロエチル) アミド 1 . 8 g (収率 5 8 %) を得た。

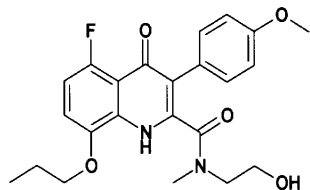
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 0.99-1.04(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.89(2H, m), 3.20-3.30(4H, m), 3.75(3H, s), 4.08-4.13(2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.86-6.95(3H, m), 7.16-7.21(3H, m), 8.64-8.69(1H, t, $J=5.4$ Hz), 11.14(1H, s)。

【 0 8 4 4 】

実施例169

【 0 8 4 5 】

【 化 2 1 5 】



【 0 8 4 6 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエチル) メチルアミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 6 7 と同様にして、上記化合物を製造した。

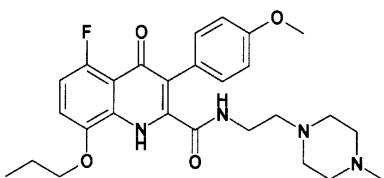
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.00-1.10(3H, m), 1.83-1.95(2H, m), 3.42-3.54(5H, m), 3.60-3.65(2H, m), 3.80(1.2H, s), 3.82(1.8H, s), 3.99-4.00(0.8H, t, $J=6.6$ Hz), 4.06-4.12(1.2 H, t, $J=6.6$ Hz), 6.75-6.96(4H, m), 7.32-7.45(2H, m), 8.89(0.6H, brs), 9.31(0.4H, brs)。

【 0 8 4 7 】

実施例170

【 0 8 4 8 】

【 化 2 1 6 】



【 0 8 4 9 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] アミドの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (2 - クロロエチル) アミド 6 0 0 m g (1 . 3 8 ミリモル) の D M F 溶液 (8 m l) に、N - メチルピペラジン 2 7 6 m g (2 . 7 6 ミリモル)、沃化ナトリウム 4 4 0 m g (2 . 9 ミリモル) および炭酸カリウム 5 7 2 m g

(4.14ミリモル)を加え、80 で一夜撹拌した。得られる混合物を室温まで冷却し、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣を中圧液体クロマトグラフィー(NHシリカゲル、ジクロロメタン：メタノール=100：010：1)で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、白色粉末の5-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-8-プロポキシ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミド100mg(収率14%)を得た。

融点106-107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10-1.16(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.90-1.99(2H, m), 2.21-2.80(13H, m), 3.28-3.35(2H, m), 3.85(3H, s), 4.08-4.14(2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.25-6.50(1H, brs), 6.79-7.05(4H, m), 7.28-7.32(2H, m), 9.77-10.1(1H, br)。

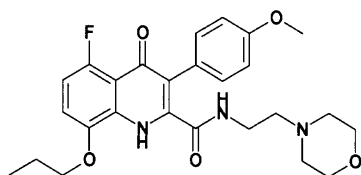
10

【0850】

実施例171

【0851】

【化217】



20

【0852】

5-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-8-プロポキシ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イルエチル)アミドの製造

適当な出発原料を用い、実施例170と同様にして、上記化合物を製造した。

融点111-112

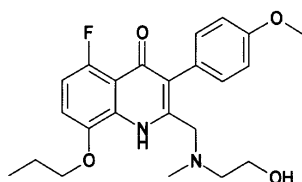
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10-1.16(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.88-2.00(2H, m), 2.17-2.25(6H, m), 3.29-3.35(2H, m), 3.54-3.58(4H, m), 3.84(3H, s), 4.08-4.14(2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.35-6.50(1H, m), 6.79-7.05(4H, m), 7.28-7.34(2H, m), 9.96(1H, s)。

【0853】

実施例172

【0854】

【化218】



30

【0855】

5-フルオロ-2-{[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]メチル}-3-(4-メトキシフェニル)-8-プロポキシ-1H-キノリン-4-オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例134と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.07-1.13(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.32(3H, s), 2.61-2.65(2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.75-3.80(2H, m), 3.82(3H, s), 4.04-4.12(3H, m), 6.72-6.94(4H, m), 7.13-7.17(2H, m), 10.03(1H, brs)。

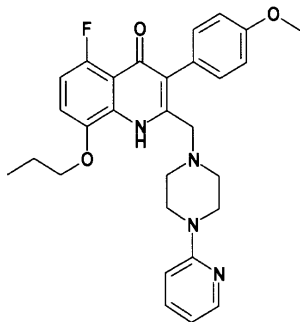
【0856】

実施例173

【0857】

40

【化 2 1 9】



10

【0 8 5 8】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルバルデヒド 8 0 0 m g (2 . 2 5 ミリモル) の 1 , 2 - ジクロロメタン溶液 (2 0 m l) に 1 - (2 - ピリジル) ピペラジン 5 5 1 m g (3 . 3 8 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。得られる混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 6 7 0 m g (3 . 1 6 ミリモル) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加えて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して白色粉末の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - キノリン - 4 - オン 4 0 0 m g (収率 3 5 %) を得た。

20

融点 2 1 1 - 2 1 2

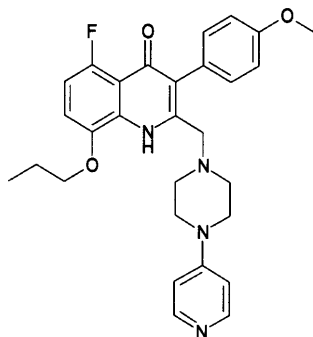
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.06-1.13(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.84-1.93(2H, m), 2.63-2.67(4H, m), 3.50-3.65(6H, m), 3.89(3H, s), 4.06-4.11(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.93-6.68(2H, m), 6.76-6.98(4H, m), 7.16-7.20(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45-7.56(1H, m), 8.18-8.21(1H, m), 10.0-10.2(1H, brs)。

【0 8 5 9】

実施例 174

【0 8 6 0】

【化 2 2 0】



40

【0 8 6 1】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 2 1 0 - 2 1 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.05-1.11(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.95(2H, m), 2.66-2.70(4H, m), 3.38-3.42(4H, m), 3.56(2H, s), 3.83(3H, s), 4.06-4.11(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.6

50

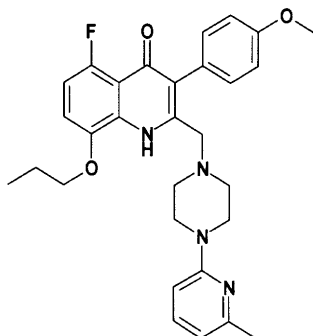
6-6.69(2H, d, J=5.3 Hz), 6.76-6.97(4H, m), 7.15-7.19(2Hm d, J=7.5 Hz), 8.28-8.30 (2H, d, J=5.3 Hz), 9.90-10.2(1H, brs)。

【 0 8 6 2 】

実施例175

【 0 8 6 3 】

【 化 2 2 1 】



10

【 0 8 6 4 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 5 - 2 0 6

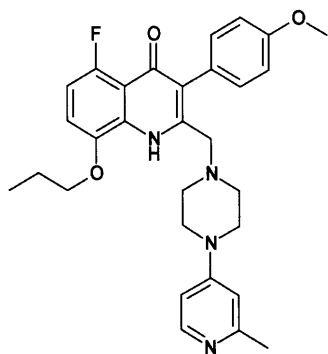
¹H-NMR (CDCl₃) ppm :1.06-1.12(3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.93(2H, m), 2.39(3H, s), 2.62-2.64(4H, m), 3.53(2H, s), 3.55-3.70(4H, m), 3.83(3H, s), 4.05-4.10(2H, t, J=6.4 Hz), 6.41-6.44(1H, d, J=8.4 Hz), 6.50-6.53(1H, d, J=7.3 Hz), 6.75-6.96(4H, m), 7.16-7.20(2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.41(1H, m), 10.2(1H, s)。

【 0 8 6 5 】

実施例176

【 0 8 6 6 】

【 化 2 2 2 】



40

【 0 8 6 7 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 5 - 2 0 7

¹H-NMR (CDCl₃) ppm :1.05-1.11(3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.95(2H, m), 2.46(3H, s), 2.60-2.70(4H, m), 3.30-3.40(4H, m), 3.54(2H, s), 3.82(3H, s), 4.05-4.10(2H, t, J=6.3 Hz), 6.45-6.55(2H, m), 6.74-6.95(4H, m), 7.13-7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 8.17-8.19(1H, d, J=5.9 Hz), 10.04(1H, s)。

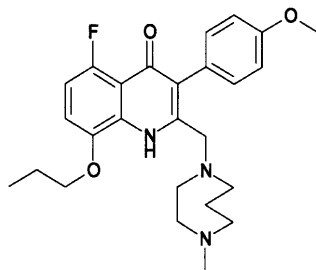
50

【 0 8 6 8 】

実施例177

【 0 8 6 9 】

【 化 2 2 3 】



10

【 0 8 7 0 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 4 3 - 2 4 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.13-1.20(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.50-1.70(2H, m), 2.30-2.60(3H, m), 2.70-2.90(6H, m), 3.40-3.77(4H, m), 3.83(3H, s), 4.11-4.16(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.76-6.96(4H, m), 7.08-7.12(2H, d, $J=8.7$ Hz), 9.60(1H, s)。

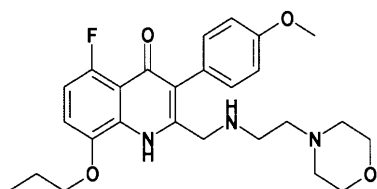
20

【 0 8 7 1 】

実施例178

【 0 8 7 2 】

【 化 2 2 4 】



30

【 0 8 7 3 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ) メチル] - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 1 3 5 - 1 3 7

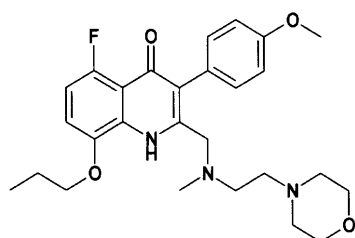
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11-1.17(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.87-2.15(3H, m), 2.39-2.42(4H, m), 2.46-2.51(2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.64-2.68(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.65-3.68(4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.74(2H, s), 3.83(3H, s), 4.07-4.12(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.74-6.96(4H, m), 7.16-7.20(2H, m), 10.35(1H, s)。

【 0 8 7 4 】

実施例179

【 0 8 7 5 】

【 化 2 2 5 】



50

【 0 8 7 6 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - { [メチル - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] メチル } - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造
 適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 1 2 7 - 1 2 8

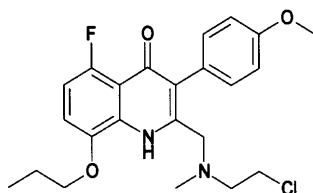
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10-1.17(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.86-2.00(2H, m), 2.30-2.42(7H, m), 2.46-2.52(2H, m), 2.58-2.64(2H, m), 3.52(2H, s), 3.52-3.63(4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.83(3H, s), 4.08-4.13(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.75-6.96(4H, m), 7.13-7.18(2H, d, $J=8.7$ Hz), 10.11(1H, s)。

【 0 8 7 7 】

実施例 180

【 0 8 7 8 】

【 化 2 2 6 】



【 0 8 7 9 】

2 - { [(2 - クロロエチル) メチルアミノ] メチル } - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 6 8 と同様に、上記化合物を製造した。

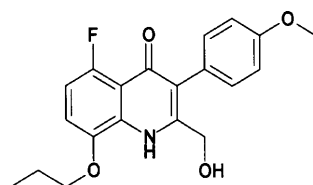
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.00-1.10(3H, m), 1.83-1.95(2H, m), 2.26(3H, s), 2.64(2H, m), 3.03(2H, s), 3.48(2H, m), 3.82(3H, s), 4.08-4.13(2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.75-6.96(4H, m), 7.32-7.45(2H, m), 8.89(0.6H, brs), 9.31(0.4H, brs)。

【 0 8 8 0 】

実施例 181

【 0 8 8 1 】

【 化 2 2 7 】



【 0 8 8 2 】

5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロボキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸メチル エステル 5 . 0 g (1 3 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (3 0 m l) を - 7 8 に冷却し、窒素雰囲気下水素化ジイソブチルアルミニウム (D I B A L - H) (1 M トルエン溶液) 3 0 m l を滴下した。滴下終了後、同温度で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温し、5 N 水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して黄色無定形固体の 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 4 . 8 g (収率 8 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.04-1.10(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.83-1.92(2H, m), 3.75(3H, s),

10

20

30

40

50

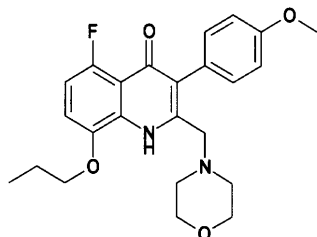
4.02-4.07(2H, t, J=6.5 Hz), 4.39(2H, s), 4.67(1H, brs), 6.71-6.83(4H, m), 6.95-6.98(2H, m), 9.82(1H, s)。

【 0 8 8 3 】

実施例182

【 0 8 8 4 】

【 化 2 2 8 】



10

【 0 8 8 5 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルメチル - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 7 5 - 1 7 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm :1.09-1.14(3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.94(2H, m), 2.32-2.47(4H, m), 3.47(2H, s), 3.55-3.68(4H, m), 3.77(3H, s), 4.12-4.16(2H, t, J=6.2 Hz), 6.79-7.00(3H, m), 7.06-7.14(2H, m), 7.15-7.25(1H, m), 10.21(1H, brs)。

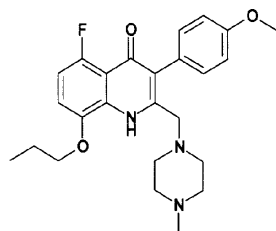
20

【 0 8 8 6 】

実施例183

【 0 8 8 7 】

【 化 2 2 9 】



30

【 0 8 8 8 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 7 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 2 0 4 - 2 0 5

¹H-NMR (CDCl₃) ppm :1.18-1.24(3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-2.08(2H, m), 2.31(3H, s), 2.36-2.79(8H, m), 3.49(2H, s), 3.84(3H, s), 4.08-4.13(2H, t, J=6.2 Hz), 6.68-7.00(4H, m), 7.11-7.22(2H, m), 10.21(1H, brs)。

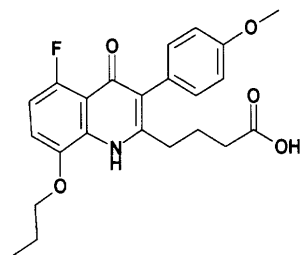
40

【 0 8 8 9 】

実施例184

【 0 8 9 0 】

【化 2 3 0】



【 0 8 9 1】

10

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル] 酪酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 1 5 4 - 1 5 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.71 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.4Hz), 2.57 (2H, t, J=7.0Hz), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz), 7.14 (1H, dd, J=4.0Hz, 8.8Hz), 10.40 (1H, brs)。

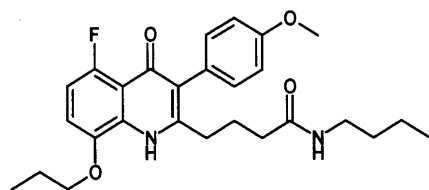
【 0 8 9 2】

実施例 185

20

【 0 8 9 3】

【化 2 3 1】



【 0 8 9 4】

N - ブチル - 4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル] ブチルアミドの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末 (ジエチルエーテル)

融点 1 3 4 - 1 3 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 0.82 (3H, t, J=6.9Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.30 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.84 (2H, q, J=6.9Hz), 1.98-2.03 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.4Hz), 6.81-6.93 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.82 (1H, t, J=5.0Hz), 10.97 (1H, brs)。

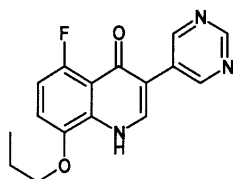
【 0 8 9 5】

実施例 186

40

【 0 8 9 6】

【化 2 3 2】



【 0 8 9 7】

5 - フルオロ - 8 - プロポキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - キノリン - 4 - オン

50

の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 > 250

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-2.00 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.8, 12.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=3.9, 8.8\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.10 (1H, s), 11.68 (1H, s)。

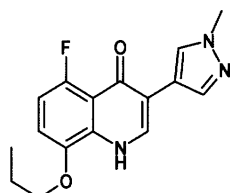
【0898】

実施例187

【0899】

【化233】

10



【0900】

5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

20

融点 223 - 225

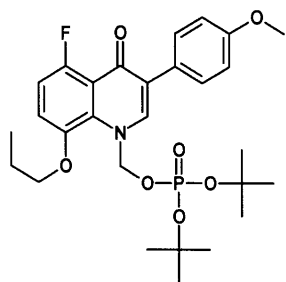
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8.7, 12.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=3.9, 8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.37 (1H, s), 11.36 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$)。

【0901】

実施例188

【0902】

【化234】



30

【0903】

リン酸ジ - tert - ブチル エステル 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 23 と同様にして、上記化合物を製造した。

40

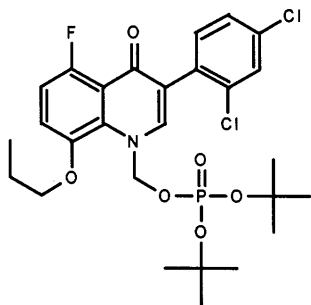
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.32 (2H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)。

【0904】

実施例189

【0905】

【化 2 3 5】



10

【 0 9 0 6】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキシ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.37 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.30 (2H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=9.0, 10.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=4.4, 9.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=2.1, 8.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, s)。

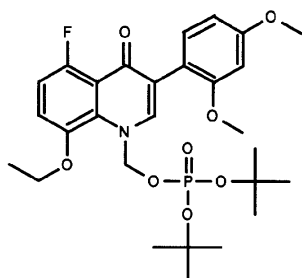
【 0 9 0 7】

実施例 190

20

【 0 9 0 8】

【化 2 3 6】



30

【 0 9 0 9】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 4 - オキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.37 (18H, s), 1.54 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.28 (2H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 6.50-6.60 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=9.0, 10.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, s)。

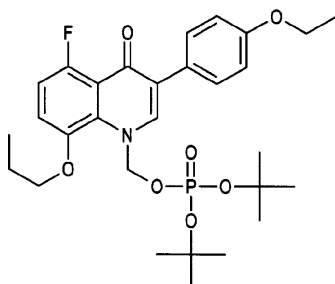
【 0 9 1 0】

実施例 191

40

【 0 9 1 1】

【化 2 3 7】



50

【 0 9 1 2 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.85-2.05 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.32 (2H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 6.80-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.61 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.78 (1H, s)。

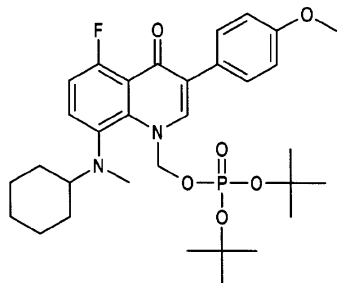
【 0 9 1 3 】

実施例192

【 0 9 1 4 】

10

【 化 2 3 8 】



【 0 9 1 5 】

20

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.02-1.90 (28H, m), 2.50-2.75 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.97 (1H, dd, $J=9.4, 10.7\text{Hz}$), 6.80-7.05 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=5.1, 8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=9.4, 12.1\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, s)。

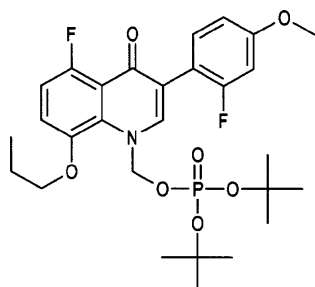
【 0 9 1 6 】

実施例193

【 0 9 1 7 】

30

【 化 2 3 9 】



【 0 9 1 8 】

40

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 5 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.30 (2H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 6.60-6.80 (2H, m), 6.96 (1H, dd, $J=9.0, 10.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)。

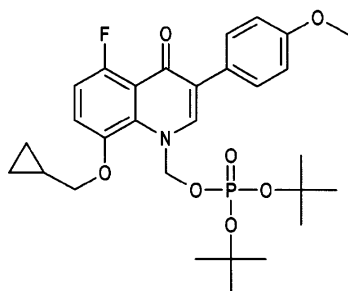
【 0 9 1 9 】

実施例194

50

【 0 9 2 0 】

【 化 2 4 0 】



10

【 0 9 2 1 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - シクロプロピルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 0.35-0.50 (2H, m), 0.60-0.75 (2H, m), 1.25-1.45 (19H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.40 (2H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 6.85-7.00 (3H, m), 7.04 (1H, dd, $J=4.6, 9.0\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)。

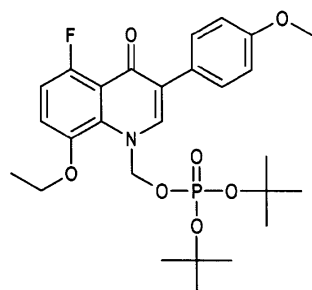
【 0 9 2 2 】

実施例195

20

【 0 9 2 3 】

【 化 2 4 1 】



30

【 0 9 2 4 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.36 (18H, s), 1.55 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.33 (2H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, s)。

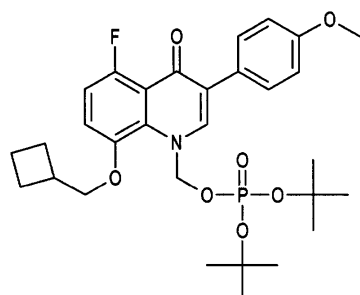
【 0 9 2 5 】

実施例196

【 0 9 2 6 】

40

【 化 2 4 2 】



【 0 9 2 7 】

50

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 8 - シクロブチルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

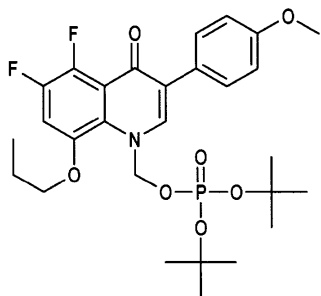
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.36 (18H, s), 1.85-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.30 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)。

【 0 9 2 8 】

実施例197

【 0 9 2 9 】

【 化 2 4 3 】



【 0 9 3 0 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

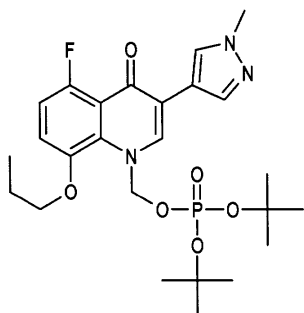
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.12 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.28 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=6.8, 11.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.78 (1H, s)。

【 0 9 3 1 】

実施例198

【 0 9 3 2 】

【 化 2 4 4 】



【 0 9 3 3 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.37 (18H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.34 (2H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=9.0, 11.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

【 0 9 3 4 】

実施例199

10

20

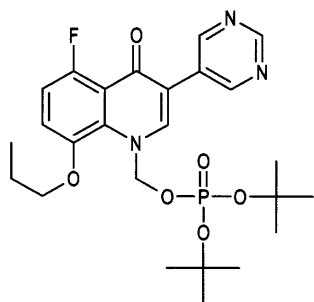
30

40

50

【 0 9 3 5 】

【 化 2 4 5 】



10

【 0 9 3 6 】

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.13 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.36 (18H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.36 (2H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=9.0, 10.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.15 (1H, s)。

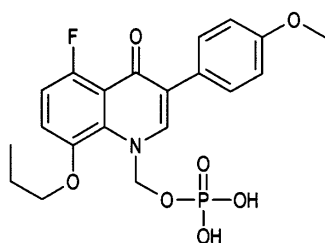
【 0 9 3 7 】

実施例200

【 0 9 3 8 】

20

【 化 2 4 6 】



【 0 9 3 9 】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

30

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.90 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.26 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=9.1, 11.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=4.5, 9.1\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, s)。

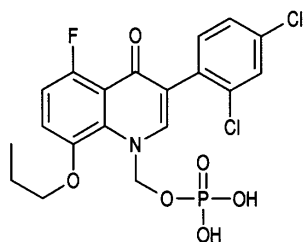
【 0 9 4 0 】

実施例201

【 0 9 4 1 】

【 化 2 4 7 】

40



【 0 9 4 2 】

リン酸モノ - [3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

50

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

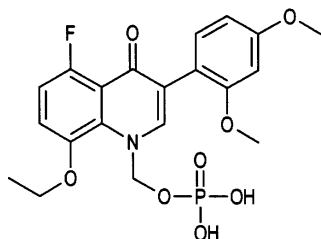
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.04 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.80-1.95 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.24 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=9.0, 11.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=4.6, 9.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.97 (1H, s)。

【 0 9 4 3 】

実施例202

【 0 9 4 4 】

【化 2 4 8 】



10

【 0 9 4 5 】

リン酸モノ - [3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

20

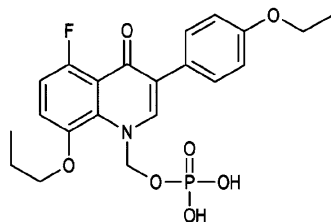
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.45 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.20 (2H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=9.0, 11.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, s)。

【 0 9 4 6 】

実施例203

【 0 9 4 7 】

【化 2 4 9 】



30

【 0 9 4 8 】

リン酸モノ - [3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.05 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.75-1.95 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.28 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 11.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, s)。

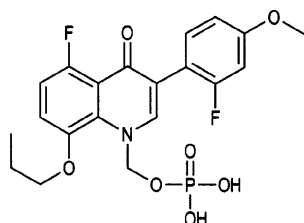
40

【 0 9 4 9 】

実施例204

【 0 9 5 0 】

【化 2 5 0】



【 0 9 5 1】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

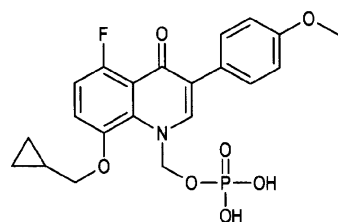
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.04 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=6.9Hz), 6.24 (2H, d, J=10.9Hz), 6.75-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 11.4Hz), 7.24-7.50 (2H, m), 7.95 (1H, s)。

【 0 9 5 2】

実施例 205

【 0 9 5 3】

【化 2 5 1】



20

【 0 9 5 4】

リン酸モノ - [8 - シクロプロピルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造 30

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

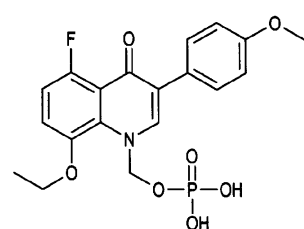
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, d, J=7.2Hz), 6.36 (2H, d, J=11.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=4.5, 9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9Hz), 8.03 (1H, s)。

【 0 9 5 5】

実施例 206

【 0 9 5 6】

【化 2 5 2】



40

【 0 9 5 7】

リン酸モノ - [8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造 50

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.45 (3H, t, J=6.9Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=6.9Hz)

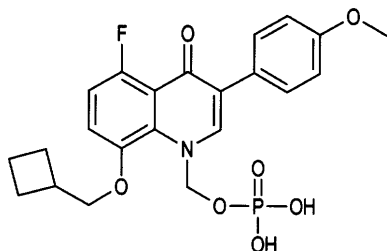
), 6.28 (2H, d, J=10.8Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 11.6Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.5, 9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9Hz), 8.03 (1H, s)。

【 0 9 5 8 】

実施例207

【 0 9 5 9 】

【 化 2 5 3 】



10

【 0 9 6 0 】

リン酸モノ - [8 - シクロブチルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.60-2.20 (6H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d, J=6.9Hz), 6.25 (2H, d, J=11.5Hz), 6.97 (2H, d, J=8.9Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 11.5Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.5, 9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, s)。

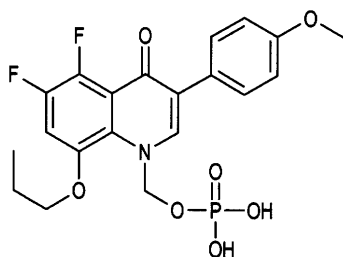
20

【 0 9 6 1 】

実施例208

【 0 9 6 2 】

【 化 2 5 4 】



30

【 0 9 6 3 】

リン酸モノ - [5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.04 (3H, t, J=7.4Hz), 1.705-2.00 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.5Hz), 6.25 (2H, d, J=11.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.70 (3H, m), 8.07 (1H, s)。

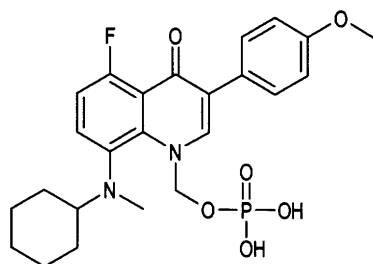
40

【 0 9 6 4 】

実施例209

【 0 9 6 5 】

【化 2 5 5】



【 0 9 6 6 】

10

リン酸モノ - [8 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.75-2.00 (10H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.90-4.60 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=9.5Hz), 6.48 (1H, d, J=9.5Hz), 7.00 (2H, d, J=8.9Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.6, 11.6Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9Hz), 8.16 (1H, dd, J=3.2, 8.6Hz), 8.22 (1H, s)。

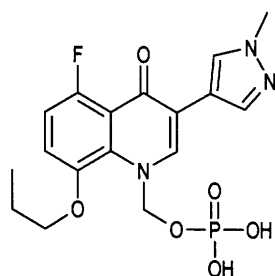
【 0 9 6 7 】

実施例 210

【 0 9 6 8 】

20

【化 2 5 6】



【 0 9 6 9 】

30

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様に、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.04 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.80-4.15 (5H, m), 6.29 (2H, d, J=10.5Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.5, 9.0Hz), 7.87 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

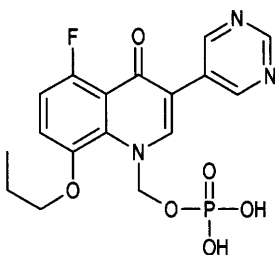
【 0 9 7 0 】

実施例 211

【 0 9 7 1 】

【化 2 5 7】

40



【 0 9 7 2 】

リン酸モノ - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル

50

- 4 H - キノリン - 1 - イルメチル) エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 と同様に、上記化合物を製造した。

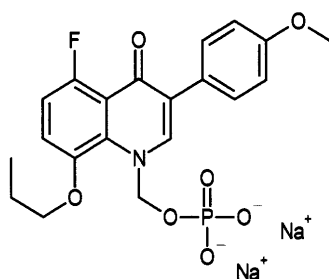
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.05 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.75-1.95 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.32 (2H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=9.1, 11.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=4.5, 9.1\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 9.10 (2H, s), 9.13 (1H, s)。

【 0 9 7 3 】

実施例212

【 0 9 7 4 】

【 化 2 5 8 】



10

【 0 9 7 5 】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - ルメチル] エステル ニナトリウム塩の製造

20

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 4 - 2 0 6

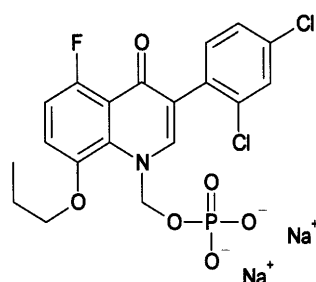
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.04 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=4.6, 9.1\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.14 (1H, s)。

【 0 9 7 6 】

実施例213

【 0 9 7 7 】

【 化 2 5 9 】



30

【 0 9 7 8 】

リン酸モノ - [3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル ニナトリウム塩の製造

40

融点 2 0 8 - 2 1 0

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

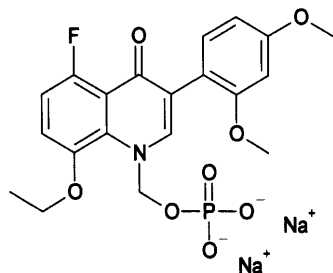
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.75-1.95 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=9.1, 12.2\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=4.7, 9.1\text{Hz}$), 7.32-7.40 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.21 (1H, s)。

【 0 9 7 9 】

実施例214

【 0 9 8 0 】

【化 2 6 0】



【 0 9 8 1】

10

リン酸モノ - [3 - (2 , 4 - ジメトオキシフェニル) - 8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 4 - オキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 5 - 2 0 7

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.03 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.55-6.65 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J=9.0, 12.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=4.7, 9.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, s)。

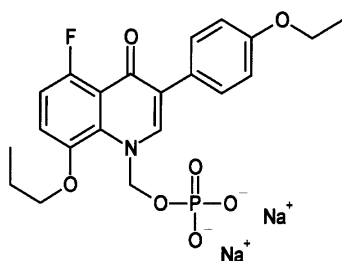
【 0 9 8 2】

実施例215

【 0 9 8 3】

20

【化 2 6 1】



【 0 9 8 4】

30

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - ルメチル] エステル ニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 0 - 2 0 2

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-1.90 (2H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 6.03 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J=4.6, 9.1\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, s)。

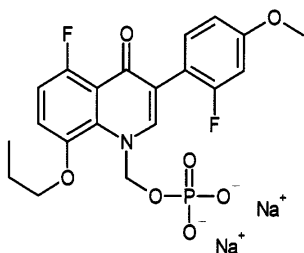
【 0 9 8 5】

実施例216

【 0 9 8 6】

40

【化 2 6 2】



【 0 9 8 7】

50

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - ルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 8 - 2 1 0

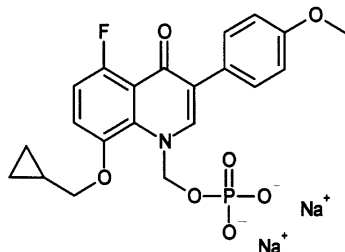
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.57 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.96 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 5.98 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J=8.4, 12.2\text{Hz}$), 7.15-7.30 (2H, m), 8.12 (1H, s)。

【 0 9 8 8 】

実施例 217

【 0 9 8 9 】

【 化 2 6 3 】



【 0 9 9 0 】

リン酸モノ - [8 - シクロプロピルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 2 - 2 0 4

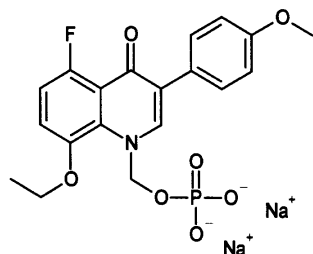
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.20-0.35 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.20-1.45 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.09 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.80-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.7, 9.0\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, s)。

【 0 9 9 1 】

実施例 218

【 0 9 9 2 】

【 化 2 6 4 】



【 0 9 9 3 】

リン酸モノ - [8 - エトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 2 0 6 - 2 0 8

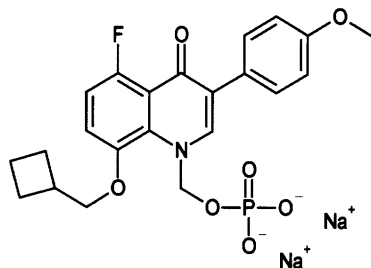
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm: 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.01 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=4.6, 8.9\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, s)。

【 0 9 9 4 】

実施例 219

【 0 9 9 5 】

【化 2 6 5】



【 0 9 9 6】

10

リン酸モノ - [8 - シクロブチルメトキシ - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 2 0 5 - 2 0 7

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 1.63-2.10 (6H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.99 (2H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=4.7, 9.1\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.14 (1H, s)。

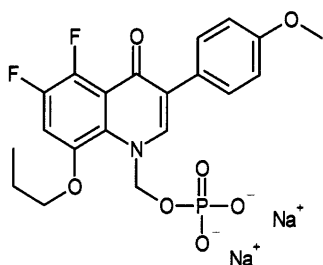
【 0 9 9 7】

実施例220

【 0 9 9 8】

20

【化 2 6 6】



【 0 9 9 9】

30

リン酸モノ - [5 , 6 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル二ナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様にして、上記化合物を製造した。

融点 2 0 5 - 2 0 6

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.94 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.02 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.90-7.50 (5H, m), 8.16 (1H, s)。

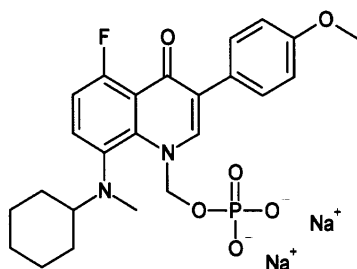
【 1 0 0 0】

実施例221

【 1 0 0 1】

【化 2 6 7】

40



【 1 0 0 2】

リン酸モノ - [8 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキ

50

シフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 25 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 196 - 198

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.60-1.75 (10H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.80 (1H, dd, $J=7.7, 7.8\text{Hz}$), 6.80-7.05 (4H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 8.18 (1H, s)。

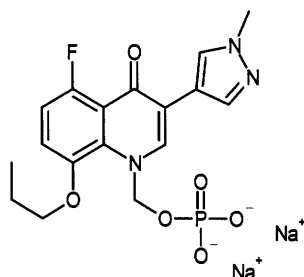
【1003】

実施例222

【1004】

【化268】

10



【1005】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステルニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 25 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 212 - 214

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.94 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 5.99 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=9.0, 12.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=4.7, 9.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, s)。

【1006】

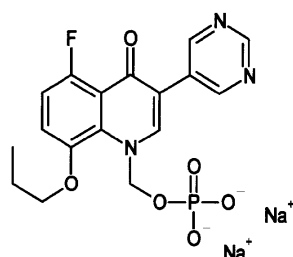
実施例223

【1007】

【化269】

20

30



40

【1008】

リン酸モノ - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル) エステルニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 25 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 205 - 207

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.96 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.95 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.10 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.9, 12.1\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=4.4, 8.9\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.94 (2H, s), 8.96 (1H, s)。

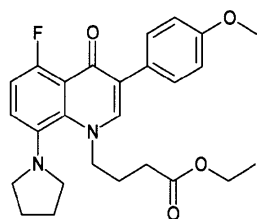
【1009】

実施例224

50

【 1 0 1 0 】

【 化 2 7 0 】



【 1 0 1 1 】

10

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酪酸エチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 1 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.23-1.29(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.70-1.78(2H, m), 1.91-2.15(6H, m), 2.52-2.87(2H, m), 3.14-3.44(2H, m), 4.00-4.08(2H, q, $J=6.1$ Hz), 4.59-4.64(2H, t, $J=6.9$ Hz), 6.87-7.03(3H, m), 7.14-7.37(1H, m), 7.51(1H, s), 7.55-7.73(2H, m)。

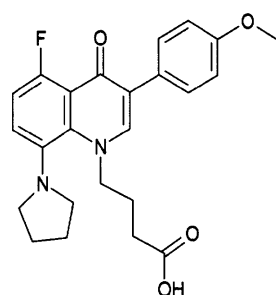
【 1 0 1 2 】

実施例225

【 1 0 1 3 】

20

【 化 2 7 1 】



【 1 0 1 4 】

30

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 4 H - キノリン - 1 - イル] 酪酸の製造

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.63-1.81(2H, m), 1.87-2.14(6H, m), 2.57-2.81(2H, m), 3.14-3.39(2H, m), 3.81(3H, s), 4.61-4.66(2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.84-7.01(3H, m), 7.25-7.30(1H, m), 7.52-7.63(3H, m)。

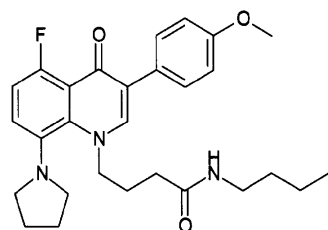
【 1 0 1 5 】

実施例226

【 1 0 1 6 】

【 化 2 7 2 】

40



【 1 0 1 7 】

N - ブチル - 4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 4 H - キノリン - 1 - イル] ブチルアミドの製造

50

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

褐色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :0.82-0.88(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.21-1.31(4H, m), 1.74-1.77(2H, m), 1.89-2.10(2H, m), 2.60-2.80(2H, m), 3.04-3.12(2H, m), 3.20-3.45(2H, m), 3.82(3H, s), 4.58-4.63(2H, m), 5.20-5.30(1H, m), 6.88-6.94(2H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.52(1H, s), 7.61-7.67(2H, m)。

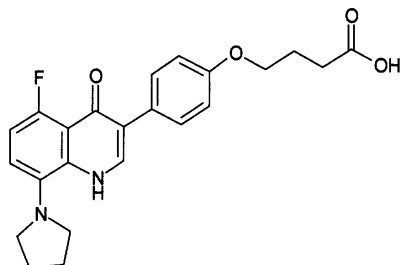
【 1 0 1 8 】

実施例227

【 1 0 1 9 】

【 化 2 7 3 】

10



【 1 0 2 0 】

4 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) フェノキシ] 酪酸の製造 20

適当な出発原料を用い、実施例 3 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm :1.80-2.00(6H, m), 2.33-2.39(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00-3.05(4H, m), 3.96-4.01(2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.84-6.93(3H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.50-7.53(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79(1H, s), 10.95(1H, s), 11.80-12.20(1H, brs)。

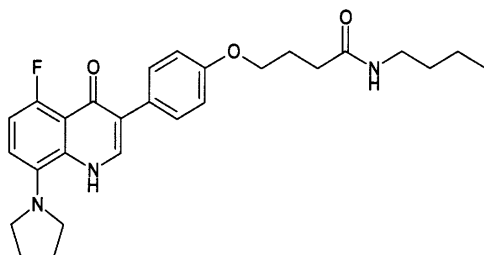
【 1 0 2 1 】

実施例228

【 1 0 2 2 】

【 化 2 7 4 】

30



【 1 0 2 3 】

N - ブチル - 4 - [4 - (5 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) フェノキシ] ブチルアミドの製造 40

適当な出発原料を用い、実施例 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

淡黄色粉末

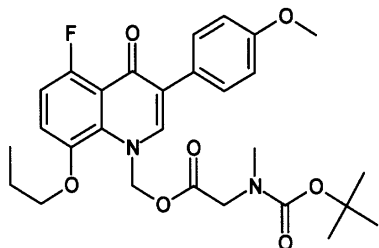
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm :0.81-0.87(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.40(4H, m), 1.85-1.95(6H, m), 2.19-2.25(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.97-3.10(6H, m), 3.93-3.98(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.85-6.93(3H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.51-7.54(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.75-7.83(2H, m), 10.97(1H, brs)。

【 1 0 2 4 】

実施例229

【 1 0 2 5 】

【化 2 7 5】



【1 0 2 6】

(tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1 . 0 g (3 . 0 ミリモル) の DMF 溶液 (1 5 m l) に、沃化ナトリウム 1 . 4 g (0 . 9 ミリモル) および水素化ナトリウム (6 0 % 油性) 2 2 0 m g (5 . 5 ミリモル) を加え、室温で 1 0 分間撹拌した。反応混合物を氷冷下、(tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酢酸クロロメチル エステル 2 . 5 2 g (1 0 . 6 ミリモル) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して淡黄色無定形固体の (tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 2 9 0 m g (収率 1 8 %) を得た。

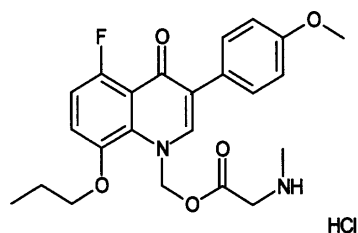
¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.00-1.15 (3H, m), 1.29-1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.88-2.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 6.46-6.51 (2H, s), 6.90-7.15 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74-7.79 (1H, s)。

【1 0 2 7】

実施例 230

【1 0 2 8】

【化 2 7 6】



【1 0 2 9】

メチルアミノ酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 塩酸塩の製造

(tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 1 0 0 m g (0 . 1 9 ミリモル) の酢酸エチル溶液 (2 m l) に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 1 m l を加え、室温で 3 時間撹拌した。析出した不溶物を濾取し、アセトンで洗浄後、乾燥して白色粉末のメチルアミノ酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 塩酸塩 7 8 . 3 m g (収率 8 8 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 6.61 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.9Hz), 7.11 (1H, dd, J=9.1, 11.5Hz), 7.39 (1H, dd, J=4.5, 9.1Hz), 7.60 (2H

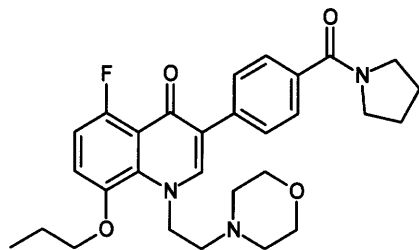
, d, J=8.9Hz), 8.17 (1H, s), 9.14 (2H, br)。

【 1 0 3 0 】

実施例231

【 1 0 3 1 】

【 化 2 7 7 】



10

【 1 0 3 2 】

5 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 8 - プロポキシ - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例106と同様にして、上記化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 1.77-1.88 (6H, m), 2.31-2.34 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=5.4Hz), 3.37-3.44 (8H, m), 4.04 (2H, t, J=6.5Hz), 4.67 (2H, d, J=5.4Hz), 7.01 (1H, dd, J=9.0Hz, 11.6Hz), 7.27 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.0Hz), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3Hz), 8.05 (1H, s)。

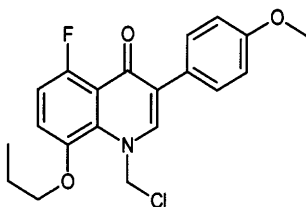
20

【 1 0 3 3 】

実施例232

【 1 0 3 4 】

【 化 2 7 8 】



30

【 1 0 3 5 】

1 - クロロメチル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

リン酸ジ - t e r t - ブチル エステル 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 3 0 0 m g (0 . 5 5 ミリモル) の酢酸エチル溶液 (3 m l) に氷冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 2 m l を加え、室温で2時間撹拌した。析出した不溶物を濾取し、乾燥して白色粉末の 1 - クロロメチル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 1 8 8 m g (収率 9 2 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70-2.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 6.40 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=4.5, 9.0Hz), 7.51 (1H, s), 8.59 (2H, d, J=8.8Hz)。

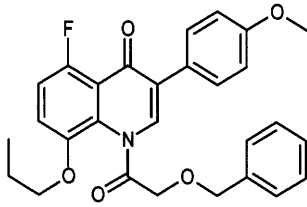
40

【 1 0 3 6 】

実施例233

【 1 0 3 7 】

【化 2 7 9】



【1038】

1 - (2 - ベンジルオキシアセチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

10

4 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシキノリン 1 . 5 g (3 . 4 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (5 0 m l) に氷冷下、ベンジルオキシアセチルクロリド 1 . 9 m l (3 当量) を加えて室温で一晩撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮して無色油状物の (t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酢酸 1 - (2 - ベンジルオキシアセチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン 2 5 0 m g (収率 1 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.90 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.38 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95-7.40 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92 (1H, s)。

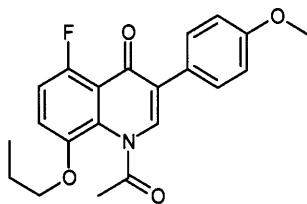
20

【1039】

実施例234

【1040】

【化 2 8 0】



30

【1041】

1 - アセチル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

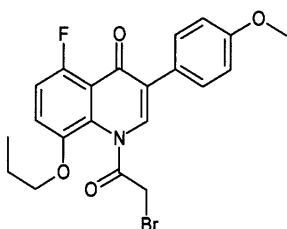
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.05 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, s)。

【1042】

実施例235

【1043】

【化 2 8 1】



50

【 1 0 4 4 】

1 - (2 - プロモアセチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 3 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 0.95-1.15 (3H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 3.80-4.20 (7H, m), 6.50-8.00 (7H, m)。

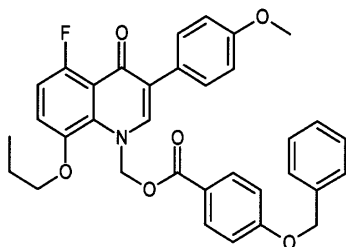
【 1 0 4 5 】

実施例 236

【 1 0 4 6 】

【 化 2 8 2 】

10



【 1 0 4 7 】

4 - ベンジルオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

20

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 9 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.90-7.15 (6H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

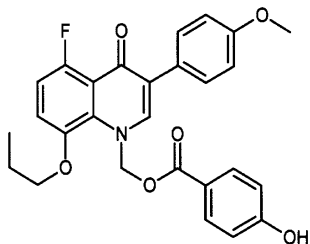
【 1 0 4 8 】

実施例 237

【 1 0 4 9 】

【 化 2 8 3 】

30



【 1 0 5 0 】

4 - ヒドロキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

4 - ベンジルオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 2 . 6 g (4 . 6 ミリモルの THF (3 0 m l) とエタノール (1 5 m l) 溶液に、10 %パラジウム/炭素 2 6 0 m g を加え、水素置換し、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過して触媒を除き、減圧下に濃縮乾固して淡黄色粉末の 4 - ヒドロキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 2 . 2 2 g (収率定量的) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.80-2.00 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.63 (2H, s), 6.42 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.4, 9.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, br), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, s)。

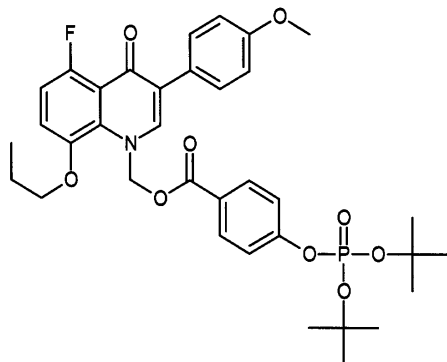
【 1 0 5 1 】

50

実施例238

【1052】

【化284】



10

【1053】

4 - (ジ - t e r t - ブチルホスホノオキシ) - 安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

4 - ヒドロキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 2.2 g (4.6 ミリモル) をアセトン 50 ml に懸濁し、テトラゾール 420 mg およびジ - t e r t - ブチルジイソプロピルホスホラミジト 1.9 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を氷冷し、30% 過酸化水素水 2.9 ml を加えて同温度で時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌後、減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1 2 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮乾固して白色無定形固体の 4 - (ジ - t e r t - ブチルホスホノオキシ) - 安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 2.51 g (収率 81%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.06 (3H, t, J=7.4Hz), 1.50 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.7Hz), 6.63 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=4.4, 9.0Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz)。

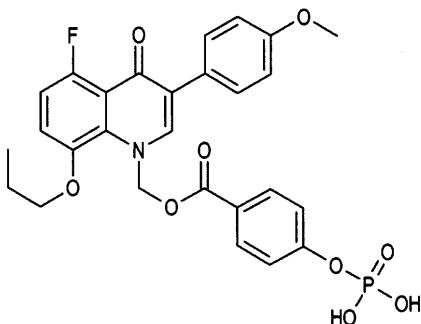
30

【1054】

実施例239

【1055】

【化285】



40

【1056】

4 - ホスホノオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

4 - (ジ - t e r t - ブチルホスホノオキシ) - 安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メ

50

トキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 500 mg のジクロロメタン溶液 (10 ml) に氷冷下、トリフルオロ酢酸 2 ml を加えて同温度で 1 時間撹拌した。得られる混合物を浴温 30 以下で減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して、淡黄色粉末の 4 - ホスホノオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 406.7 mg (収率 98%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm : 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.5Hz), 6.64 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.1, 11.5Hz), 7.27 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (1H, dd, J=4.4, 9.1Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.7Hz), 8.38 (1H, s)。

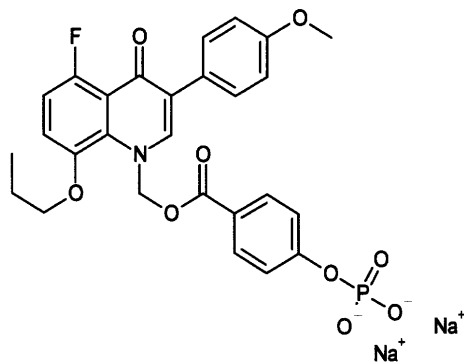
10

【 1 0 5 7 】

実施例 240

【 1 0 5 8 】

【 化 2 8 6 】



20

【 1 0 5 9 】

4 - ホスホノオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル ニナトリウム塩の製造

4 - ホスホノオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル 397 mg をイソプロピルアルコール 10 ml に懸濁し、氷冷下、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml を加え、同温度で 1 時間撹拌した。析出した不溶物を濾取し、アセトン - 水から再結晶して白色粉末の 4 - ホスホノオキシ安息香酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロボキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル ニナトリウム塩 338.6 mg を得た。

30

融点 205 - 207

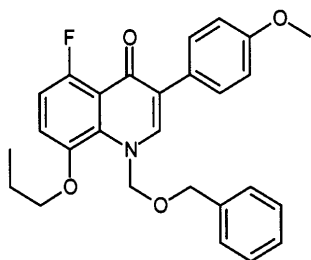
¹H-NMR (D₂O) ppm : 0.81 (3H, t, J=7.4Hz), 1.50-2.00 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7Hz), 6.30 (2H, s), 6.68 (2H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H, dd, J=9.1, 12.1Hz), 7.05-7.20 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=8.9Hz), 7.79 (1H, s)。

【 1 0 6 0 】

実施例 241

【 1 0 6 1 】

【 化 2 8 7 】



40

50

【 1 0 6 2 】

1 - ベンジルオキシメチル - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 9 と同様にして、上記化合物を製造した。

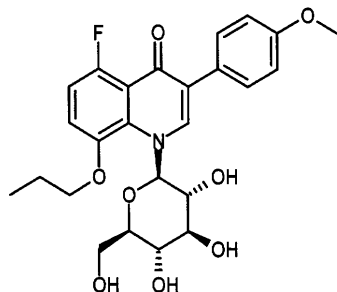
¹H-NMR (CDCl₃) ppm : 1.06 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6Hz), 4.44 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.90-7.40 (9H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s)。

【 1 0 6 3 】

実施例242

【 1 0 6 4 】

【 化 2 8 8 】



【 1 0 6 5 】

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1H - キノリン - 4 - オン 6 . 7 5 g (2 0 . 6 ミリモル) のクロロホルム溶液 (9 0 m l) に 1 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - アルファ - D - グルコピラノシル 1 7 . 0 g (4 1 . 3 ミリモル) 、 ベンジルトリ - n - ブチルアンモニウムプロミド 1 . 3 g (4 . 1 6 ミリモル) 、 炭酸カリウム 1 4 . 3 7 g (1 0 4 ミリモル) および水 0 . 4 5 m l の順で加え、クロロホルム 2 7 m l を追加して室温で 3 9 時間撹拌した。得られる混合物に、氷冷下 2 N 塩酸 8 0 m l を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 3 0 : 1 4 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣をエタノール 1 0 0 m l に溶解し、水酸化カリウム 5 . 4 4 g の水溶液 (8 . 1 6 m l) を加え、室温で 3 時間撹拌した。得られる反応液を減圧下に濃縮し、残渣に 2 N 塩酸 2 0 . 4 m l を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1 2 0 : 1 酢酸エチル : メタノール = 3 0 : 1) で精製した。精製物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶して白色粉末の 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロボキシ - 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 4 - オン 0 . 3 8 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.24-3.41 (3H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.11 (2H, m), 4.69 (1H, t, J=5.5Hz), 5.14-5.16 (2H, m), 5.33 (1H, d, J=5.4Hz), 6.51 (1H, d, J=8.9Hz), 6.94-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J=4.5Hz, 9.1Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, s)。

【 1 0 6 6 】

実施例243

【 1 0 6 7 】

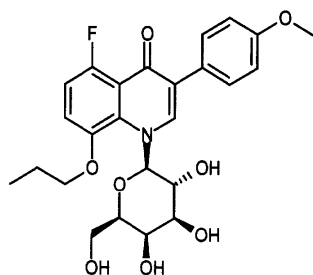
10

20

30

40

【化 2 8 9】



【 1 0 6 8 】

10

5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - プロポキシ - 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 4 2 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.81-1.89 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.58 (3H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.91 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.96-7.05 (3H, m), 7.28 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, s)。

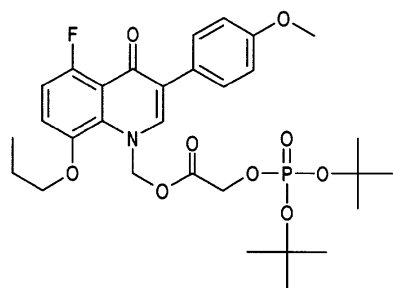
【 1 0 6 9 】

20

実施例 244

【 1 0 7 0 】

【化 2 9 0】



30

【 1 0 7 1 】

(ジ - t e r t - プチルホスホノオキシ) 酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキシ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.09 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.44 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.51 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, $J=4.5$, 9.0Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.73 (1H, s)。

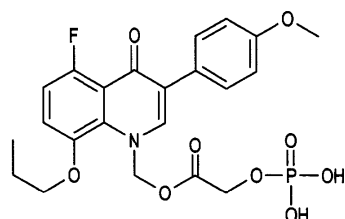
【 1 0 7 2 】

実施例 245

40

【 1 0 7 3 】

【化 2 9 1】



【 1 0 7 4 】

50

ホスホノオキシ酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 9 と同様に、上記化合物を製造した。

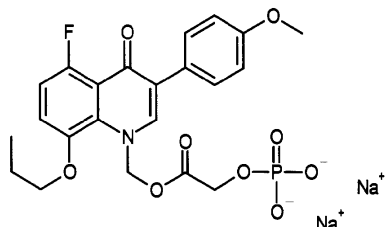
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 1.00 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.65-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.45 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.49 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=9.1, 11.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=4.4, 9.1\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.16 (1H, s)。

【 1 0 7 5 】

実施例 246

【 1 0 7 6 】

【 化 2 9 2 】



【 1 0 7 7 】

ホスホノオキシ酢酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステル ニナトリウム塩の製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 5 と同様に、上記化合物を製造した。

融点 1 6 0 - 1 6 2

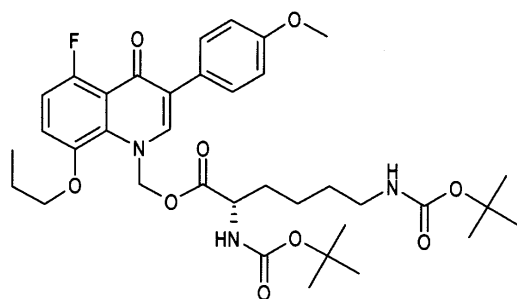
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm : 0.84 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.55-1.70 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.26 (2H, s), 6.73 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=9.2, 12.1\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.2\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78 (1H, s)。

【 1 0 7 8 】

実施例 247

【 1 0 7 9 】

【 化 2 9 3 】



【 1 0 8 0 】

(S) - 2 , 6 - ビス - t e r t - ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチルエステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 9 と同様に、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20-1.75 (24H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.48 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, s)。

【 1 0 8 1 】

実施例 248

10

20

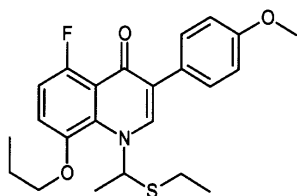
30

40

50

【 1 0 8 2 】

【 化 2 9 4 】



【 1 0 8 3 】

1 - (1 - エチルスルファニルエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル)
- 8 - プロポキシ - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造 10

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 9 と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.08 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.12 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.79 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.33 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.00 (1H, td, $J=6.7, 8.9\text{Hz}$), 4.12 (1H, td, $J=6.7, 8.9\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.29 (1H, s)。

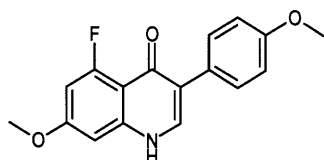
【 1 0 8 4 】

実施例249

【 1 0 8 5 】

【 化 2 9 5 】

20



【 1 0 8 6 】

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、上記化合物を製造した。

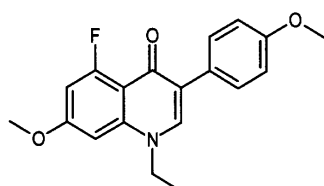
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 11.75 (1H, brs)。 30

【 1 0 8 7 】

実施例250

【 1 0 8 8 】

【 化 2 9 6 】



40

【 1 0 8 9 】

1 - エチル - 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - キノリン - 4 - オンの製造

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして、上記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.33 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, s)。

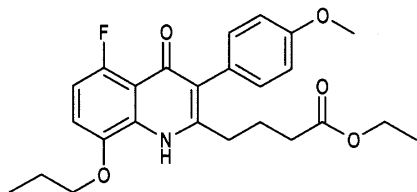
【 1 0 9 0 】

50

実施例251

【1091】

【化297】



【1092】

10

4 - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル] 酪酸エチル エステルの製造

適当な出発原料を用い、実施例2と同様にして、上記化合物を製造した。

白色粉末 (酢酸エチル)

融点 177 - 179

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$, 8.8Hz), 10.40 (1H, brs)。

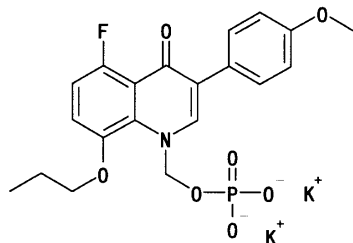
【1093】

20

実施例252

【1094】

【化298】



【1095】

30

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル ニカリウム塩の製造

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル 800 mg (1.83 ミリモル) をイソプロピルアルコール 30 ml に懸濁し、0 で 1 N - 水酸化カリウム水溶液 3.66 ml (3.66 ミリモル) を加えた。得られる混合物を 0 で 1.5 時間攪拌し、生成した不溶物を濾取し、アセトン-水から再結晶、乾燥して、白色粉末のリン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル ニカリウム塩 445 mg (収率 47%) を得た。

40

融点 184 - 186

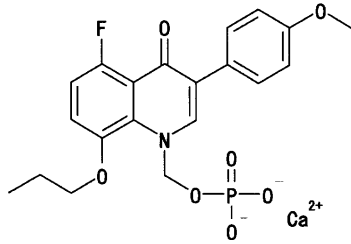
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.79-1.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.05 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.93-7.01 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=4.6$, 9.1Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, s)。

【1096】

実施例253

【1097】

【化 2 9 9】



【 1 0 9 8】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル カルシウム塩の製造 10

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル ニナトリウム塩 8 0 0 m g (1 . 6 6 ミリモル) を水 4 m l に溶かし、室温で塩化カルシウム 2 0 2 m g (1 . 8 2 ミリモル) の水溶液 1 m l を加えた。析出する固体を濾取し、水およびアセトンで洗浄、乾燥して、白色粉末のリン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル カルシウム塩 6 9 0 m g (収率 8 7 %) を得た。

融点 2 5 5 - 2 5 8 (分解)

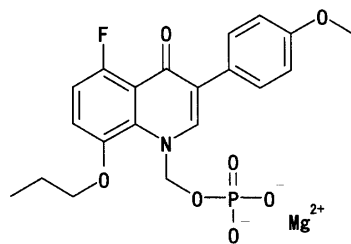
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80) ppm : 0.79-0.89 (3H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.91-4.01 (2H, m), 6.09-6.16 (2H, m), 6.74-6.90 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.40-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s)。 20

【 1 0 9 9】

実施例254

【 1 1 0 0】

【化 3 0 0】



30

【 1 1 0 1】

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル マグネシウム塩の製造

リン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル ニナトリウム塩 1 . 0 g (2 . 0 7 ミリモル) をメタノール 1 0 m l に懸濁し、室温で塩化マグネシウム 1 9 8 m g (2 . 0 8 ミリモル) のメタノール溶液 4 . 3 m l を加えた。得られる混合物を室温で 2 0 分間 40
 攪拌し、濃縮後に析出する固体を濾取し、水およびアセトンで洗浄、乾燥して、白色粉末のリン酸モノ - [5 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 8 - プロポキシ - 4 H - キノリン - 1 - イルメチル] エステル マグネシウム塩 8 4 5 m g (収率 8 8 %) を得た。

融点 2 6 5 - 2 6 9 (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80) ppm : 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.76-1.86 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.09 (2H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.80-6.98 (3H, m), 7.24 (1H, dd, $J=4.6, 8.6\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, s)。

【 1 1 0 2】

薬理試験1

50

1 - メチル - 4 - フェニルピリジニウム (MPP⁺) 処置ヒト神経芽細胞腫株SH - SY5Yを用いたミトコンドリア機能改善作用の測定

MPP⁺処置によりミトコンドリア機能が障害されたヒト神経芽細胞腫株SH - SY5Y [Bollim untha S.ら、J Biol Chem, 280, 2132 - 2140 (2005)及びShang T.ら、J Biol Chem, 280, 34644 - 34653 (2005)] において、化合物添加後のアラマーブルー蛍光色素を用いたミトコンドリア酸化還元活性測定値を指標 [Nakai M.ら、Exp Neurol, 179, 103 - 110 (2003)] に、ミトコンドリア機能改善作用を評価した。

【 1 1 0 3 】

ヒト神経芽細胞腫株SH - SY5Yは、10%牛胎仔血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM, 抗生物質として50 units/mlペニシリン及び50 µg/mlストレプトマイシン含有) を用い、37°C、5%炭酸ガス条件下で培養した。細胞をポリ - D - リジン塗布された96穴 (ウェル) 黒色プレートに $3 - 6 \times 10^4$ 細胞/cm²の濃度 (培地量100 µl/ウェル) で播き、上記培地で2日間培養した。さらに1%N2サプリメントを含むDMEM (N2 - DMEM) または1.5 mM MPP⁺を溶解した同培地に交換 (100 µl/ウェル) して39 ~ 48時間培養後、ミトコンドリア酸化還元活性測定系に供した。あらかじめジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解しておいた試験化合物をN2 - DMEMで希釈し、活性測定24時間前に10 µl/ウェルの容量で添加した (最終化合物濃度0.01 - 1 µg/ml)。

【 1 1 0 4 】

培地を吸引除去後に10%アラマーブルーを含む平衡塩類溶液 (154 mM塩化ナトリウム、5.6 mM塩化カリウム、2.3 mM塩化カルシウム、1.0 mM塩化マグネシウム、3.6 mM炭酸水素ナトリウム、5 mMグルコース、5 mMヘプス、pH 7.2) を100 µl/ウェルの容量で加え、37°Cの恒温槽で1時間反応させた後、蛍光検出器 (浜松ホトニクス社製、励起波長530 nm、測定波長580 nm) で蛍光強度を検出することにより、ミトコンドリア酸化還元活性の測定を行った。

【 1 1 0 5 】

DMSOのみを含む (最終濃度0.1%) 培地中で培養した細胞のウェルにおける蛍光強度を100%として、MPP⁺及び各試験化合物を含む培地中で培養した細胞のウェルの蛍光強度を相対的に示した。MPP⁺処置細胞群において、DMSOのみの添加よりも高い蛍光強度を示す試験化合物について、ミトコンドリア機能改善作用ありとした。

【 1 1 0 6 】

【表 1】

表 1

1-メチル-4-フェニルピリジニウム (MPP⁺) 処置ヒト神経芽細胞腫株SH-SY5Yを用いたミトコンドリア機能改善作用

試験化合物 濃度 (µg/ml)	蛍光強度 (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
実施例7の化合物	51	66	71	78	80	75
実施例12の化合物	48	80	74	83	82	68
実施例36の化合物	46	69	67	86	90	89
実施例48の化合物	46	60	81	92	93	80
実施例57の化合物	59	64	65	68	74	65
実施例69の化合物	48	78	64	68	67	65
実施例139の化合物	45	53	58	57	60	55
実施例161の化合物	41	59	55	67	71	66
実施例163の化合物	43	61	61	63	60	63
実施例171の化合物	49	61	61	65	67	68
実施例212の化合物	36	46	62	63	70	72
実施例222の化合物	46	59	64	66	62	73

【 1 1 0 7 】

薬理試験 2

1 - メチル - 4 - フェニル1,2,3,6 - テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置C57BL/6マウスを用いたドパミン神経保護作用の測定

MPTP処置によりドパミン作動性神経が傷害されたマウス[Chan P.ら、J Neurochem, 57, 348 - 351 (1991)]を用い、化合物投与後の脳線条体部位におけるドパミン神経のマーカー蛋白であるチロシン水酸化酵素 (TH) 並びにドパミントランスポーター (DAT) の蛋白レベルと同部位におけるドパミン含量を指標[Mori A.ら、Neurosci Res, 51, 265 - 274 (2005)]に、ドパミン神経保護作用を評価した。

【 1 1 0 8 】

試験動物として雄性C57BL/6マウス (10 - 12週齢、日本チャールスリバー株式会社) を用いた。MPTPは4 mg/mlの濃度になるように生理食塩水に溶解し、マウスに10 ml/kgの容量で皮下投与した。試験化合物は1 mg/mlの濃度になるように5%アラビアゴム/生理食塩水 (w/v) に懸濁した。マウスにMPTPを投与した30分後、24時間後、48時間後に各試験化合物またはその溶媒を10 ml/kgの容量で経口投与した。MPTP投与72時間後にマウスを断頭し、脳を取り出し、左右それぞれの線条体を摘出した。

【 1 1 0 9 】

左側線条体は、ウエスタンブロッティング法による蛋白レベルの解析サンプルとした。各組織をヘプス緩衝スクロース溶液 (0.32 Mスクロース、4 μ g/mlペプスタチン、5 μ g/mlアプロチニン、20 μ g/mlトリプシン阻害剤、4 μ g/mlロイペプチン、0.2 mMフェニルメタンスルフォニルフルオリド、2 mMエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、2 mMエチレングリコールビス (アミノエチルエーテル) 四酢酸、20 mMヘプス、pH 7.2) 中でホモジナイズし、蛋白定量用ピシンコニン酸キット (ピアス社製) を用いて蛋白定量を行った。レムリーサンプル緩衝液に溶解した同一蛋白量の各ホモジネートサンプルを、ドデシル硫酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル電気泳動に供した。電気泳動によって分離した蛋白質をポリフッ化ビニリデン膜に電氣的に転写し、THとDAT及びそれぞれの定量にハウスキーピング蛋白として用いるナトリウム - カリウムエーティーピーアーゼ ($\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$) 1サブユニットとアクチンに対する特異的抗体 (一次抗体、 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ はアップステートバイオテクノロジー社製、その他はケミコン社製) と反応させた。その後、それぞれの一次抗体に対する西洋わさびペルオキシダーゼ標識二次抗体 (アマシャム社製) を結合させ、ペルオキシダーゼの酵素活性に由来する化学発光をX線フィルムで検出した。フィルム上の蛋白バンド密度をデンシトメーター (バイオラド社製) で解析し、 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ に対するTHの値とアクチンに対するDATの値を算出した。

【 1 1 1 0 】

右側線条体は、摘出後速やかに組織重量を測定し、ドパミン含量解析サンプルとした。各組織を、測定の内部標準物質とするイソプロテレノールを含む0.1 N過塩素酸溶液中で、超音波破碎機を用いて氷冷しながらホモジナイズした。ホモジネートを20000g、4°Cで15分間遠心分離した後に得られた上清を、逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー (エイコム社製) に供した。移動相である15%メタノール - 0.1 Mクエン酸/0.1 M酢酸ナトリウム緩衝液 (190 mg/l 1 - オクタンスルホン酸ナトリウム及び5 mg/l EDTA含有、pH 3.5) を0.5 ml/minの流速で流し、電気化学検出器 (印加電圧 +750 mV vs Ag/AgCl、エイコム社製) を用いて各サンプルのドパミンピークを検出した。同定したドパミンピークから、解析ソフト (ギルソン社製) を用いて、各サンプルにおける組織重量あたりのドパミン含量を算出した。

【 1 1 1 1 】

両方の解析において、MPTP無処置マウス由来サンプルの値を100%として、試験化合物や溶媒のみを投与したMPTP処置マウス由来サンプルの値を相対的に示した。非臨床統計解析システムを用いて統計処理を行い、有意確率値が0.05より低い場合に有意差ありとした。MPTP処置マウスにおいて、溶媒投与群に対し各試験薬物投与群で蛋白レベルの増加が見られ、その間に2群間のt - 検定で有意な差が見られた場合にドパミン神経保護作用ありとし

10

20

30

40

50

た。

【 1 1 1 2 】

薬理試験 3

ラット中大脳動脈閉塞再灌流モデルを用いた神経保護作用の測定

ラットの中大脳動脈を閉塞、再灌流することにより作製する脳卒中モデル [Koizumi J. ら、Jpn J Stroke, 8, 1 - 8 (1986)] において、化合物投与後の脳梗塞巣体積を指標 [Kitagawa H. ら、Neurol Res, 24, 317 - 323 (2002)] に、神経保護作用を評価した。

【 1 1 1 3 】

試験動物として雄性Wistarラット（12 - 16週齢、日本SLC株式会社）を用いた。イソフルラン麻酔下においてラットを37 °Cに保温し、自然呼吸のまま背位に固定した。ラット頸部を正中切開し、迷走神経を損傷させることなく右総頸動脈、右外頸動脈及び右内頸動脈を剥離した後、右総頸動脈及び右外頸動脈を結紮し、右内頸動脈起始部に糸をかけ、右総頸動脈に割を入れた。約17 mmのNo.4-0ナイロン糸に直径0.30-0.35 mmになるようにシリコンコーティングした栓子を右内頸動脈に挿入し、右中大脳動脈起始部を塞栓した。栓子と共に右内頸動脈を結紮し、皮膚を仮縫合した後、ラットを飼育ケージに戻した。1.5時間閉塞後に再びイソフルラン麻酔下で仮縫合していた縫合糸を取り除き、栓子を軽く引いて再灌流を行った。皮膚を縫合した後、ラットを飼育ケージに戻した。試験化合物は1.5-15mg/mlの濃度になるようにTris緩衝液や生理食塩水に溶解し、血管閉塞直後および再灌流直後に各試験化合物溶液もしくはその溶媒を2 ml/kgの容量で静脈内投与した。

【 1 1 1 4 】

中大脳動脈の再灌流24時間後にラット全脳を摘出した。大脳と小脳の境界より厚さ2 mmの大脳冠状切片を作製し、1% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) 溶液で37°C 30分間インキュベートした後、10%中性ホルマリンに浸漬し固定した。大脳冠状切片の画像を取り込み、画像解析ソフト (Win ROOF Ver. 5.6, 三谷商事) を用いて切片表面上のTTC非染色領域の面積を計測した。計測した面積値に切片厚の2 mmをかけて体積値とし、各切片の体積値の合計を脳梗塞巣体積として算出した。

【 1 1 1 5 】

薬物非投与群と薬物投与群の間の脳梗塞巣体積の統計学的差異は、非臨床統計解析システムを用いてt - 検定（両側）で解析し、有意確率値が0.05より低い場合に有意差ありとした。薬物投与群において、薬物非投与群に対し統計学的に有意な脳梗塞巣減少作用が見られた場合に神経保護作用ありとした。

【 1 1 1 6 】

薬理試験 4

試験化合物の調整

試験化合物を100%ジメチルスルホキシド (DMSO, シグマアルドリッチ社製) に溶解し、10 mMの貯蔵溶液を作製した。これらの溶液をアッセイ用緩衝液 (蒸留水に50 mM Tris - HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween - 20を溶解) とDMSOにより、20% DMSOを含むアッセイ用緩衝溶液に最終濃度が1、2、4、12、40、120、400、1200 μMになるように希釈しキノンレダクターゼ2阻害活性の測定実験に用いた。

キノンレダクターゼ2阻害活性測定の実験手順

ヒト型組換えキノンレダクターゼ2タンパク質はシグマアルドリッチ社より購入した。キノンレダクターゼ2の基質であるメナジオンはシグマアルドリッチ社から購入した。補基質である1 - ベンジル - 1, 4 - ジヒドロニコチナミド (BNAH) は、東京化成販売株式会社から購入した。キノンレダクターゼ2により酸化されるBNAHの量を、キノンレダクターゼ2の酵素活性の指標として測定した。キノンレダクターゼ2 (1.7 mg / vial) はアッセイ用緩衝液に1 mg / mlになるよう溶解した。また、メナジオンとBNAHはDMSOに溶解した後、アッセイ用緩衝液を用い400 μM (1.5% DMSO)、1 mM (0.5% DMSO) になるように希釈した。キノンレダクターゼ2の酵素活性の測定は、96穴プレートを使用し室温で行った。96穴プレートの1穴あた

りの溶液量は150 μ lとし、試験化合物及び参照化合物を最終濃度0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μ Mとなるように調製した。また、キノンレダクターゼ2を0または8 ng/mlになるように調製した。更に、BNAHを100 μ Mになるよう調製した。酵素反応は50 μ lのメナジオン（最終濃度100 μ M）を加え混合することにより開始させた。キノンレダクターゼ2によりBNAHが酸化されたときに340 nm波長の励起光照射によって発せられる蛍光を440 nmのフィルターで検出し、0から15分まで測定した。キノンレダクターゼ2の阻害活性（IC₅₀）はMicrosoft Office Excel 2003を用い算出した。

【表2】

表2 キノンレダクターゼ2に対する試験化合物の阻害活性

10

試験化合物	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
実施例46の化合物	3.83
実施例57の化合物	1.32
実施例92の化合物	13.78

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/553	(2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	31/4741	(2006.01)	A 6 1 K	31/4741
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)	A 6 1 K	31/4745
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	221/10	(2006.01)	C 0 7 D	221/10
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/04
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04
C 0 7 D	221/16	(2006.01)	C 0 7 D	221/16
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	491/052	(2006.01)	C 0 7 D	491/052
C 0 7 D	491/048	(2006.01)	C 0 7 D	491/048
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04
C 0 7 D	215/28	(2006.01)	C 0 7 D	215/28
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	401/10	(2006.01)	C 0 7 D	401/10
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04
C 0 7 H	19/04	(2006.01)	C 0 7 H	19/04
C 0 7 F	9/60	(2006.01)	C 0 7 F	9/60
C 0 7 F	9/6561	(2006.01)	C 0 7 F	9/6561
C 0 7 F	9/6558	(2006.01)	C 0 7 F	9/6558

1 1 2 T

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 1 3 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 2 8 9 8 2 (J P , A)

欧州特許出願公開第 0 1 8 8 6 9 9 6 (E P , A 1)

米国特許第 0 6 6 4 5 9 8 3 (U S , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 2 1 5 / 0 0

C 0 7 D 2 2 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 1 7 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

C 0 7 D 4 9 1 / 0 0

C 0 7 H 1 9 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

