

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4662630号
(P4662630)

(45) 発行日 平成23年3月30日(2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月14日(2011.1.14)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 498/04	(2006.01)	CO7D 498/04	105
CO7D 498/14	(2006.01)	CO7D 498/14	
CO7D 513/04	(2006.01)	CO7D 513/04	343
CO7D 513/14	(2006.01)	CO7D 513/14	
CO7D 517/04	(2006.01)	CO7D 517/04	

請求項の数 8 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-562377 (P2000-562377)
(86) (22) 出願日	平成11年7月28日(1999.7.28)
(65) 公表番号	特表2002-524392 (P2002-524392A)
(43) 公表日	平成14年8月6日(2002.8.6)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/017027
(87) 国際公開番号	W02000/006577
(87) 国際公開日	平成12年2月10日(2000.2.10)
審査請求日	平成18年7月7日(2006.7.7)
(31) 優先権主張番号	60/094, 346
(32) 優先日	平成10年7月28日(1998.7.28)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	09/361, 544
(32) 優先日	平成11年7月27日(1999.7.27)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	505005049
	スリーエム イノベイティブ プロパティ ズ カンパニー
	アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133 -3427, セント ポール, ポスト オ フィス ボックス 33427, スリーエ ム センター
(74) 代理人	100077517
	弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100092624
	弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100087413
	弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100082898
	弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

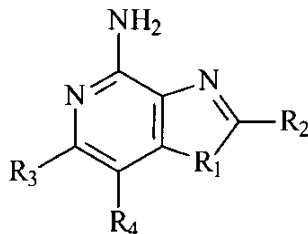
(54) 【発明の名称】 オキサゾロ、チアゾロ、およびセレナゾロ [4, 5-c] -キノリン-4-アミン、ならびにそのアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

(式中、R₁は、酸素、硫黄、およびセレンからなる群から選択され；R₂は、

- 水素；
- アルキル；

- アルキル - OH ;
 - 八口アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アルキル - X - アルキル ;
 - アルキル - X - アルケニル ;
 - アルケニル - X - アルキル ;
 - アルケニル - X - アルケニル ;
 - アルキル - N (R₅)₂ ;
 - アルキル - N₃ ;
 - アルキル - O - C (O) - N (R₅)₂ ;
 - ヘテロシクリル ;
 - アルキル - X - ヘテロシクリル ;
 - アルケニル - X - ヘテロシクリル ;
 - アリール ;
 - アルキル - X - アリール ;
 - アルケニル - X - アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - アルキル - X - ヘテロアリール ; および
 - アルケニル - X - ヘテロアリール
- からなる群から選択され ;
- R₃およびR₄は、ひとまとめにして、R₃およびR₄が、縮合された置換されているかまたは置換されていないベンゼン環、または縮合された置換されているかまたは置換されていないピリジン環を形成し ;
- Xは、- O -、- S -、- NR₅ -、- C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、および単結合からなる群から選択され ; ならびに
- 各R₅は、独立してHまたはC₁₋₈アルキルである。) の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩。
- 【請求項2】
- R₁が酸素または硫黄である、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項3】
- R₁が硫黄である、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項4】
- R₂がC₁₋₄アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。
- 【請求項5】
- 2 - n - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩。
- 【請求項6】
- 2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - ベンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - (4 - アミノチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジメチルエチルカルバメート ;
 - 2 - (エトキシメチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 - 2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;

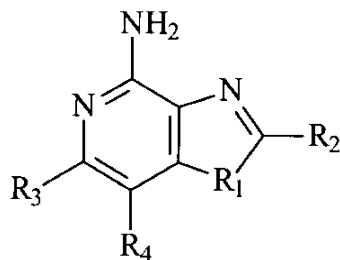
- 2 - (2 - メチルプロピル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ベンジルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 (4 - アミノチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 2 - イル)メタノール ;
 2 - メチルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - エチルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4, 8 - ジアミン ;
 2 - プロピルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 8 - ブロモ - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチル - 7 - メチルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メチル - 2 - プロピルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 7 - フルオロ - 2 - プロピルオキサゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 7 - フルオロ - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (4 - モルホリノ)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (1 - ピロリジノ)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチルチアゾロ[4, 5 - c][1, 5]ナフチリジン - 4 - アミン ;
 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c][1, 5]ナフチリジン - 4 - アミン ;
 7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メトキシ - 2 - プロピルチアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン ;

およびその薬学的に受容可能な塩、
 からなる群から選択される化合物。

【請求項 7】

治療有効量の式 I (a)

【化 2】



I(a)

(式中、 R_1 は、酸素、硫黄、およびセレンからなる群から選択され；
 R_2 は、

- 水素；
- アルキル；
- アルキル - OH；
- ハロアルキル；
- アルケニル；
- アルキル - X - アルキル；
- アルキル - X - アルケニル；
- アルケニル - X - アルキル；

- アルケニル - X - アルケニル ;
- アルキル - N (R₅)₂ ;
- アルキル - N₃ ;
- アルキル - O - C (O) - N (R₅)₂ ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - X - ヘテロシクリル ;
- アルケニル - X - ヘテロシクリル ;
- アリール ;
- アルキル - X - アリール ;
- アルケニル - X - アリール ;
- ヘテロアリール ;
- アルキル - X - ヘテロアリール ; および
- アルケニル - X - ヘテロアリール ;

10

からなる群から選択され ;

R₃およびR₄は、ひとまとめにして、R₃およびR₄が、縮合された置換されているかまたは置換されていないベンゼン環、または縮合された置換されているかまたは置換されていないピリジン環を形成し ;

Xは、- O -、- S -、- NR₅-、- C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、および単結合からなる群から選択され ; ならびに

各R₅は、独立してHまたはC₁₋₈アルキルである。)

20

の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の組成物を哺乳動物 (人体を除く。) に投与することを含む、哺乳動物のサイトカイン生合成を誘導する方法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

発明の分野

本発明は、オキサゾロ、チアゾロ、およびセレナゾロ [4 , 5 - c] - キノリン -、テトラヒドロキノリン - 4 - アミン、ならびにそのアナログ、ならびにそれらの調製に使用される中間体に関する。本発明はまた、上記の化合物を含む薬学的組成物、ならびに免疫調節薬としての、かつインターフェロン - 生合成および / または腫瘍壊死因子 - 生合成を含むサイトカイン生合成を誘導するための、これらの化合物の使用に関する。

30

【 0 0 0 2 】

発明の背景および関連先行技術

1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン環系に関する最初の信頼性のある報告である、B a c k m a n ら , J . O r g . C h e m . 1 5 , 1 2 7 8 - 1 2 8 4 (1 9 5 0) は、抗マラリア薬として使用する可能性のある 1 - (6 - メトキシ - 8 - キノリニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンの合成について述べている。その後、様々な置換 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンの合成が報告されている。例えば、J a i n ら , J . M e d . C h e m . 1 1 , 8 7 - 9 2 (1 9 6 8) は、抗痙攣薬および心臓血管薬として使用する可能性のある化合物 1 - [2 - (4 - ピペチジル) エチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを合成した。また、B a r a n o v ら , C h e m . A b s . 8 5 , 9 4 3 6 2 (1 9 7 6) および B e r e n y i ら , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1 8 , 1 5 3 7 - 1 5 4 0 (1 9 8 1) は 2 - オキソイミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを報告している。

40

【 0 0 0 3 】

上記の報告の後、1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、ならびにその 1 - および 2 - 置換誘導体は、抗ウイルス剤、気管支拡張薬、および免疫調節薬として有用であることが見出された。これらは、米国特許第 4 , 6 8 9 , 3 3 8 号 ; 同 4 , 6 9 8 ,

50

348号；同4,929,624号；同5,037,986号；同5,266,675号；同5,268,376号；同5,346,905号；同5,389,640号；同5,605,899号；同5,352,784号；同5,446,153号；および同5,482,936号に記載されている。Shenら,米国特許第4,038,396号および同4,131,677号は、抗炎症性、鎮痛性、および解熱性を有する、いくつかのオキサゾロ-およびチアゾロピリジンについて述べている。

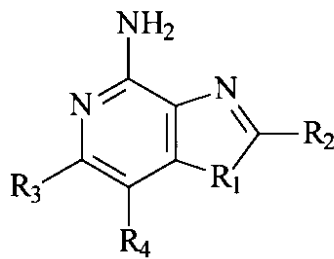
【0004】

発明の要約

本発明は、式Iの化合物

【化4】

10



(I)

20

(式中、 R_1 は、酸素、硫黄、およびセレンからなる群から選択され；

R_2 は、

- 水素；
- アルキル；
- アルキル - OH；
- ハロアルキル；
- アルケニル；
- アルキル - X - アルキル；
- アルキル - X - アルケニル；
- アルケニル - X - アルキル；
- アルケニル - X - アルケニル；
- アルキル - $N(R_5)_2$ ；
- アルキル - N_3 ；
- アルキル - O - C(O) - $N(R_5)_2$ ；
- ヘテロシクリル；
- アルキル - X - ヘテロシクリル；
- アルケニル - X - ヘテロシクリル；
- アリール；
- アルキル - X - アリール；
- アルケニル - X - アリール；
- ヘテロアリール；
- アルキル - X - ヘテロアリール；および
- アルケニル - X - ヘテロアリール

30

40

からなる群から選択され；

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して：

- 水素；
- X - アルキル；

50

- 八口；
- 八口アルキル；
- $N(R_5)_2$

であるか；あるいは、 R_3 および R_4 をひとまとめにして、 R_3 および R_4 が、縮合芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、またはヘテロ環式環を形成し；Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、および結合からなる群から選択され；ならびに

各 R_5 は、独立してHまたは C_{1-8} アルキルであり；

但し R_1 が硫黄の場合、 R_3 は $-NH_2$ でない。）

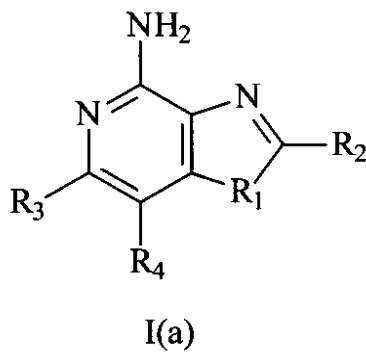
あるいは、その薬学的に受容可能な塩を提供する。

10

【0005】

第2の態様として、本発明は、治療有効量の式I(a)

【化5】



20

(式中、 R_1 は、酸素、硫黄、およびセレンからなる群から選択され；

R_2 は、

- 水素；
 - アルキル；
 - アルキル-OH；
 - 八口アルキル；
 - アルケニル；
 - アルキル-X-アルキル；
 - アルキル-X-アルケニル；
 - アルケニル-X-アルキル；
 - アルケニル-X-アルケニル；
 - アルキル- $N(R_5)_2$ ；
 - アルキル- N_3 ；
 - アルキル-O-C(O)- $N(R_5)_2$ ；
 - ヘテロシクリル；
 - アルキル-X-ヘテロシクリル；
 - アルケニル-X-ヘテロシクリル；
 - アリール；
 - アルキル-X-アリール；
 - アルケニル-X-アリール；
 - ヘテロアリール；
 - アルキル-X-ヘテロアリール；および
 - アルケニル-X-ヘテロアリール；
- からなる群から選択され；

30

40

50

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して：

- 水素；
- X - アルキル；
- ハロ；
- ハロアルキル；
- $N(R_5)_2$

であるか；あるいは、 R_3 および R_4 をひとまとめにして、 R_3 および R_4 が、縮合芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、またはヘテロ環式環を形成し；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、および結合からなる群から選択され；ならびに

各 R_5 は、独立してHまたは C_{1-8} アルキルである。)の化合物

あるいはその薬学的に受容可能な塩であると、薬学的に受容可能なビヒクルを含む薬学的組成物を提供する。

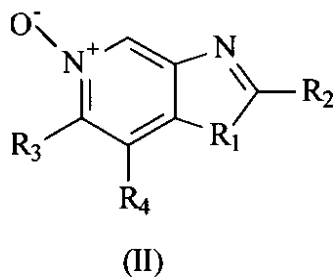
【0006】

式I(a)の化合物は、ヒトを含む動物のサイトカイン生合成を誘導するのに有用である。本発明の化合物により誘導することができるサイトカインとして、インターフェロン、特に、インターフェロン- α および腫瘍壊死因子- α が挙げられるが、それに限定されない。従って、本発明はまた、式I(a)の化合物を含む組成物の有効量を動物に投与することにより、動物のサイトカイン生合成を誘導する方法を提供する。発明の化合物は、サイトカイン生合成を誘導することができるため、ウイルス性疾患および腫瘍性疾患を含む様々な症状を治療することに有用であり、本発明は、式I(a)の化合物を含む組成物の治療有効量を被検体に投与することにより、被検体のこのような症状を治療する方法をさらに提供する。

【0007】

さらに別の態様として、本発明は、式I I

【化6】



(式中、 R_1 は、酸素、硫黄、およびセレンからなる群から選択され；

R_2 は、

- 水素；
- アルキル；
- アルキル-OH；
- ハロアルキル；
- アルケニル；
- アルキル-X-アルキル；
- アルキル-X-アルケニル；
- アルケニル-X-アルキル；
- アルケニル-X-アルケニル；

- アルキル - N (R₅)₂ ;
- アルキル - N₃ ;
- アルキル - O - C (O) - N (R₅)₂ ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - X - ヘテロシクリル ;
- アルケニル - X - ヘテロシクリル ;
- アリール ;
- アルキル - X - アリール ;
- アルケニル - X - アリール ;
- ヘテロアリール ;
- アルキル - X - ヘテロアリール ;
- アルケニル - X - ヘテロアリール ;
- S O₂ C H₃ ; および
- C H₂ - O - C (O) - C H₃

からなる群から選択され ;

R₃およびR₄は、それぞれ独立して

- 水素 ;
- X - アルキル ;
- ハロ ;
- ハロアルキル ;
- N (R₅)₂

であるか ; あるいは、R₃およびR₄をひとまとめにして考えると、R₃および R₄は、縮合芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、またはヘテロ環式環 を形成し ;

Xは、- O -、- S -、- N R₅ -、- C (O) -、- C (O) O -、および結 合からなる群から選択され ; ならびに

各R₅は、独立してHまたはC₁₋₈アルキルである。) の中間体化合物を提供する。

【 0 0 0 8 】

発明の詳細な説明

本発明は、式 I の化合物、式 I (a) の化合物を含む薬学的組成物、および式 I (a) の化合物を用いた治療方法、ならびに式 I および I (a) の化合物を調製するために使用される式 I I の中間体化合物を含む。

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用する用語「アルキル」および「アルケニル」は、特に指定のない限り、1 ~ 20 個、好ましくは1 ~ 10 個、より好ましくは1 ~ 8 個の炭素原子を含む、直鎖または分枝炭化水素基あるいは環状基 (すなわち、シクロアルキルおよびシクロアルケニル) を意味する。代表的なアルキル基は、例えば、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、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチルなどである。例示的な環状基として、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、およびアダマンチルが挙げられる。接頭辞「alk」(例えば「アルコキシ」として使用する場合など) もまた同じ意味を有する。

【 0 0 1 0 】

用語「アリール」は、炭素環式芳香環または環系を意味する。アリール基は、好ましくは、6 員環 (例えば、フェニル) または芳香族多環系 (例えば、ナフチル) である。最も好ましいアリール基は、以下で定義する1または複数の置換基で置換されていなくても、置換されていてもよいフェニルである。他の適切なアリール基の例として、ビフェニル、フルオレニル、およびインデニルが挙げられる。

【 0 0 1 1 】

用語「ヘテロアリール」は、1または複数のヘテロ原子を含む芳香環または環系を意味する。ここでヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。適切なヘテロアリー

10

20

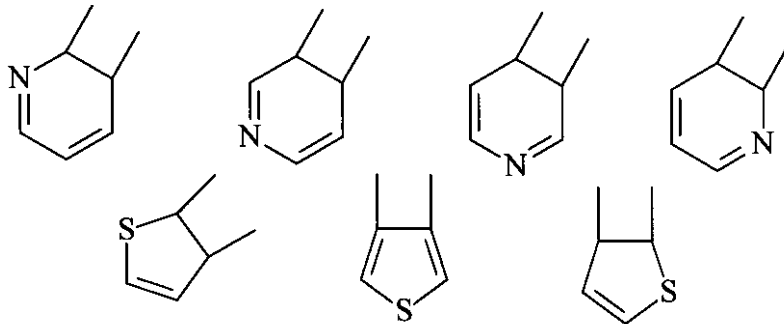
30

40

50

ル基として、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、テトラゾリル、イミダゾなどが挙げられる。R₃およびR₄をひとまとめに考え、R₃およびR₄が5または6員ヘテロ芳香環を形成する場合、このヘテロ原子は窒素、酸素、または硫黄であり、この環は、このような原子の1または複数を含んでもよい。好ましくは、ヘテロ原子は窒素または硫黄である。R₃およびR₄により形成される、好ましいヘテロ芳香環は以下の式により例示される。これらの式中で、2つの線が、それらが融合していることを示す。

【化7】



10

【0012】

用語「ヘテロ環式」および「ヘテロシクリル」は、1または複数の環ヘテロ原子（例えば、O、S、N）を含む非芳香環または環系を意味する。例示的なヘテロ環式基として、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジノ、ピペラジノ、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが挙げられる。

20

【0013】

上記の環および環系の全てが、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ポリハロアルキル、パーハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、トリフルオロアルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、ニトリル、およびアルコシカルボニルからなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていなくてもよく、置換されていてもよい。好ましい置換基は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシメチル、およびトリフルオロメチルである。

30

【0014】

用語「ハロ」は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）を意味する。

【0015】

本発明は、異性体（例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー）、塩、溶媒和物、多形などを含む任意の薬学的に受容可能な形態の、本明細書に記載の化合物を含む。

40

【0016】

上記のように、式IおよびI(a)の化合物は、「1または複数の薬学的に受容可能な塩」を形成することができる。式IおよびI(a)の化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩として、無毒の無機酸（例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素（hydriodic）酸、フッ化水素酸、亜リン酸など）から誘導された塩、ならびに無毒の有機酸（例えば、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族系酸、および芳香族スルホン酸など）から誘導された塩が挙げられる。従って、このような塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸

50

二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソブチル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、キシナホエート(xinafoate)、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。アルギニン塩などのアミノ酸塩、およびグルコン酸塩、ガラクトロン酸塩もまた意図される(例えば、Berge SMR, 「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci. 1977; 66:1を参照のこと)。

10

【0017】

上記の化合物の酸付加塩を、従来の方法で、遊離塩基形態と十分な量の所望の酸とを接触させて塩を生成することにより調製する。遊離塩基形態は、従来の方法で、この塩形態と塩基とを接触させ、遊離塩基を単離することにより再生することができる。

【0018】

好ましい式 I および I (a) の化合物は、 R_1 が酸素または硫黄である化合物である。好ましい R_2 置換基としてアルキルおよびアルコキシアリルが挙げられ、 C_{1-4} アルキルが特に好ましい。

【0019】

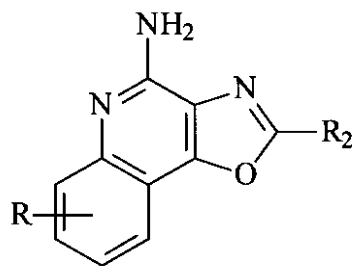
R_3 および R_4 をひとまとめにして考えて、 R_3 および R_4 が、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい、縮合ベンゼンまたはピリジン環を形成することが好ましい。

20

【0020】

最も好ましい化合物は、式 III または IV の化合物である。

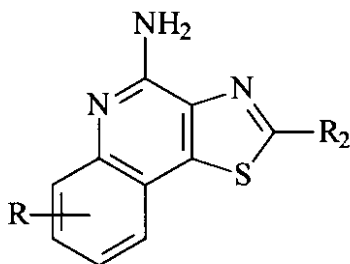
【化8】



(III)

30

【化9】



(IV)

40

上式で、 R_2 は上記で定義され、 R は、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ポリハロアルキル、パーハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、トリフルオロアルコキシ(例えば、トリフルオロメトキシ)、ニト

50

ロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、ニトリル、およびアルコキシカルボニルである。

【0021】

本発明の例示的な化合物として、以下が挙げられる。

- 2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ; 10
 2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (4 - アミノチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 1 , 1 - ジメチルエチルカルバメート ;
 2 - (エトキシメチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (2 - メチルプロピル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ; 20
 2 - ベンジルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 (4 - アミノチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル) メタノール ;
 2 - メチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - エチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 , 8 - ジアミン ;
 2 - プロピルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 8 - ブロモ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ; 30
 2 - ブチル - 7 - メチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メチル - 2 - プロピルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 7 - フルオロ - 2 - プロピルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 7 - フルオロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (4 - モルホリノ) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - (1 - ピロリジノ) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン ;
 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン ; 40
 7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 7 - メトキシ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン ;
 およびその薬学的に受容可能な塩、特に、その塩酸塩。

【0022】

化合物の調製

本発明の化合物は、反応スキーム I に従って調製することができる。ここで R₁、R₂、R₃、および R₄ は上記で定義された通りである。

【0023】

反応スキーム I のステップ (1) では、式 V の化合物をカルボン酸またはその等価物と反応させて、式 V I の化合物を得る。カルボン酸の適切な等価物として、酸無水物、酸塩化 50

物、オルトエステル、および1, 1 - ジアルコキシアルカノエートが挙げられる。カルボン酸または等価物は、式VIの化合物に所望のR₂置換基を形成するように選択される。例えば、オルトギ酸トリエチルを用いるとR₂が水素である式VIの化合物が得られ、無水酢酸を用いるとR₂がメチルである式VIの化合物が得られる。この反応を、溶媒の非存在下で、ポリリン酸などの酸の存在下で、または好ましくは式R₂C(O)OHのカルボン酸の存在下で行うことができる。この反応を、反応の副産物として形成されるアルコールまたは水を除去するために十分加熱しながら行う。式Vの化合物は既知であるか、または従来の方法を用いて調製することができる(例えば、Bachmanら, Journal of the American Chemical Society, 69, 365 - 371頁(1947); Ambrogioら, Synthesis, 656 - 658頁(1992); Adlerら, Journal of the American Chemical Society, 1794 - 1797頁(1960); Susら, Justus Liebig's Annalen der Chemie, 583, 150 ~ 160頁(1953); およびSusら, Justus Liebig's Annalen der Chemie, 593, 91 - 126頁(1955)を参照のこと)。

【0024】

反応スキームIのステップ(2)では、式VIの化合物を酸化させて、式IIのN - オキシドを得る。N - オキシドを形成することができる従来の酸化剤を用いて、この酸化を行う。好ましい反応条件は、室温で、クロロホルムに溶かした式VIの化合物の溶液と3 - クロロペルオキシ安息香酸とを反応させることを必要とする。あるいは、この酸化を、酢酸エチルまたは酢酸メチルなどの適切な溶媒に溶かした過酢酸を用いて行うことができる。

【0025】

反応スキームIのステップ(3)では、式IIのN - オキシドをアミノ化して、式Iの化合物を得る。ステップ(3)では、(i)式IIの化合物をアシル化剤と反応させ、次いで(ii)生成物とアミノ化剤と反応させる。ステップ(3)のパート(i)では、式IIのN - オキシドをアシル化剤と反応させる。適切なアシル化剤として、アルキルクロリドまたはアリールスルホニルクロリド(例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、p - トルエンスルホニルクロリド)が挙げられる。アリールスルホニルクロリドが好ましい。p - トルエンスルホニルクロリドが最も好ましい。ステップ(3)のパート(ii)では、パート(i)の生成物を過剰のアミノ化剤と反応させる。適切なアミノ化剤として、アンモニア(例えば、水酸化アンモニウム形態)およびアンモニウム塩(例えば、炭酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム)が挙げられる。水酸化アンモニウムが好ましい。好ましくは、この反応を、式IIのN - オキシドを不活性溶媒(例えば、ジクロロメタンまたはクロロホルム)に溶解または懸濁し、アミノ化剤をこの溶液または懸濁液に添加し、次いで、ゆっくりとアシル化剤を添加することにより行う。生成物またはその薬学的に受容可能な塩を、従来の方法を用いて単離することができる。

【0026】

あるいは、ステップ(3)を、(i)式IIのN - オキシドをイソシアネートと反応させ、次いで、(ii)結果として得られる生成物を加水分解することにより行うことができる。パート(i)では、N - オキシドをイソシアネートと反応させる。ここでイソシアネート基はカルボニル基に結合される。好ましいイソシアネートとして、トリクロロアセチルイソシアネートおよびアロイルイソシアネート(例えば、ベンゾイルイソシアネート)が挙げられる。イソシアネートを、不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶かしたN - オキシド溶液に添加することにより、イソシアネートとN - オキシドとの反応を実質的に無水の条件下で行う。パート(ii)では、パート(i)の生成物を加水分解する。水または低級アルコールの存在下で、任意に触媒(例えば、アルカリ金属低級アルコキシドまたはアンモニア)の存在下での加熱などの従来の方法により、この加水分解を行うことができる。

10

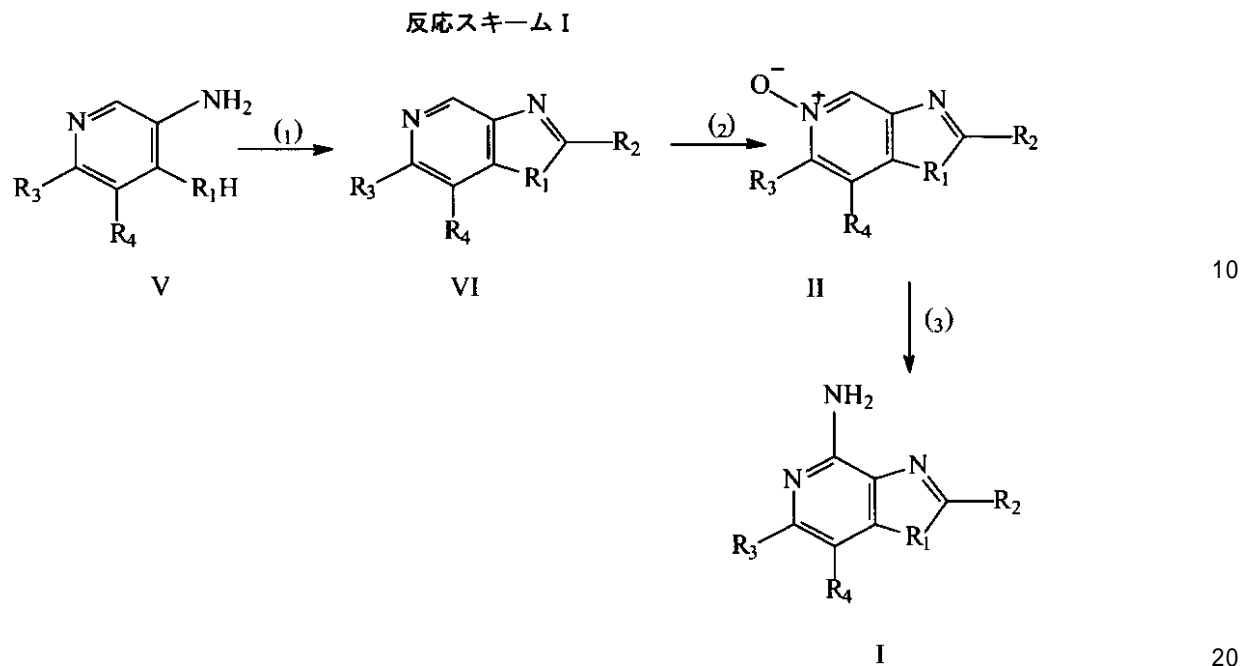
20

30

40

50

【化 10】



【0027】

R_1 が酸素または硫黄であり、 R_3 および R_4 が共に、任意に置換された芳香環を形成する本発明の化合物を、反応スキーム I I に従って調整することができる。ここで R および R_2 は上記で定義された通りである。

【0028】

反応スキーム I I のステップ (1) では、式 V I I の 3 - アミノキノリン - 4 - オールまたは 3 - アミノキノリン - 4 - チオールを、カルボン酸またはその等価物と反応させて、式 V I I I のオキサゾロ - またはチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得る。カルボン酸の適切な等価物として、酸無水物、酸塩化物、オルトエステル、および 1 , 1 - ジアルコキシアルカノエートが挙げられる。カルボン酸または等価物は、式 V I I I の化合物に所望の R_2 置換基を形成するように選択される。例えば、オルトギ酸トリエチルを用いると R_2 が水素である式 V I I I の化合物が得られ、無水酢酸を用いると R_2 がメチルである式 V I I I の化合物が得られる。この反応を、溶媒の非存在下で、ポリリン酸などの酸の存在下で、または好ましくは式 $R_2C(O)OH$ のカルボン酸の存在下で行うことができる。この反応を、反応の副産物として形成されるアルコールまたは水を除去するために十分加熱しながら行う。式 V I I の 3 - アミノキノリン - 4 - オールおよび 3 - アミノキノリン - 4 - チオールは既知であるが、または既知の方法を用いて調製することができる。

【0029】

反応スキーム I I のステップ (2) では、式 V I I I のオキサゾロ - またはチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを酸化させて、式 I I の亜属である式 I X のオキサゾロ - またはチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得る。N - オキシドを形成することができる従来の酸化剤を用いて、この酸化を行う。好ましい反応条件は、室温で、クロロホルムに溶かした式 V I I I の化合物の溶液と 3 - クロロペルオキシ安息香酸とを反応させることを必要とする。あるいは、この酸化は、酢酸エチルまたは酢酸メチルなどの適切な溶媒に溶かした過酢酸を用いて行うことができる。

【0030】

反応スキーム I I のステップ (3) では、式 I X の N - オキシドをアミノ化して、式 I I I のオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンまたは式 I V のチアゾロ [4 , 5 -

30

40

50

c]キノリン-4-アミンを得る。これらの両方とも式Iの亜属である。ステップ(3)では、(i)式IXの化合物をアシル化剤と反応させ、次いで(ii)生成物とアミノ化剤と反応させる。ステップ(3)のパート(i)では、式IXのN-オキシドをアシル化剤と反応させる。適切なアシル化剤として、アルキルクロリドまたはアリールスルホニルクロリド(例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド)が挙げられる。アリールスルホニルクロリドが好ましい。para-トルエンスルホニルクロリドが最も好ましい。ステップ(3)のパート(ii)では、パート(i)の生成物を過剰のアミノ化剤と反応させる。適切なアミノ化剤として、アンモニア(例えば、水酸化アンモニウムの形態)およびアンモニウム塩(例えば、炭酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム)が挙げられる。水酸化アンモニウムが好ましい。好ましくは、この反応を、式IXのN-オキシドを不活性溶媒(例えば、ジクロロメタンまたはクロロホルム)に溶解または懸濁し、アミノ化剤をこの溶液または懸濁液に添加し、次いで、ゆっくりとアシル化剤を添加することにより行う。生成物またはその薬学的に受容可能な塩を、従来の方法を用いて単離することができる。

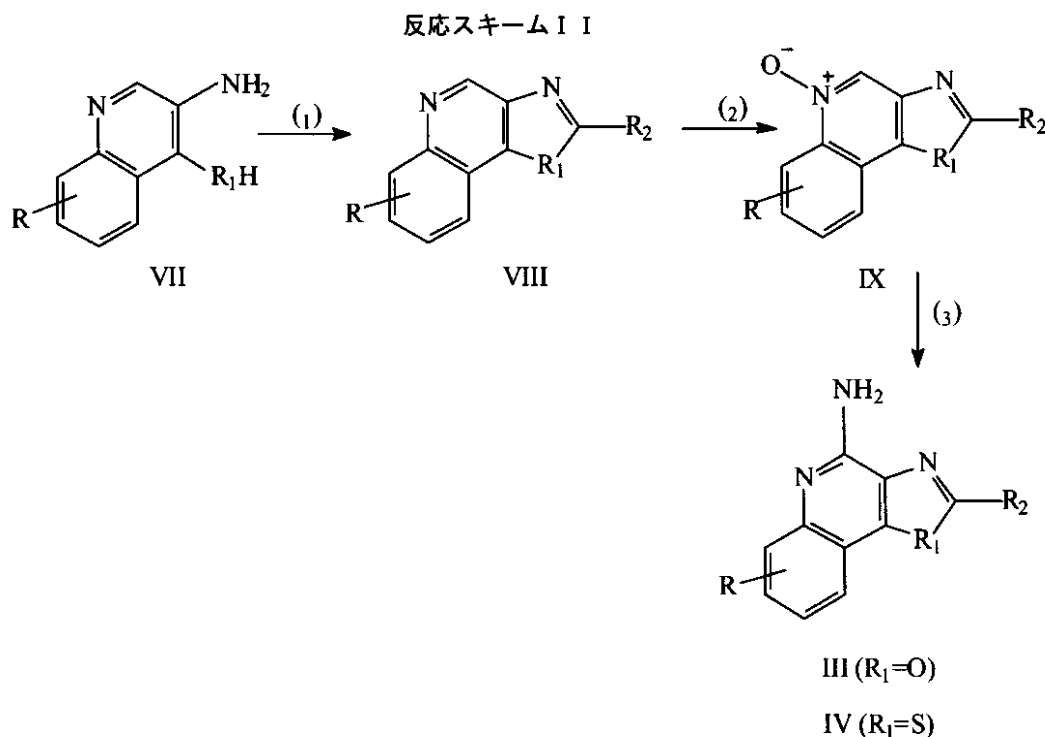
10

【0031】

あるいは、ステップ(3)を、(i)式IXのN-オキシドをイソシアネートと反応させ、次いで、(ii)結果として得られる生成物を加水分解することにより行うことができる。パート(i)では、N-オキシドをイソシアネートと反応させる。ここでイソシアネート基はカルボニル基に結合される。好ましいイソシアネートとして、トリクロロアセチルイソシアネートおよびアロイルイソシアネート(例えば、ベンゾイルイソシアネート)が挙げられる。イソシアネートを、不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶かしたN-オキシド溶液に添加することにより、イソシアネートとN-オキシドとの反応を実質的に無水の条件下で行う。パート(ii)では、パート(i)の生成物を加水分解する。水または低級アルコールの存在下で、任意に触媒(例えば、アルカリ金属低級アルコキシドまたはアンモニア)の存在下での加熱などの従来の方法により、この加水分解を行うことができる。

20

【化11】



30

40

【0032】

50

R_1 が硫黄である本発明の化合物はまた反応スキーム I I I に従って調製することができる。ここで R_2 、 R_3 、および R_4 は上記で定義された通りである。

【0033】

反応スキーム I I I のステップ (1) では、式 X の化合物を、 R_2 が上記で定義された通りであり、Z がクロロまたはプロモである式 $R_2C(O)Z$ のハロゲン化アシルと反応させて、式 X I のアミドを得る。制御された様式で (例えば、滴下)、第3級アミンの存在下で、ハロゲン化アシルを、適切な溶媒 (例えば、ピリジンまたはジクロロメタン) に溶かした式 X の化合物の溶液または懸濁液に添加することにより、この反応を行うことができる。

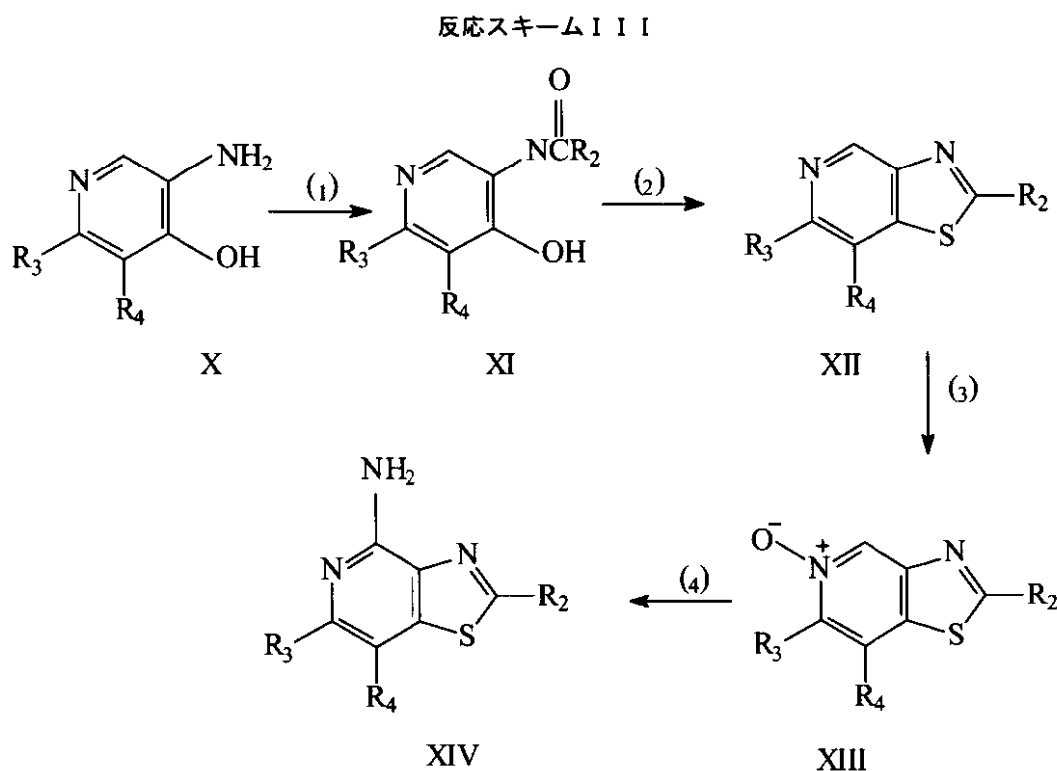
【0034】

反応スキーム I I I のステップ (2) では、式 X I のアミドを五硫化リンと反応させて、式 X I I の化合物を得る。五硫化リンを、適切な溶媒 (例えば、ピリジン) に溶かした式 X I の化合物の溶液または懸濁液に添加し、結果として得られる混合物を加熱することにより、反応を行うことができる。

【0035】

反応スキーム I I I のステップ (3) および (4) を、それぞれ反応スキーム I のステップ (2) および (3) と同様に行い、それぞれ、式 I I の亜属である式 X I I I の N - オキシドおよび式 I の亜属である式 X I V の化合物を得ることができる。

【化12】



【0036】

R_1 が硫黄であり、 R_3 および R_4 が共に、任意に置換された芳香環を形成する本発明の化合物もまた、反応スキーム I V に従って調製することができる。ここで R および R_2 は上記で定義された通りである。

【0037】

反応スキーム I V のステップ (1) では、実施例 X V の 3 - アミノキノリン - 4 - オールを、 R_2 が上記で定義された通りであり、Z がクロロまたはプロモである式 $R_2C(O)Z$ のハロゲン化アシルと反応させて、式 X V I の N - (4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) アミドを得る。制御された様式で (例えば、滴下)、第3級アミンの存在下で、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン化アシルを、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）に溶かした式XVの化合物の溶液または懸濁液に添加することにより、この反応を行うことができる。

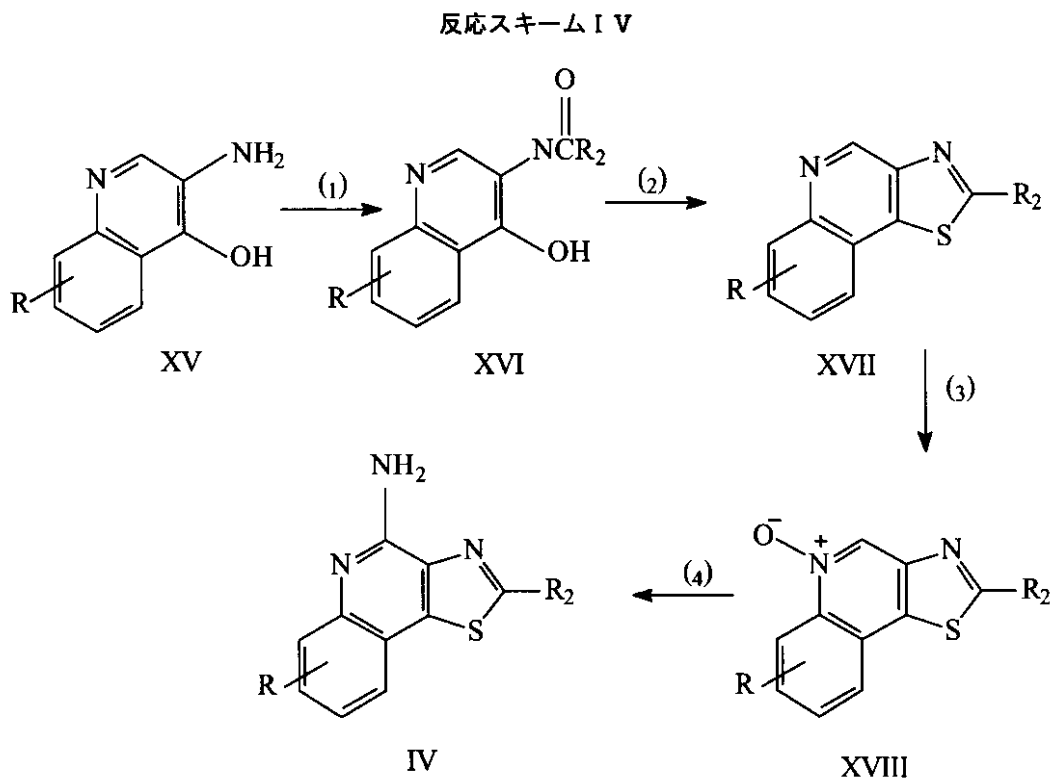
【0038】

反応スキームIVのステップ(2)では、式XVIのN-(4-ヒドロキシキノリン-3-イル)アミドを五硫化リンと反応させて、式XVIIのチアゾロ[4,5-c]キノリンを得る。五硫化リンを、適切な溶媒（例えば、ピリジン）に溶かした式XVIの化合物の溶液または懸濁液に添加し、結果として得られる混合物を加熱することにより、反応を行うことができる。

【0039】

反応スキームIVのステップ(3)および(4)を、それぞれ反応スキームIIのステップ(2)および(3)と同様に行い、それぞれ、式IIの亜属である式XVIIIのチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドおよび式Iの亜属である式IVのチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得ることができる。

【化13】



【0040】

2位の置換基を、式XIXの化合物を反応させることにより導入することができる。

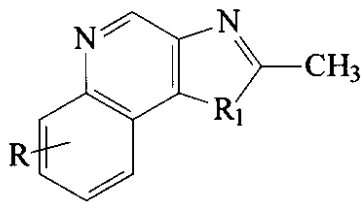
【化14】

10

20

30

40



XIX

10

上式で、 R_1 は酸素または硫黄であり、 R は上記で定義された通りである。極性非プロトン性溶媒中でリチウム化剤（例えば、リチウムジイソプロピルアミドまたは n -ブチルリチウム）を用いて、2-メチル基でリチウム化された化合物を得る。次いで、リチウム化合物を、リチウム化2-メチル基で置換できる脱離基を含む適切な試薬と反応させることができる。適切な試薬の例として、ハロゲン化物（例えば、ヨウ化メチルまたはクロロメチルメチルエーテル）、アルデヒド（例えば、ベンズアルデヒド）、およびケトン（例えば、アセトン）が挙げられる。次いで、これらの化合物を上記の方法を用いて酸化およびアミノ化させて、式IIIまたはIVの化合物を得る。

【0041】

20

式Iの化合物には、式Iの他の化合物から直接調製することができるものもある。例えば、2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミンを硝化すると、8-ニトロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミンが得られ、ニトロ化合物を還元すると、2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4,8-ジアミンが得られる。

【0042】

薬学的組成物および生物学的活性

本発明の薬学的組成物は、治療有効量の式I(a)の化合物と薬学的に受容可能なキャリアを含む。

【0043】

30

本明細書で使用する用語「治療有効量」は、所望の治療効果（例えば、サイトカイン生成、抗腫瘍活性、および/または抗ウイルス活性）を誘導するのに十分な化合物の量を意味する。本発明の本発明の薬学的組成物に使用される活性化合物の正確な量は、当業者に周知の要因（例えば、化合物の物理的および化学的性質、ならびにキャリアの性質、意図する投与計画、ならびに治療しようとする症状）によって変わるが、本発明の組成物は、約100ng/kg～約50mg/kg、好ましくは約10μg/kg～約5mg/kg用量の化合物を被検体に提供するのに十分な活性成分を含むことが理解される。錠剤、トローチ、非経口処方物、シロップ、クリーム、軟膏、エアロゾル処方物、経皮パッチ、経粘膜パッチなどの、どの従来の投薬形態も使用することができる。使用される投薬形態もまた、投与しようとする化合物の特徴によって決まる。例えば、式I(a)の化合物、特に、 R_1 が硫黄である化合物は、経口バイオアベイラビリティが比較的低い傾向があり、血流に入ると急速に代謝される。これらの性質のため、このような化合物は、免疫反応を修飾する化合物の局所的投与が望ましい症状（例えば、喘息、基底細胞ガン、頸部上皮内ガンなど）を治療するのに特によく適している。

40

【0044】

本発明の化合物は、以下に記載の試験方法に従って行われた実験で、サイトカインの産生を誘導することが示された。これらの結果から、これらの化合物は、多数の異なる方法で免疫反応を調節することができる免疫反応調節剤（immune response modifier）として有用であり、そのために様々な疾患の治療に有用であることがわかる。

50

【 0 0 4 5 】

本発明による化合物の投与により誘導されるサイトカインとして、一般的に、インターフェロン - (I F N -) および / または腫瘍壊死因子 - (T N F -) ならびにいくつかのインターロイキン (I L) が挙げられる。本発明の化合物によりその生合成を誘導することができるサイトカインとして、 I F N - 、 T N F - 、 I L - 1、 6、 10、 および 12、 ならびに様々な他のサイトカインが挙げられる。数ある効果の中で、サイトカインはウイルス産生および腫瘍細胞増殖を阻害する。このために、本発明の化合物は、腫瘍およびウイルス性疾患の治療に有用である。

【 0 0 4 6 】

サイトカイン産生を誘導する能力に加えて、本発明の化合物は、先天的免疫反応の他の局面に影響を及ぼす。例えば、ナチュラルキラー細胞活性を刺激することができる。この効果はサイトカイン産生の結果であり得る。本発明の化合物はまたマクロファージを活性化することができ、次いで、一酸化窒素分泌およびさらなるサイトカイン産生を刺激する。さらに、本発明の化合物は、Bリンパ球の増殖および分化を引き起こすことができ、樹状細胞の *i n v i t r o* 成熟に有用であり得る。

10

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物はまた後天的免疫反応に影響を及ぼす。例えば、T細胞、または直接的なT細胞サイトカイン誘導に直接影響を及ぼすと考えられてはいないが、1型Tヘルパー (T h 1) サイトカインである I F N - の産生が間接的に誘導され、2型Tヘルパー (T h 2) サイトカインである I L - 4、 I L - 5、 および I L - 13 の産生が本発明の化合物の投与により阻害される。この活性は、本発明の化合物が、T h 1 反応のアップレギュレーションおよび / または T h 2 反応のダウンレギュレーションが望ましい疾患の治療に有用であることを意味する。式 I a の化合物が T h 2 免疫反応を阻害する能力を考えると、本発明の化合物は、アトピー (例えば、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、および全身性エリテマトーデス) の治療に有用であり ; 細胞性免疫増強のためのワクチンアジュバントとして有用であり ; ならびに再発性真菌症およびクラミジアの治療として有用である可能性がある」と期待される。

20

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、その免疫反応修飾作用のために、様々な症状の治療に有用である。 I F N - および / または T N F - などのサイトカインを誘導する能力のために、本発明の化合物は、ウイルス性疾患および腫瘍の治療に特に有用である。この免疫調節活性から、本発明の化合物が、ウイルス性疾患 (例えば、生殖器いぼ、尋常性疣贅、足底いぼ、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスI型およびII型、伝染性軟属腫、H I V、C M V、V Z V、頸部上皮内ガン、ヒトパピローマウイルスおよび関連腫瘍) ; 真菌症 (例えば、カンジタ、アスペルギルス、クリプトコックス性髄膜炎) ; 腫瘍性疾患 (例えば、基底細胞ガン、ヘアリーセル白血病、カボジ肉腫、腎細胞ガン、扁平上皮ガン、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、および他のガン) ; 寄生虫疾患 (例えば、ニューモシスチス - カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染、リーシュマニア症)、 ならびに細菌感染 (例えば、結核、鳥型結核菌) などがあるが、それに限定されない疾患を治療するのに有用である。本発明の化合物を用いて治療することができるさらなる疾患または症状として、湿疹、好酸球増加、本態性血小板血症 (*e s s e n t i a l t h r o m b o c y t h a e m i a*)、らい病、多発性硬化症、オーメン症候群 (*O m m e n ' s s y n d r o m e*)、慢性間接リウマチ、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、ポーエン病、ポウエノイド丘疹症が挙げられ、慢性創傷を含む創傷の治療を高めるか、または刺激する。

30

40

【 0 0 4 9 】

従って、本発明は、有効量の式 I a の化合物を動物に投与することを含む、動物のサイトカイン生合成を誘導する方法を提供する。サイトカイン生合成を誘導するのに有効な化合物の量は、1または複数の細胞型 (例えば、単球、マクロファージ、樹状細胞、およびB

50

細胞)に、1または複数のサイトカイン(例えば、IFN-、TNF-、IL-1、6、10、および12)バックグラウンドレベルより多い、このようなサイトカインの量を産生させるのに十分な量である。この正確な量は当該分野で周知の要因によって変わるが、約100ng/kg~約50mg/kg、好ましくは約10μg/kg~約5mg/kgの用量であることが予想される。本発明はまた、有効量の式Iaの化合物を動物に投与することを含む、動物のウイルス感染を治療する方法を提供する。ウイルス感染を治療または阻害するのに有効な量は、治療していない対照動物と比較して、ウイルス感染の発現(例えば、ウイルス傷害、ウイルス負荷、ウイルス産生速度、および死亡率)の1または複数を軽減する量である。この正確な量は、当該分野で周知の要因によって変わるが、100ng/kg~約50mg/kg、好ましくは約10μg/kg~約5mg/kgの用量であることが予想される。

10

【0050】

本発明の化合物は、単独の治療剤として被検体に投与してもよく、1または複数の他の薬剤と併用して治療計画の一部となってもよい。本発明の免疫反応修飾化合物と併用して使用することができる適切な薬剤の例として、鎮痛薬、抗菌剤、抗炎症剤、抗ガン剤、抗ウイルス剤、気管支拡張剤、麻酔薬、およびステロイドが挙げられるが、それに限定されない。

【0051】

本発明を例示するために以下の実施例を提供するが、制限するものであると、いかようにもみなすべきでない。

20

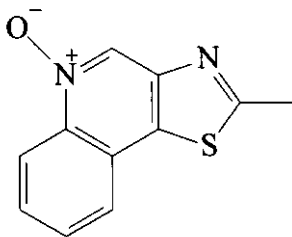
【0052】

実施例

実施例1

2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド

【化15】



30

パートA

3-アミノキノリン-4-チオール(約12g)を無水酢酸(150mL)および酢酸(300mL)の混合物に溶かした懸濁液を、還流して一晩加熱した。反応混合物を濾過して、微細な固体を除去した。濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をエタノールで希釈し、次いで、30分間還流した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。水溶性残渣を水酸化ナトリウムで塩基性にし、次いで、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて、12.8gの粗生成物を得た。試料(800mg)をヘキサンから再結晶させて、黄色針状結晶体として2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 95.5~97.5を得た。分析: C₁₁H₈N₂Sについての計算値: %C, 65.97; %H, 4.03; %N, 13.99; 実測値: %C, 65.96; %H, 4.16; %N 14.08。

40

【0053】

パートB

2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン(5.0g, 25mmol)、3-クロロペ

50

ルオキシ安息香酸 (50 ~ 60% の 9.5 g)、およびジクロロメタン (150 mL) を混合し、室温で3時間攪拌した。この反応溶液をジクロロメタン (300 mL) で希釈し、次いで、炭酸ナトリウム水溶液で抽出して酸を除去した。有機層を水で洗浄し、酢酸エチルで希釈して曇りを取り、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、4.5 g の粗生成物を得た。少量をメタノールから再結晶させて、2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド水和物の黄色針状結晶体, m. p. 150 ~ 160 を得た。分析: $C_{11}H_{18}N_2OS + 0.75H_2O$ についての計算値: % C, 57.50; % H, 4.17; % N, 12.19; 実測値: % C, 57.58; % H, 4.10; % N, 11.93。

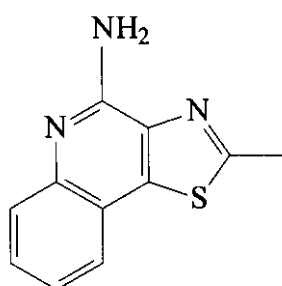
【0054】

10

実施例 2

2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化16】



20

2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (1.5 g, 6.9 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) および水酸化アンモニウム (25 mL) の混合物に添加した。塩化トシル (2.0 g, 10.4 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を、激しく攪拌しながら反応混合物に添加した。この反応を還流し、薄層クロマトグラフィーにより反応完了が認められるまで、さらなるジクロロメタンおよび水酸化アンモニウムを添加した。ジクロロメタンを混合物から蒸留し、黄色生成物を水溶性残渣から濾過した。固体を水で洗浄し、次いで乾燥させて、1.2 g の粗生成物を得た。固体を希塩酸に溶かした。溶液を炭で処理し、次いで濾過した。濾液を、希水酸化ナトリウムで塩基性にした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させ、次いで、メタノール/ジクロロメタンから再結晶させて、白色粉末として 0.46 g の 2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m. p. 184 ~ 187 を得た。分析: $C_{11}H_9N_3S$ についての計算値: % C, 61.37; % H, 4.21; % N, 19.52; 実測値: % C, 61.32; % H, 4.52; % N, 19.68。

30

【0055】

実施例 3

2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

40

代替合成

トリクロロアセチルイソシアネート (2.0 mL, 16.8 mmol) を、2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (3.03 g, 14.0 mmol) をジクロロメタン (150 mL) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を、約 50 分間、室温で攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で濃縮して、粗 N - (2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミドを得た。このアミドをメタノールに溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド (メタノールに溶かした 25% ナトリウムメトキシド 1 mL) を添加した。反応を、40 分間還流して加熱し、次いで、メタノールを減圧下で蒸発させた。結果として得られた茶色固体を水で洗浄し、乾燥させて、2.85 g の粗生成物を得た。この材料を炭で処理し、次いで、酢酸エチルから再結晶させて、固

50

体として2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン , m . p . 1 8 4 ~ 1 8 6 を得た。分析 : $C_{11}H_9N_3S$ についての計算値 : % C , 6 1 . 3 7 ; % H , 4 . 2 1 ; % N , 1 9 . 5 2 ; 実測値 : % C , 6 1 . 4 8 ; % H , 4 . 1 7 ; % N , 1 9 . 6 0 。

【 0 0 5 6 】

実施例 4

2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン塩酸塩

濃塩酸 (1 2 . 1 M , 0 . 2 m L) を、2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (0 . 5 g) をメタノール (1 5 m L) に溶かした溶液に添加した。イソプロパノール (1 5 m L) を添加し、次いで、反応混合物を還流して加熱し、メタノールの大部分を除去した。結果として生じた沈殿物を濾過により単離し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥させて、固体として2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン塩酸塩 , m . p . 3 2 3 ~ 3 2 5 を得た。分析 : $C_{11}H_9N_3S \cdot HCl$ についての計算値 : % C , 5 2 . 4 8 ; % H , 4 . 0 0 ; % N , 1 6 . 6 9 ; 実測値 : % C , 5 2 . 4 6 ; % H , 4 . 0 8 ; % N , 1 6 . 5 2 。

10

【 0 0 5 7 】

実施例 5

チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン塩酸塩水和物

パート A

3 - アミノキノリン - 2 - チオール (約 1 8 . 5 g) をオルトギ酸トリエチル (2 6 . 0 m L) に添加した。反応混合物を、2 0 分間、蒸気浴で加熱した。ギ酸 (4 0 0 m L) を添加し、反応混合物を一晩還流して加熱した。ギ酸の大部分を減圧下で蒸発させた。残渣をエタノールと混合し、3 0 分間、還流して加熱した。エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を水に懸濁し、次いで、水酸化ナトリウムを添加することで塩基性にした。沈殿物が形成した。固体を、数部のジクロロメタンで抽出した。抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、濃縮して、黄色固体を得、これをヘキサンから再結晶させて、黄色結晶固体として1 3 . 1 g のチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン , m . p . 1 0 4 ~ 1 0 6 を得た。

20

【 0 0 5 8 】

パート B

過酢酸 (酢酸に溶かした 3 2 % , 2 1 m L , 1 0 0 m m o l) を、チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (1 2 . 5 g , 6 7 m m o l) を酢酸メチル (3 0 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を一晩還流して加熱し、次いで、室温まで冷却した。沈殿物を濾過により単離し、次いで、水 (1 0 0 m L) に懸濁した。重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) を懸濁液に添加し、混合物を1 時間攪拌した。固体チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させた。

30

【 0 0 5 9 】

パート C

トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 7 2 m L , 6 . 0 m m o l) を、チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (1 . 1 0 g , 5 . 4 m m o l) をジクロロメタン (1 0 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を、室温で4 5 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタンを減圧下で蒸発させて、粗 N - (チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミドを得た。このアミドを、メタノールに溶かした 2 M アンモニアと混合し、室温で2 時間攪拌した。メタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を水に懸濁し、炭酸ナトリウムと混合し、次いで、1 0 分間攪拌した。茶色固体を集め、水で洗浄し、乾燥させた。固体を水に懸濁し、塩酸 (6 N , 1 0 0 m L) を添加し、混合物を蒸気浴で加熱した。混合物を濾過し、次いで、濾液を室温までゆっくりと冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、乾燥させて、0 . 7 5 g の茶色針状結晶体を得た。この材料を、加熱しながら水 (1 0 0 m L) に溶解した。炭を添加し、混合物を、5 分間、攪拌しながら加熱した。混合物を、C e l i t e (登録商標) 濾過

40

50

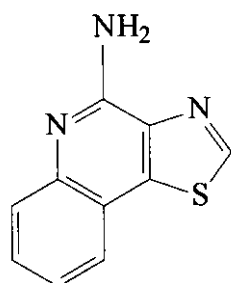
剤に通して濾過した。濾液を蒸気浴で加熱して、水の大部分を除去し、次いで、室温まで冷却させた。沈殿物を濾過により単離し、乾燥させて、白色結晶固体として0.30gのチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩水和物, m.p. 284~285を得た。分析: $C_{10}H_7N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ についての計算値: %C, 46.97; %H, 3.94; %N, 16.43; 実測値: %C, 46.96; %H, 3.99; %N, 16.34。

【0060】

実施例6

チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化17】



パートA

チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-チオール(8.7g, 0.04mol)を、水酸化ナトリウム(1.4g, 0.04mol)水溶液に懸濁した。固体の大部分が溶解するまで、50%水酸化ナトリウムを数滴、この懸濁液に添加した。冷水浴で25~35に反応混合物の温度を維持しながら、過酸化水素(30%, 13.5mL, 0.08mol)を30分間にわたって滴下した。浴を除去し、反応混合物を15分間攪拌した。硫酸(95.98%, 2.5g)を反応混合物に滴下した。30分後に、反応を、50%水酸化ナトリウムで塩基性(pH9~9.5)にした。反応混合物を塩酸で酸性(pH2.5)にし、黄褐色固体が沈殿した。次いで、混合物を、15分間、蒸気浴で加熱し、沈殿物を溶解した。この溶液を室温まで冷却させ、沈殿物が形成した。混合物を、50%水酸化ナトリウムで塩基性(pH9)にした。結果として得られた油状生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄褐色固体として3.3gのチアゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 104.4~105を得た。分析: $C_{10}H_6N_2S$ についての計算値: %C, 64.19; %H, 3.25; %N, 15.04; 実測値: %C, 64.15; %H, 3.26; %N, 14.9。

【0061】

パートB

過酢酸(32%, 4.7mL)を、チアゾロ[4,5-c]キノリン(2.8g)を酢酸メチルに溶かした溶液に添加した。数分後に沈殿物が形成した。反応混合物を還流して加熱し、次いで、さらに10mLの酢酸メチルで希釈した。沈殿物の大部分が溶解した。1時間後、さらに3.1mLの過酢酸を添加した。反応混合物を一晩加熱し、次いで、室温まで冷却させた。酢酸メチルおよび酢酸を、ヘプタンと共沸させた。結果として得られた油状生成物を水に懸濁した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性にし、次いで、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、オレンジ色固体として0.6gのチアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド, m.p. 178.4(分解)を得た。

【0062】

パートC

塩化トシル (0.3 g) 水溶液を、チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0.3 g) を水酸化アンモニウム (5 mL) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物に溶かした冷 (5) 懸濁液に滴下した。その添加の間、温度を 4 ~ 6 に維持した。添加が完了した後、反応混合物を、室温で 4 時間、攪拌した。薄層クロマトグラフィーによる分析から、出発物質が存在することがわかった。反応混合物を冷却し、1 等量の塩化トシルを添加した。反応混合物を、室温で 20 時間、攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で蒸発させた。残渣を、少量の水でスラリーにした。混合物を濾過した。単離した固体を水で洗浄し、乾燥させ、次いで、イソプロパノールから再結晶させて、オレンジ色粉末として 0.2 g のチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m.p. 172.4 (dec) を得た。分析: C₁₀H₇N₃S についての計算値: % C, 59.68; % H, 3.50; % N, 20.88; 実測値: % C, 59.82; % H, 3.20; % N, 19.50。

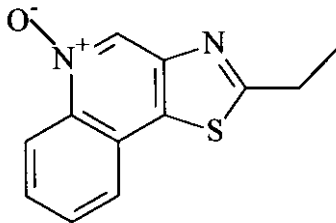
10

【0063】

実施例 7

2 - エチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化 18】



20

パート A

窒素雰囲気下で、2 - メチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン (1.0 g, 10.0 mmol, 実施例 2 または 3) を乾燥フラスコに入れた。無水テトラヒドロフラン (50 mL) を添加し、反応混合物を、ドライアイス浴で -78 に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (ヘキサンに溶かした 1.5 M, 6.7 mL, 10.0 mmol) を滴下した。30 分後、ヨウ化メチル (0.95 mL, 15.0 mmol) を添加した。40 分後、反応物を室温まで温めた。反応混合物の反応を水で止め、次いで、ジエチルエーテル (250 mL) で抽出した。抽出物を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、2.8 g の茶色油を得た。この材料を、3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出する高速液体クロマトグラフィーを用いて精製して、黄色油として 1.47 g の 2 - エチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリンを得た。

30

【0064】

パート B

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0.44 g) を、2 - エチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン (0.53 g) をクロロホルム (20 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (20 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウムで洗浄し、水 (3 x 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。結果として得られた黄色固体を酢酸エチルから再結晶させて、固体として 0.32 g の 2 - エチルチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m.p. 128 を得た。分析: C₁₂H₁₀N₂O₂S についての計算値: % C, 62.59; % H, 4.38; % N, 12.16; 実測値: % C, 62.59; % H, 4.27; % N, 12.12。

40

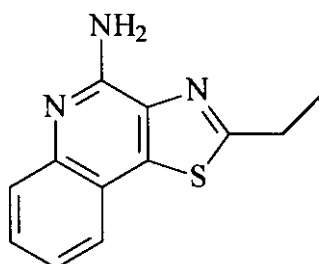
【0065】

50

実施例 8

2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 19】



10

パート A

トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 5 1 m L , 4 . 3 m m o l) を、 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0 . 9 0 g , 3 . 9 m m o l) をジクロロメタン (6 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色固体として 1 . 8 0 g の N - (2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミドを得た。

20

【 0 0 6 6 】

パート B

N - (2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミド (0 . 4 0 g) を、メタノール (2 M , 2 0 m L) に溶かしたアンモニア溶液に懸濁し、次いで、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、次いで、乾燥させて、0 . 1 9 g の粗生成物を得、これを酢酸エチル / ヘキサンから再結晶させて、黄褐色針状結晶体として 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 1 7 0 ~ 1 7 2 を得た。分析: C₁₂H₁₁N₃S についての計算値: % C , 6 2 . 8 5 ; % H , 4 . 8 3 ; % N , 1 8 . 3 2 ; 実測値: % C , 6 2 . 5 8 ; % H , 4 . 7 8 ; % N , 1 8 . 0 8 。

30

【 0 0 6 7 】

実施例 9

2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

代替合成

パート A

無水プロピオン酸 (2 0 m L) を、 3 - アミノ - キノリン - 4 - チオール (1 5 g) をプロピオン酸 (1 0 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を一晚、還流して加熱し、次いで、濾過して、沈殿物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン (2 0 0 m L) に溶解し、重炭酸ナトリウム、次いで水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を、 1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン、次いで、酢酸エチルで溶出するシリカゲル層に通して濾過した。濾液を蒸発させて、黄色油として 2 . 6 g の 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

40

【 0 0 6 8 】

パート B

過酢酸 (3 2 % , 7 . 4 m L) を、 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (5 g) を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で 2 日間攪拌した。結果として得られた沈殿物を、濾過により単離し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、 3 . 4 g の 2 - エチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得た。

【 0 0 6 9 】

パート C

50

トリクロロアセチルイソシアネート (6.5 mL, 54 mmol) を、2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド (9.0 g, 39.1 mmol) をジクロロメタン (500 mL) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗N-(2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この材料を、メタノールに溶かしたアンモニア溶液 (2 M, 500 mL) に添加し、室温で約2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウム (2 × 150 mL)、次いで水 (3 × 150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を1,2-ジクロロエタンから結晶化して、黄褐色針状結晶体を得た。この材料を水に懸濁した。1等量の濃塩酸を添加し、混合物を加熱して、固体を溶解した。溶液を炭で処理し、次いで、濾過した。濾液を冷却し、次いで、炭酸ナトリウムで塩基性にした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、次いで、1,2-ジクロロエタンから再結晶させて、黄色針状結晶体として2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 169 ~ 171 を得た。分析: C₁₂H₁₁N₃S についての計算値: %C, 62.85; %H, 4.83; %N, 18.32; 実測値: %C, 62.79; %H, 4.86; %N, 18.22。

10

【0070】

実施例10

2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩濃塩酸 (18.5 mmol) を、2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン (4.25 g) を温イソプロパノールに溶かした溶液に添加した。反応混合物を還流して加熱し、体積を減らし、水を除去した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿物を濾過により単離し、次いで、乾燥させて、固体として2-エチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩, m.p. 268 ~ 270 を得た。分析: C₁₂H₁₁N₃S · HCl についての計算値: %C, 54.23; %H, 4.55; %N, 15.81; 実測値: %C, 54.25; %H, 4.63; %N, 15.71。

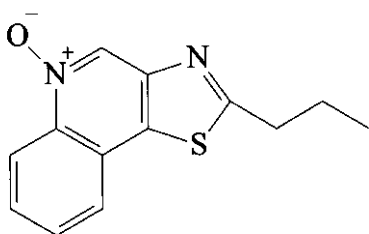
20

【0071】

実施例11

2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド
【化20】

30



40

パートA

実施例7パートAの一般方法を用いて、最初に、2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン (2.50 g, 12.5 mmol) を、リチウムジイソプロピルアミド、次いで、ヨウ化エチルと反応させて、黄色結晶固体として0.28 gの2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 54 を得た。分析: C₁₃H₁₂N₂S についての計算値: %C, 68.39; %H, 5.30; %N, 12.27; 実測値: %C, 68.41; %H, 5.19; %N, 12.31。

【0072】

パートB

50

実施例 7 パート B の一般方法を用いて、2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 0 5 g , 4 . 6 m m o l) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸で酸化させて、黄色固体として 0 . 6 5 g の 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m . p . 1 2 3 を得た。分析: $C_{13}H_{12}N_2O_5$ についての計算値: % C , 6 3 . 9 1 ; % H , 4 . 9 5 ; % N , 1 1 . 4 7 ; 実測値: % C , 6 3 . 5 3 ; % H , 4 . 8 8 ; % N , 1 1 . 4 4 。

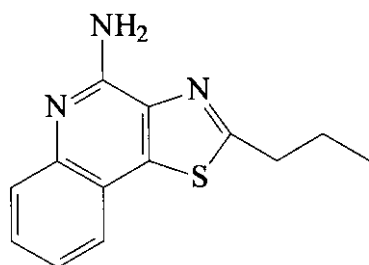
【 0 0 7 3 】

実施例 1 2

2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 2 1 】

10



20

実施例 8 の一般方法を用いて、2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0 . 6 3 g) をトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ、結果として得られたアミド中間体を、メタノールに溶かしたアンモニア溶液を用いて加水分解して、白色結晶固体として 0 . 2 2 g の 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 1 4 0 ~ 1 4 2 を得た。分析: $C_{13}H_{13}N_3S$ についての計算値: % C , 6 4 . 1 7 ; % H , 5 . 3 8 ; % N , 1 7 . 2 7 ; 実測値: % C , 6 4 . 3 1 ; % H , 5 . 3 9 ; % N , 1 7 . 1 3 。

【 0 0 7 4 】

実施例 1 3

2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

代替合成

パート A

実施例 9 パート A の一般方法を用いて、3 - アミノ - キノリン - 4 - チオール (1 5 g) を酪酸に溶かした懸濁液を酪酸無水物と反応させて、黄色油として 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

【 0 0 7 5 】

パート B

実施例 9 パート B の一般方法を用いて、2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (4 6 g) を過酢酸で酸化させて、黄色結晶固体として 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得た。

【 0 0 7 6 】

パート C

水酸化アンモニウム (5 0 m L) を、2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 0 g) をクロロホルム (5 0 0 m L) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、次いで、塩化トシル (1 6 g) をクロロホルムに溶かした溶液を滴下した。反応混合物を 2 時間還流し、次いで、さらなるクロロホルムおよび水で希釈した。この層を分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、1 , 2 - ジクロロエタンから再結晶させて、黄褐色固体として 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m

50

. p . 1 4 0 - 1 4 2 を得た。分析： $C_{13}H_{13}N_3S$ についての計算値：% C , 6 4 . 1 7 ; % H , 5 . 3 8 ; % N , 1 7 . 2 7 ; 実測値：% C , 6 4 . 1 0 ; % H , 5 . 4 7 ; % N , 1 7 . 2 9 。

【 0 0 7 7 】

実施例 1 4

2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン塩酸塩

実施例 1 0 の一般方法を用いて、2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1 . 7 5 g) を 1 等量の濃塩酸と反応させて、灰白色結晶固体として 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン塩酸塩, m . p . 2 3 4 ~ 2 3 7 を得た。分析： $C_{13}H_{13}N_3S \cdot HCl$ についての計算値：% C , 5 5 . 8 1 ; % H , 5 . 0 4 ; % N , 1 5 . 0 2 ; 実測値：% C , 5 5 . 8 6 ; % H , 5 . 0 2 ; % N , 1 4 . 9 9 。

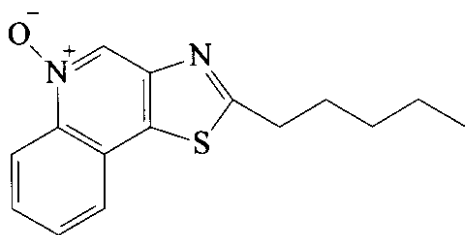
10

【 0 0 7 8 】

実施例 1 5

2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【 化 2 2 】



20

パート A

実施例 7 パート A の一般方法を用いて、2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (2 . 0 g , 1 0 m m o l) を、最初に、リチウムジイソプロピルアミド (ベンゼンに溶かした 2 M , 5 . 5 m L) 、次いで、1 - ヨードブタン (1 . 8 m L) と反応させて、黄色固体として 1 . 1 g の 2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン, m . p . 6 2 ~ 6 4 を得た。

30

【 0 0 7 9 】

パート B

過酢酸 (酢酸に溶かした 3 2 % , 1 . 5 0 m L) を、2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 2 5 g) を酢酸メチル (5 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を、6 時間還流して加熱した。混合物を室温まで冷却させ、次いで、ジクロロメタンで希釈し、最初に重炭酸ナトリウム、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、1 . 2 0 g の淡黄色固体を得た。この材料を酢酸エチルから再結晶させて、白色結晶固体として 0 . 9 0 g の 2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m . p . 1 4 2 ~ 1 4 4 を得た。分析： $C_{15}H_{16}N_2O_5$ についての計算値：% C , 6 6 . 1 4 ; % H , 5 . 9 2 ; % N , 1 0 . 1 9 ; 実測値：% C , 6 5 . 6 3 ; % H , 5 . 8 3 ; % N , 1 0 . 2 8 。

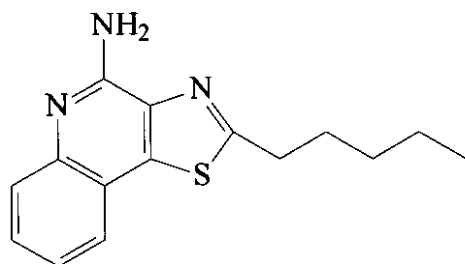
40

【 0 0 8 0 】

実施例 1 6

2 - ペンチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 2 3 】



10

トリクロロアセチルイソシアネート (0.51 mL) を、2-ペンチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド (0.78 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で約75分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗N-(2-ペンチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。このアミドを、メタノールに溶かしたアンモニア溶液 (2 M, 40 mL) と混合した。ジクロロメタンを添加して、この材料の全てを溶液に溶かした。薄層クロマトグラフィーにより反応完了が認められたら、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウムと混合した。有機層を分離し、重炭酸ナトリウム、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。この材料を酢酸エチルから再結晶させて、灰白色結晶固体として2-ペンチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m. p. 119 ~ 121 を得た。分析: C₁₅H₁₇N₃S についての計算値: % C, 66.39; % H, 6.31; % N, 15.48; 実測値: % C, 66.21; % H, 6.35; % N, 15.39。

20

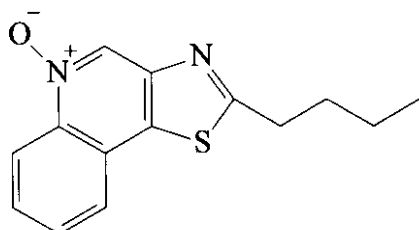
【0081】

実施例 17

2-ブチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド

【化24】

30



パート A

実施例 7 パート A の一般方法を用いて、2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン (2.50 g, 12.5 mmol) を、最初に、リチウムジイソプロピルアミド (ベンゼンに溶かした 2 M, 7.0 mL)、次いで、1-ヨードプロパン (3.0 g) と反応させて、黄色油として 1.19 g の 2-ブチルチアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

40

【0082】

パート B

実施例 15 パート B の一般方法を用いて、2-ブチルチアゾロ[4,5-c]キノリン (1.33 g) を過酢酸で酸化させて、固体として 0.5 g の 2-ブチルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド, m. p. 133 ~ 135 を得た。

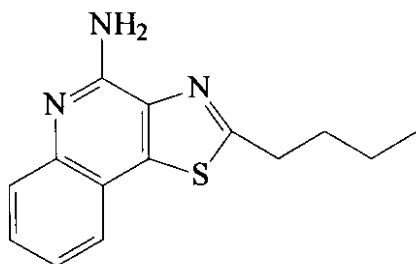
【0083】

50

実施例 18

2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 25】



10

実施例 16 の一般方法を用いて、2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0 . 50 g) をアミドに変換し、次いで、加水分解して、黄色結晶固体として 0 . 25 g の 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 149 ~ 151 を得た。分析: $C_{14}H_{15}N_3S$ についての計算値: % C , 65 . 34 ; % H , 5 . 87 ; % N , 16 . 33 ; 実測値: % C , 64 . 88 ; % H , 5 . 84 ; % N , 16 . 03。

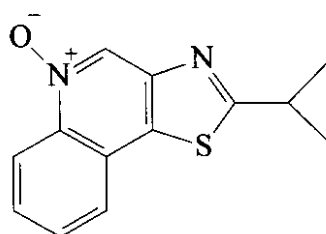
【 0084 】

20

実施例 19

2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化 26】



30

パート A

実施例 7 パート A の一般方法を用いて、2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (1 . 50 g , 7 . 5 mmol) を、最初に、リチウムジイソプロピルアミド (ベンゼンに溶かした 2 M , 15 . 0 mL)、次いで、ヨウ化メチル (2 . 4 mL) と反応させて、黄色油として 0 . 97 g の 2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

【 0085 】

40

パート B

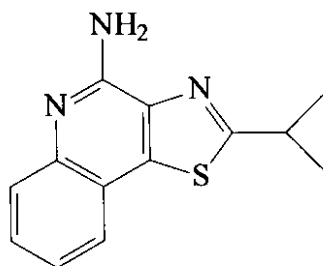
実施例 15 パート B の一般方法を用いて、2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (0 . 95 g) を過酢酸で酸化させて、黄色固体として 0 . 84 g の 2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m . p . 161 ~ 162 を得た。

【 0086 】

実施例 20

2 - (1 - メチルエチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 27】



10

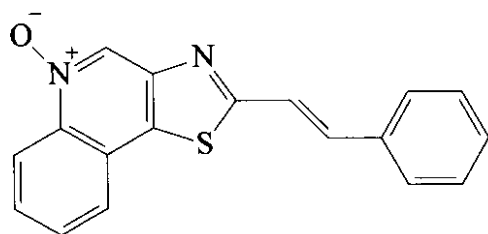
実施例 16 の一般方法を用いて、2-(1-メチルエチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(0.84g)をアミドに変換し、次いで、加水分解して、黄色針状結晶として0.16gの2-(1-メチルエチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 163~165 を得た。分析: $C_{13}H_{13}N_3S$ についての計算値: %C, 64.17; %H, 5.38; %N, 17.27; 実測値: %C, 63.49; %H, 5.36; %N, 17.09。

【0087】

実施例 21

2-(2-フェニル-1-エテニル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド
【化28】

20



30

パート A

実施例 7 パート A の一般方法を用いて、2-メチルチアゾロ[4,5-c]キノリン(5.0g, 25mmol)を、最初に、リチウムジイソプロピルアミド(ベンゼンに溶かした2M, 15.0mL)、次いで、ベンズアルデヒド(3.8mL)と反応させて、固体として5.3gの1-フェニル-2-チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル-1-エタノール, m.p. 147~148 を得た。

【0088】

パート B

全ての固体が溶解するまで、濃塩酸を、1-フェニル-2-チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル-1-エタノール(2.16g)を水(40mL)に溶解した懸濁液に滴下した。添加の間、反応混合物を蒸気浴で加熱した。薄層クロマトグラフィー分析により、全ての出発物質が反応したことが認められるまで、加熱を続けた。反応混合物を室温まで冷却させ、沈殿物が形成した。反応混合物を炭酸ナトリウムで中和した。沈殿物の全てが溶解するまで、ジクロロメタンを攪拌しながら添加した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、2.2gの緑色固体を得た。この材料を酢酸エチルから再結晶させて、緑色結晶固体として1.55gの2-(2-フェニル-1-エテニル)チアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。分析: $C_{18}H_{12}N_2S$ についての計算値: %C, 74.97; %H, 4.19; %N, 9.71; 実測値: %C, 74.89; %H, 4.17; %N, 9.72。

40

50

【 0 0 8 9 】

パート C

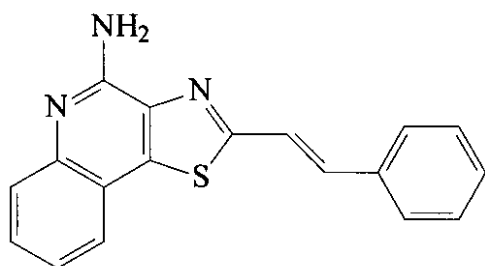
過酢酸（酢酸に溶かした 32% , 1.32 mL）を、2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン (1.20 g) を酢酸メチル (50 mL) に溶かした懸濁液に添加した。沈殿物が形成した。沈殿物の全てが溶解するまで、エタノールを反応混合物に添加した。反応混合物を一晩還流して加熱し、次いで、室温まで冷却した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、乾燥させ、次いで、メタノール/ジクロロメタンから再結晶させて、黄色固体として 2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 5 N - オキシド, m. p. 268 ~ 270 を得た。分析: $C_{18}H_{12}N_2O_2S$ についての計算値: %C, 71.03; %H, 3.97; %N, 9.20; 実測値: %C, 69.94; %H, 3.87; %N, 9.05。

10

【 0 0 9 0 】

実施例 2 2

2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン
【化 2 9】



20

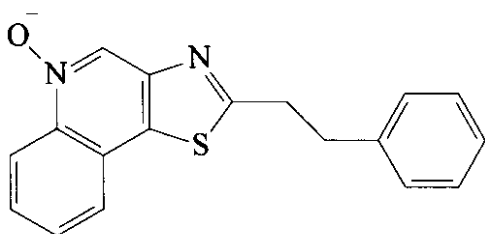
実施例 16 の一般方法を用いて、2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 5 N - オキシド (0.67 g) を、トリクロロアセトアミドに変換し、次いで、加水分解して、黄色結晶固体として 0.43 g の 2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン, m. p. 239 ~ 241 を得た。分析: $C_{18}H_{13}N_3S$ についての計算値: %C, 71.26; %H, 4.32; %N, 13.85; 実測値: %C, 70.73; %H, 4.15; %N, 13.68。

30

【 0 0 9 1 】

実施例 2 3

2 - (2 - フェニル - 1 - エチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 5 N - オキシド
【化 3 0】



40

パート A

少量の触媒（活性炭担持 5%パラジウム）を、2 - (2 - フェニル - 1 - エテニル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン (1.16 g, 実施例 2 1 パート B) を酢酸 (200 mL) に溶かした懸濁液に添加した。この混合物を、50 psi (3.5 Kg/cm²) 水素雰囲気下で、1 日、Parr 装置で圧縮した。反応混合物を濾過して触媒を除去した。濾液

50

を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウム、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、油状固体として 0.88 g の 2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

【 0 0 9 2 】

パート B

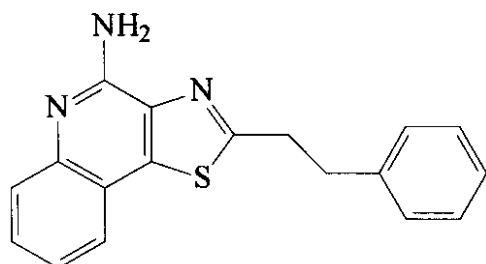
実施例 15 パート B の一般方法を用いて、2 - フェニルエチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (0.90 g) を過酢酸で酸化させて、オレンジ色結晶固体として 0.63 g の 2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m . p . 165 ~ 169 を得た。分析: $C_{18}H_{14}N_2O_5$ についての計算値: % C , 70.56 ; % H , 4.60 ; % N , 9.14 ; 実測値: % C , 69.59 ; % H , 4.50 ; % N , 9.04。

10

【 0 0 9 3 】

実施例 24

2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
【化 3 1】



20

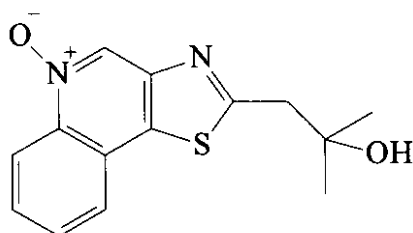
実施例 16 の一般方法を用いて、2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0.63 g) をトリクロロアセトアミドに変換し、次いで、加水分解して、黄色結晶固体として 0.21 g の 2 - (2 - フェニル - 1 - エチル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 158 ~ 159 を得た。分析: $C_{18}H_{15}N_3S$ についての計算値: % C , 70.79 ; % H , 4.95 ; % N , 13.75 ; 実測値: % C , 70.29 ; % H , 4.90 ; % N , 13.66。

30

【 0 0 9 4 】

実施例 25

2 - メチル - 1 - ((チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - プロパノール - 5 N - オキシド
【化 3 2】



40

パート A

アルゴン雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン (150 mL) を、2 - メチルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (8.40 g) を含む乾燥フラスコに添加した。反応混合物を、ドライアイス浴で - 78 に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (ベンゼンに溶かし

50

た 2.0 M, 23 mL) を滴下した。約 50 分後、アセトン (5 mL) を添加し、反応混合物を 0 に温めた。数時間後、反応を水で止め、クロロホルムで希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 (200 mL) に懸濁し、混合物を加熱した。塩酸 (6 N) を、固体の全てが溶解するまでゆっくりと添加した。炭を添加し、混合物を、約 5 分間攪拌しながら加熱した。混合物を濾過して、炭を除去した。濾液を炭酸ナトリウムで中和し、次いで、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、8.0 g の薄茶色固体を得た。この材料をジクロロメタン/ヘキサンから再結晶させて、黄色結晶固体として 5.0 g の 2 - メチル - 1 - (チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - プロパノール, m. p. 155 ~ 157 を得た。分析: $C_{14}H_{14}N_2O_5$ についての計算値: % C, 65.08; % H, 5.46; % N, 10.84; 実測値: % C, 64.97; % H, 5.33; % N, 10.90。

10

【0095】

パート B

過酢酸 (酢酸に溶かした 32%, 4.8 mL) を、2 - メチル - 1 - (チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - プロパノール (3.0 g) を酢酸メチル (200 mL) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を一晩還流して加熱し、室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、次いで、重炭酸ナトリウムと混合し、激しく攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、メタノール/ジクロロメタンに溶解した。この溶液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと混合し、次いで、濾過して、溶解しなかった材料を除去した。濾液を減圧下で濃縮して、2.6 g の所望の N - オキシドを得た。少量 (0.2 g) をメタノール/水から再結晶させて、固体として 2 - メチル - 1 - (チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - プロパノール - 5 N - オキシド, m. p. 187 ~ 189 を得た。分析: $C_{14}H_{14}N_2O_2S \cdot 1/3 H_2O$ についての計算値: % C, 59.98; % H, 5.27; % N, 9.99; 実測値: % C, 60.09; % H, 5.03; % N, 10.00。

20

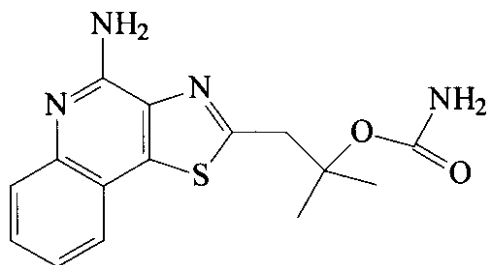
【0096】

実施例 26

2 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチルカルバメート

30

【化 33】



40

トリクロロアセチルイソシアネート (3.2 mL) を、2 - メチル - 1 - (チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - プロパノール - 5 N - オキシド (2.4 g) をジクロロメタン (250 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、メタノールに溶かしたアンモニア溶液 (2 M, 150 mL) と共に 2 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンおよび酢酸エチルの混合物に懸濁し、次いで、重炭酸ナトリウムで洗浄した。溶解しなかった材料を濾過により単離し、水で洗浄し、ジクロロメタンで洗浄し、次いで、メタノール/ジクロロメタンから再結晶させて、固体として 1.6 g の 2 - (4 - アミノチアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチルカルバメート,

50

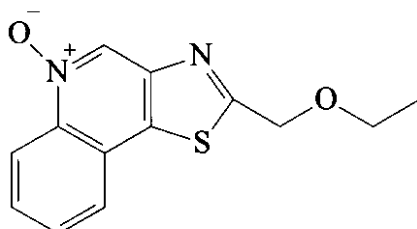
m . p . 2 2 2 ~ 2 2 3 を得た。分析：C₁₅H₁₆N₄O₂S についての計算値：% C , 56 . 9 4 ; % H , 5 . 0 9 ; % N , 1 7 . 7 0 ; 実測値：% C , 5 6 . 7 1 ; % H , 5 . 0 8 ; % N , 1 7 . 5 2 。

【 0 0 9 7 】

実施例 2 7

2 - (エトキシメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 5 N - オキシド

【化 3 4】



10

パート A

エトキシアセチルクロリド (6 mL , 53 . 8 mmol) を、3 - アミノキノリン - 4 - チオール (4 . 6 g , 26 . 1 mmol) をエトキシ酢酸 (50 mL) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を 60 で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、エトキシ酢酸の一部を除去した。残渣を水 (100 mL) と混合し、沈殿物が形成した。混合物を、50%水酸化ナトリウムで塩基性にした。沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、次いで、乾燥させて、ふわふわした緑色固体として 2 - (エトキシメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリンを得た。

20

【 0 0 9 8 】

パート B

過酢酸 (酢酸に溶かした 32% , 1 . 0 mL) を、2 - (エトキシメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン (1 . 0 g) をエタノールに溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で 1 週間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、ヘプタンと共沸させて酢酸を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウムで洗浄し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をイソプロパノールから再結晶させて、黄色結晶固体として 2 - (エトキシメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 5 N - オキシド, m . p . 1 3 8 ~ 1 4 0 を得た。分析：C₁₃H₁₂N₂O₂S についての計算値：% C , 5 9 . 9 8 ; % H , 4 . 6 5 ; % N , 1 0 . 7 6 ; 実測値：% C , 5 9 . 8 5 ; % H , 4 . 6 6 ; % N , 1 0 . 7 1 。

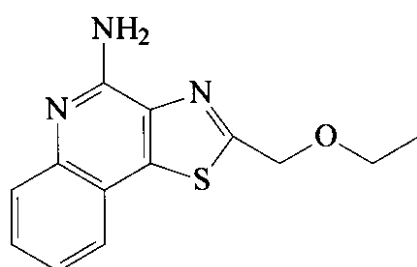
30

【 0 0 9 9 】

実施例 2 8

2 - (エトキシメチル)チアゾロ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン

【化 3 5】



40

50

トリクロロアセチルイソシアネート (0.7 mL) を、2 - (エトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (1.0 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、N - (2 - (エトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミドを得た。このアミドをメタノールに溶解し、次いで、1等量のナトリウムメトキシドと混合した。反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このN - オキシド2 gを用いて、2度目の反応を行った。生成物を混合し、イソプロパノールから再結晶させて、淡黄色針状結晶として2.25 gの2 - (エトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m. p. 149 ~ 151 を得た。分析: $C_{13}H_{13}N_3O_5$ についての計算値: % C, 60.21; % H, 5.05; % N, 16.20; 実測値: % C, 59.86; % H, 4.97; % N, 16.16。

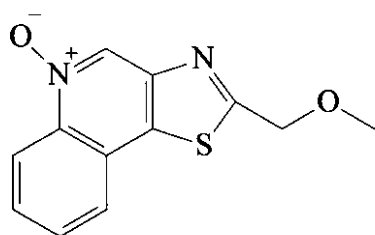
10

【0100】

実施例29

2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化36】



20

パートA

メトキシアセチルクロリド (1.8 mL) を、3 - アミノキノリン - 4 - チオール (2.8 g) をメトキシ酢酸 (15 mL) に溶かした混合物に添加した。この反応を、約140°Cで1時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応混合物を少量の水で希釈し、10%水酸化ナトリウムで塩基性にし、次いで、ジクロロメタン (300 mL) で抽出した。抽出物を重炭酸ナトリウムで洗浄し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黒い油として粗生成物を得た。この油をジクロロメタンに溶解し、次いで、シリカゲルの層に入れた。このシリカゲルを、1:1ヘキサン:酢酸エチルで溶出した。溶出液を減圧下で濃縮して、オレンジ色固体として2.3 gの2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリンを得た。

30

【0101】

パートB

実施例27パートBの一般方法を用いて、2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン (1.7 g) を酸化して、黄色針状結晶として1.8 gの2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m. p. 151 ~ 153 を得た。分析: $C_{12}H_{10}N_2O_5$ についての計算値: % C, 58.52; % H, 4.09; % N, 11.37; 実測値: % C, 57.95; % H, 3.98; % N, 11.3。

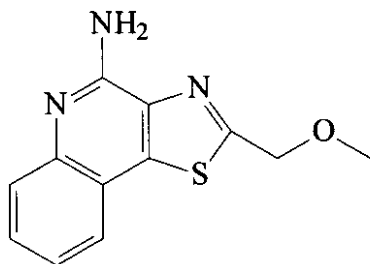
40

【0102】

実施例30

2 - (メトキシメチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化37】



10

実施例 28 の一般方法を用いて、2-(メトキシメチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(1.3g)を反応させて、トリクロロアセトアミドを形成させ、次いで、加水分解して、淡黄色針状結晶体として2-(メトキシメチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 183~185 を得た。分析: $C_{12}H_{11}N_3O$ S についての計算値: %C, 58.76; %H, 4.52; %N, 17.13; 実測値: %C, 58.69; %H, 4.34; %N, 17.14。

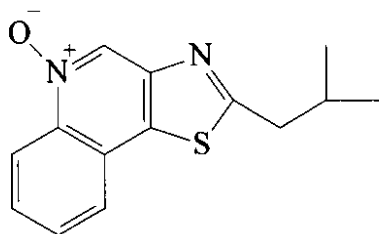
【0103】

実施例 31

2-(2-メチルプロピル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド

【化38】

20



パート A

30

3-アミノキノリン-4-チオール(4.6g)をポリリン酸(80g)に添加した。イソ吉草酸(3.5mL)を添加し、反応混合物を140 で2時間加熱した。反応混合物を、氷および水(300mL)の混合物に添加した。混合物を、Celite(登録商標)濾過助剤の層に通して濾過して、いくらかの不溶性材料を除去した。濾液を、氷で冷却しながら50%水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、次いで、クロロホルムで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、油を得た。この油をジクロロメタンに溶解し、次いで、シリカゲルの層に入れ、1:1酢酸エチル:ヘキサンで溶出した。溶出液を減圧下で濃縮して、2-(2-メチルプロピル)チアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

【0104】

40

パート B

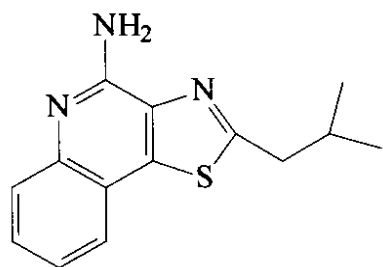
実施例 27 パート B の一般方法を用いて、2-(2-メチルプロピル)チアゾロ[4,5-c]キノリン(5.2g)を酸化して、黄色固体として2.5gの2-(2-メチルプロピル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

【0105】

実施例 32

2-(2-メチルプロピル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化39】



10

実施例 28 の一般方法を用いて、2 - (2 - メチルプロピル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (2 . 5 g) を反応させて、トリクロロアセトアミドを形成させ、次いで、加水分解して、淡黄色小板として 2 - (2 - メチルプロピル) チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 123 ~ 125 を得た。分析: $C_{14}H_{15}N_3S$ についての計算値: % C , 65 . 34 ; % H , 5 . 87 ; % N , 16 . 33 ; 実測値: % C , 64 . 87 ; % H , 5 . 79 ; % N , 16 . 18。

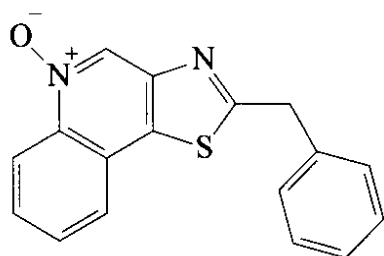
【0106】

実施例 33

2 - ベンジルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化40】

20



30

パート A

塩化チオニル (1 . 5 g) を、フェニル酢酸 (2 g) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした冷却溶液に滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌して、フェニルアセチルクロリドを含む溶液を得た。トリエチルアミン (4 . 3 mL) を、3 - アミノキノリン - 4 - オールをジクロロメタン (10 mL) に溶かした懸濁液に添加し、結果として得られた混合物を氷浴で冷却した。フェニルアセチルクロリド溶液を、この冷却混合物に滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。結果として得られた、どろどろの油状沈殿物を水 (10 mL) で希釈し、次いで、1 時間、急速に攪拌した。反応混合物を濾過した。薄層クロマトグラフィーから、単離された固体と濾液は両方とも所望の生成物を含むことがわかった。濾液をジクロロメタンおよび水で希釈した。ジクロロメタン層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、以前に単離した固体と混合し、80 : 20 イソプロパノール : 水から再結晶させて、針状結晶体として 1 . 3 g の N - (4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) フェニルアセトアミド, m . p . 253 ~ 255 を得た。分析: $C_{17}H_{14}N_2O_2$ についての計算値: % C , 73 . 37 ; % H , 5 . 07 ; % N , 10 . 07 ; 実測値: % C , 73 . 16 ; % H , 5 . 03 ; % N , 10 . 07。

40

【0107】

パート B

五硫化リン (1 . 6 g) を、N - (4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) フェニルアセトアミド (1 . 0 g) をピリジンに溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を反応が完了するまで還流して加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、水と共沸させて、ピリ

50

ジンの大部分を除去した。残渣を水と混合し、炭酸ナトリウムで中和し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、固体として2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

【0108】

パートC

実施例27パートBの一般方法を用いて、2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン(3.3g)を酸化して、黄色固体として2.1gの2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド, m.p. 185~186 を得た。分析: $C_{17}H_{12}N_2O$ S についての計算値: %C, 69.84; %H, 4.14; %N, 9.58; 実測値: %C, 69.51; %H, 4.06; %N, 9.55。

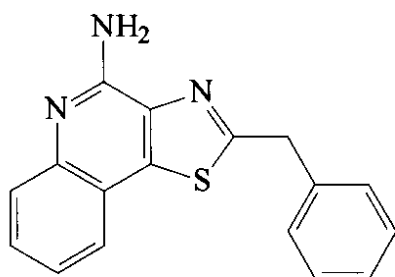
10

【0109】

実施例34

2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩

【化41】



20

トリクロロアセチルイソシアネート(1.2mL, 10.3mmol)を、2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(2.0g, 6.8mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮して、粗N-(2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。このアミドをメタノールに溶解した。ナトリウムメトキシド(1等量)を添加した。反応混合物を、30分間、蒸気浴で加熱し、次いで、室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、メタノールおよびイソプロパノールの混合物に懸濁した。塩酸(1等量)を添加し、固体の全てが最初に溶解した。白色固体が結晶化した。この材料を濾過により単離し、イソプロパノールで洗浄し、次いで、乾燥させて、1.5gの2-ベンジルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩, m.p. 152~155 を得た。分析: $C_{17}H_{13}N_3S \cdot HCl$ についての計算値: %C, 62.28; %H, 4.30; %N, 12.82; 実測値: %C, 62.05; %H, 4.23; %N, 12.82。

30

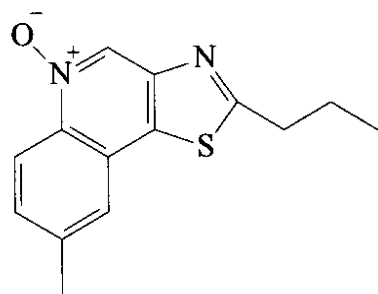
【0110】

実施例35

8-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド

【化42】

40



10

パート A

触媒（炭素担持 10% プラチナ，0.10 g）を、6-メチル-3-ニトロキノリン-4-オール（1 g）をエタノール（25 mL）および水酸化アンモニウム（0.5 mL）に溶かした溶液に添加した。混合物を、室温、水素雰囲気下で Parr 装置により圧縮した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水と混合し、加熱した。固体の全てが溶解するまで、塩酸を添加した。活性炭をこの溶液に添加した。混合物を濾過した。塩酸（12 N，2 mL）を濾液に添加した。この再結晶を 3 回行って、0.50 g の 3-アミノ-6-メチルキノリン-4-オール塩酸塩，m.p. > 310 を得た。分析：C₁₀H₁₀N₂O · HCl についての計算値：% C，57.02；% H，5.26；% N，13.30；実測値：% C，56.92；% H，5.16；% N，13.24。

20

【0111】

パート B

トリエチルアミン（11.46 mL）を、3-アミノ-6-メチルキノリン-4-オール塩酸塩をジクロロメタン（400 mL）に溶かした懸濁液に添加した。ブチリルクロリド（4.46 mL）を添加した。反応混合物を、30 分間、蒸気浴で加熱した。この溶液を重炭酸ナトリウムで希釈し、次いで、濾過した。濾液を重炭酸で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をイソプロパノールから再結晶させて、固体として 3-ブチルアミド（butyramido）-6-メチルキノリン-4-オール 1/2 水和物，m.p. 274 ~ 277 を得た。分析：C₁₄H₁₆N₂O₂ · 1/2 H₂O についての計算値：% C，66.39；% H，6.76；% N，11.06；実測値：% C，66.56；% H，6.46；% N，11.03。

30

【0112】

パート C

五硫化リン（12.9 g）を、3-ブチルアミド-6-メチルキノリン-4-オール半水和物（7.12 g）をピリジンに溶かした混合物に添加した。反応混合物を 90 分間、還流して加熱し、氷および炭酸ナトリウムの混合物と混合し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を減圧下で濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、次いで、減圧下で濃縮して、粗固体を得た。この材料を、酢酸エチルに溶かした 20% ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、黄色固体として 8-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

40

【0113】

パート D

実施例 7 パート B の一般方法を用いて、8-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン（4.0 g）を 3-クロロペルオキシ安息香酸を用いて酸化して、4.19 g の粗生成物を得た。これをイソプロパノールから再結晶させて、固体として 2.0 g の 8-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド，m.p. 143 ~ 145 を得た。分析：C₁₄H₁₄N₂O₂S についての計算値：% C，65.09；% H，5.46；% N，10.84；実測値：% C，64.86；% H，5.40；% N，10.88。

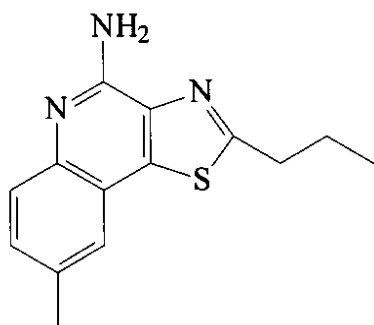
50

【 0 1 1 4 】

実施例 3 6

8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 4 3 】



10

実施例 2 8 の一般方法を用いて、8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキドを、N - (8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - イル) トリクロロアセトアミドに変換し、次いで、加水分解して、結晶固体として 1 . 3 2 g の 8 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン、m . p . 1 4 7 ~ 1 4 9 を得た。分析：C₁₄H₁₅N₃S についての計算値：% C , 6 3 . 5 4 ; % H , 5 . 8 7 ; % N , 1 6 . 3 3 ; 実測値：% C , 6 4 . 9 7 ; % H , 5 . 7 6 ; % N , 1 6 . 2 5 。

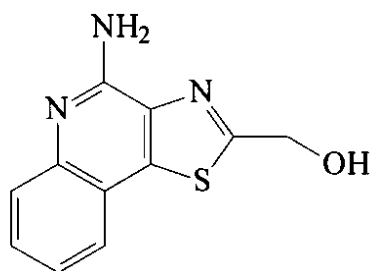
20

【 0 1 1 5 】

実施例 3 7

(4 - アミノチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル) - メタノール

【 化 4 4 】



30

パート A

トリエチルアミン (7 . 3 m L) を、3 - アミノキノリン - 4 - オール (5 g) をジクロロメタン (5 0 m L) に溶かした懸濁液に添加した。混合物を氷浴で冷却し、次いで、アセトキシアセチルクロリド (3 m L) を滴下した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。結果として得られた、どろどろの沈殿物を水 (1 0 m L) で希釈し、2 0 分間急速に攪拌し、次いで、濾過により単離した。薄層クロマトグラフィーから、固体と濾液の両方とも所望の生成物を含むことがわかった。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水と混合し、次いで、濾過した。混合した固体を、8 0 : 2 0 イソプロパノール : 水から再結晶させて、N - (4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) アセトキシアセトアミド、m . p . 2 2 4 ~ 2 2 5 を得た。

40

【 0 1 1 6 】

パート B

実施例 3 3 パート B の一般方法を用いて、N - (4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) アセトキシアセトアミド (5 . 3 g) を五硫化リンと反応させて、固体として 2 . 9 g のチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - イル酢酸メチルを得た。

50

【0117】

パートC

実施例27パートBの一般方法を用いて、チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル酢酸メチル(2.8g)を過酢酸で酸化して、黄褐色結晶固体としてチアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル酢酸メチル-5N-オキシドを得た。

【0118】

パートD

トリクロロアセチルイソシアネート(0.65mL)を、チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル酢酸メチル-5N-オキシド(1.0g)をジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に添加した。この反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解した。ナトリウムメトキシド(1等量)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、乾燥させて、白色固体として0.68gの(4-アミノチアゾロ[4,5-c]キノリン-2-イル)メタノール, m.p. 247~249を得た。分析: $C_{11}H_9N_3O_5$ についての計算値: %C, 57.13; %H, 3.92; %N, 18.17; 実測値: %C, 56.85; %H, 3.96; %N, 17.83。

10

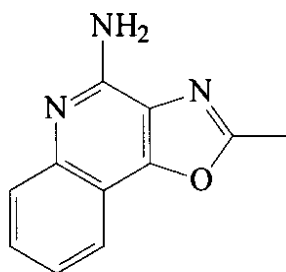
【0119】

実施例38

2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化45】

20



30

パートA

薄層クロマトグラフィー分析により反応完了が認められるまで、3-アミノキノリン-4-オール(6g)を無水酢酸(8等量)と共に還流した。反応混合物を冷却し、氷および水で希釈し、10%水酸化ナトリウムで塩基性にし、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルをメタノール/酢酸エチルで溶出する)で精製して、5.1gの2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

【0120】

パートB

2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(5.0g)、過酢酸(5等量)、およびエタノールの混合物を室温で攪拌した。2時間後、さらに多くの過酢酸(2等量)を添加し、攪拌をさらに3時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をヘプタンと共沸させて、4.2gの2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

40

【0121】

パートC

トリクロロアセチルイソシアネート(3.6mL)を、2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(4.0g)およびジクロロメタンの冷却混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を数時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗N-(2-メ

50

チルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この材料を、メタノールに溶かしたアンモニア溶液(2M)と混合し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、水で希釈し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを酢酸エチル/ヘキサンで溶出する)で精製して、固体として1.2gの2-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 195~197 を得た。分析: $C_{11}H_9N_3O$ についての計算値: %C, 66.32; %H, 4.55; %N, 21.09; 実測値: %C, 65.96; %H, 4.44; %N, 20.68。

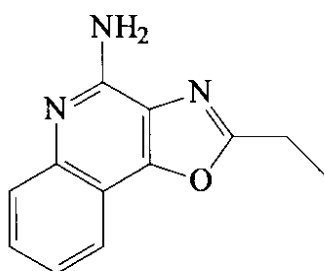
【0122】

10

実施例39

2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化46】



20

パートA

薄層クロマトグラフィー分析により反応完了が認められるまで、3-アミノキノリン-4-オール塩酸塩(6g)を無水プロパン酸(8等量)と共に還流した。反応混合物を冷却し、氷および水で希釈し、10%水酸化ナトリウムで塩基性にし、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルをメタノール/酢酸エチルで溶出する)で精製して、4.0gの2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

30

【0123】

パートB

2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(3.5g)、過酢酸(酢酸に溶かした32%, 4.5mL)、および酢酸メチル(40mL)を混合し、50℃で数時間、加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンでスラリーにし、次いで、濾過して、固体として2.5gの2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

【0124】

パートC

40

トリクロロアセチルイソシアネート(2mL)を、2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(2.5g)およびジクロロメタンの冷却混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を数時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗N-(2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この材料を、メタノールに溶かしたアンモニア溶液(2M)と混合し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲルを酢酸エチル/ヘキサンで溶出する)で精製して、固体として2-エチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 175~178 を得た。分析: $C_{12}H_{11}N_3O$ についての計算値: %C, 67.59

50

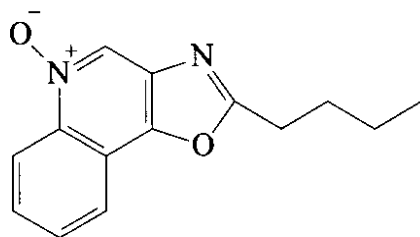
; % H, 5.20; % N, 19.71; 実測値: % C, 67.19; % H, 4.86; % N, 20.43。

【0125】

実施例 40

2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化 47】



10

パート A

3 - アミノキノリン - 4 - オール塩酸塩 (1.97 g, 10.0 mmol)、トリエチルアミン (1.01 g, 10.1 mmol)、および吉草酸無水物 (9.3 g, 50.0 mmol) を混合し、次いで、18時間、還流して加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、氷に注いだ。混合物を、10%水酸化ナトリウムで pH 12 に調節した。全ての氷が融解するまで、混合物を攪拌し、次いで、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄褐色固体を得た。この材料を、3 : 2 酢酸エチル : ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1.45 g の 2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

20

【0126】

パート B

過酢酸 (酢酸に溶かした 32% , 1.6 g, 6.8 mmol) を、攪拌しながら、2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン (1.4 g, 6.2 mmol) をエタノール (50 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、飽和炭酸カリウム溶液でその反応を止めた。層を分離した。有機層を減圧下で濃縮して、黄褐色固体を得た。この材料をジエチルエーテルでスラリーにし、次いで、濾過して、0.6 g の 2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド, m. p. 120 ~ 121 を得た。分析: C₁₄H₁₄N₂O₂ についての計算値: % C, 69.41; % H, 5.82; % N, 11.56; 実測値: % C, 69.22; % H, 5.76; % N, 11.59。

30

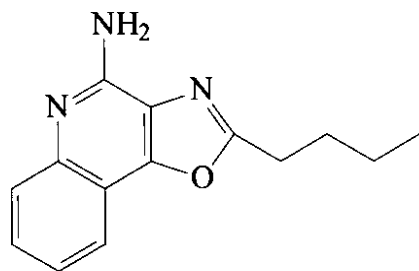
【0127】

実施例 41

2 - ブチルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 48】

40



10

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート (0.6 g, 3.40 mmol) を、攪拌しながら、2-ブチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド (0.55 g, 2.27 mmol) を無水ジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、2時間、室温に維持し、次いで、減圧下で濃縮して、油として粗N-(2-ブチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この油をメタノール (25 mL) に溶解した。ナトリウムメトキシド (25%, 0.49 g, 2.27 mmol) を、この溶液に添加した。反応混合物を2時間還流して加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。この酢酸エチル層を減圧下で濃縮して、オレンジ色固体を得た。この材料を、最初に酢酸エチル、次に酢酸エチルに溶かした30%ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーを用いて2回精製して、0.15 gの2-ブチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 96~98 を得た。分析: $C_{14}H_{15}N_3O$ についての計算値: % C, 69.69; % H, 6.27; % N, 17.41; 実測値: % C, 69.23; % H, 6.06; % N, 17.07。

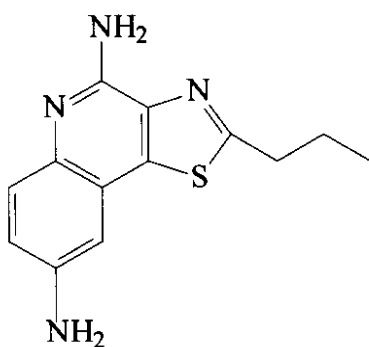
20

【0128】

実施例42

2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4,8-ジアミン

【化49】



30

40

パートA

硝酸カリウム (0.46 g, 4.52 mmol) を、2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン (1 g, 4.11 mmol, 実施例12) を硫酸 (10 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、氷に注ぎ、水酸化アンモニウム (150 mL) で中和 (pH = 7) にし、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、1 gの黄色固体を得た。この材料をイソプロパノール/水から再結晶させて、黄色固体として0.84 gの8-ニトロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 228~230 を得た。分析: $C_{13}H_{12}N_4O_2S$ についての計算値: % C, 54.15; % H, 4.20; % N, 19.43; 実測値: % C, 54.22; %

50

H, 4.05; %N, 19.04。

【0129】

パートB

触媒(炭素担持パラジウム0.13g)を、8-ニトロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン(1.31g)をエタノールに溶かした溶液に添加した。混合物を、水素雰囲気下でParr装置で圧縮した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、濾過ケーキをさらなるエタノールで洗浄した。濾液を減圧下、50℃で濃縮し、次いで、窒素下で乾燥させて、黄色結晶固体として2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4,8-ジアミン, m.p. 190~192℃を得た。分析: C₁₃H₁₄N₄Sについての計算値: %C, 60.44; %H, 5.46; %N, 21.69; 実測値: %C, 60.11; %H, 5.45; %N, 21.96。

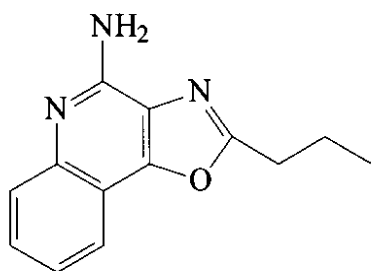
10

【0130】

実施例43

2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化50】



20

パートA

3-アミノキノリン-4-オール塩酸塩(1.97g, 10.0mmol)、無水酪酸(3.15g, 20mmol)、およびピリジン(25mL)の混合物を、一晚、還流して加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、氷に注いだ。混合物を1N水酸化ナトリウムで塩基性(pH11)にし、次いで、ジエチルエーテル(3×100mL)で抽出した。沈殿物を濾過により除去した。エーテル抽出物を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、濃縮して、灰白色固体として1.1gの2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

30

【0131】

パートB

3-クロロペルオキシ安息香酸(60%, 1.0等量)を、攪拌しながら、2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(1.0g, 4.7mmol)をクロロホルム(30mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、飽和炭酸カリウム溶液でその反応を止めた。層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を混合し、濃縮した。結果として得られた粗生成物を、8:2酢酸エチル:ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄褐色固体として1.0gの2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

40

【0132】

パートC

トリクロロアセチルイソシアネート(0.9g, 5.25mmol)を、攪拌しながら、2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(0.8g, 3.5mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を、室温で2.5時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗N-(2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。このアミドをメタノール(50mL)に溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%

50

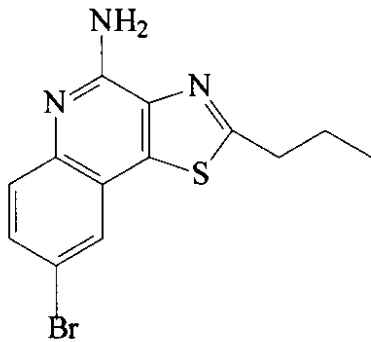
, 1.0 等量) と混合し、2 時間還流して加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよび水に溶解した。エーテル層を分離し、濃縮して、黄褐色固体を得た。この材料を、2 つのカラムを用いるフラッシュクロマトグラフィー (最初のカラムを 8 : 2 酢酸エチル : ジクロロメタンで溶出し、次のカラムを 1 : 1 酢酸エチル : ジクロロメタンで溶出した) により精製して、黄色粉末として 0.1 g の 2 - プロピルオキサゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 159.0 ~ 160.0 を得た。分析 : $C_{13}H_{13}N_3O$ についての計算値 : % C , 68.71 ; % H , 5.77 ; % N , 18.49 ; 実測値 : % C , 68.03 ; % H , 5.77 ; % N , 18.14。

【 0 1 3 3 】

実施例 4 4

8 - プロモ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 5 1 】



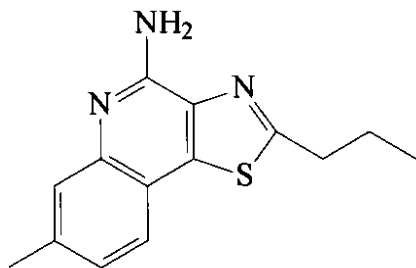
2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン (1.0 g , 0.41 mmol) を酢酸 (15 mL) と混合し、60 に加熱した。臭素 (0.10 mL , 1.94 mmol) を滴下し、反応混合物を 60 で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、黄色固体として 0.25 g の 8 - プロモ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 177 ~ 180 を得た。分析 : $C_{13}H_{12}BrN_3S$ についての計算値 : % C , 48.46 ; % H , 3.75 ; % N , 13.04 ; 実測値 : % C , 47.98 ; % H , 3.95 ; % N , 12.70。

【 0 1 3 4 】

実施例 4 5

7 - メチル - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【 化 5 2 】



パート A

ジエチルエトキシメチルマロネート (37.8 mL , 187 mmol) および m - トルイジン (20.0 mL , 187 mmol) を混合し、100 で約 3 時間加熱した。反応混

10

20

30

40

50

混合物を室温まで冷却させ、固めた。Dowtherm A (350 mL) を添加し、反応混合物を約30分間、還流して加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、アセトンで洗浄し、乾燥させて、黄褐色粉末として33gのエチル4-ヒドロキシ-7-メチル-3-キノリンカルボキシレートを得た。

【0135】

パートB

エチル4-ヒドロキシ-7-メチル-3-キノリンカルボキシレート(32g, 138 mmol) を水酸化ナトリウム(10%水溶液, 500 mL) に懸濁し、次いで、約30分間還流して加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、濃塩酸で酸性にした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水でよく洗浄し、次いで、乾燥させて、4-ヒドロキシ-7-メチル-3-キノリンカルボン酸(28g) を得た。一部(2g) を、N,N-ジメチルホルムアミドから2回、再結晶させて、ふわふわした白色固体, m.p. 264~265 を得た。分析: $C_{11}H_9NO_3$ についての計算値: %C, 65.02; %H, 4.46; %N, 6.89; 実測値: %C, 65.22; %H, 4.42; %N, 6.88。

10

【0136】

パートC

4-ヒドロキシ-7-メチル-3-キノリンカルボン酸(32g) を丸底フラスコに入れ、次いで、全ての固体が融解して薄茶色の強粘液になり、泡がほとんどなくなるまで、310 で数分間、Wood's 金属浴で加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。粗固体を酢酸エチル/エタノールから再結晶させて、9.8gの7-メチル-4-キノリノールを得た。再結晶の間、固体の一部は溶解せず、この材料を濾過により単離し、次いで、再結晶させて、黄色~黄褐色の板として1.1gの7-メチル-4-キノリノール, m.p. 233~235 を得た。分析: $C_{10}H_9NO$ についての計算値: %C, 75.45; %H, 5.70; %N, 8.80; 実測値: %C, 75.23; %H, 5.54; %N, 8.76。

20

【0137】

パートD

硝酸(70%, 6 mL) を、7-メチル-4-キノリノール(10.5g) をプロピオン酸(125 mL) に溶かした熱い(125) 溶液にゆっくりと添加した。反応混合物を約1.5時間攪拌し、次いで、室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、エタノールおよび水でよく洗浄し、次いで、乾燥させて、淡黄色固体として6.9gの7-メチル-3-ニトロ-4-キノリノールを得た。

30

【0138】

パートE

7-メチル-3-ニトロ-4-キノリノール(11.8g, 58 mmol)、メタノール(約300 mL)、水酸化アンモニウム(50 mL)、および炭素担持パラジウム(10%, 1g) を混合した。混合物を、35~40 psi (2.4~2.8 Kg/cm²) の水素雰囲気下で、約1時間、Parr装置に入れた。反応混合物を、Celite (登録商標) 濾過剤の層に通して濾過し、濾過ケーキをメタノールでよく洗浄した。濾液を炭で処理し、次いで、減圧下で濃縮して、ふわふわした薄緑色固体を得た。この材料をアセトニトリルで粉碎して、8.5gの3-アミノ-7-メチル-4-キノリノールを得た。

40

【0139】

パートF

窒素雰囲気下で、トリエチルアミン(0.71 mL, 5.1 mmol) を、3-アミノ-7-メチル-4-キノリノール(800 mg, 4.6 mmol) をジクロロメタン(30 mL) に溶かした懸濁液に添加した。ブチルクロリド(0.53 mL, 5.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(シリカゲルを9:1ジクロロメタン:メタノールで溶出する)による分析から出発物質が認められた。反応混合物を還流して加熱し、次いで、不注意にも、約30分間、乾燥させすぎて

50

しまった。さらに溶媒を添加し、薄層クロマトグラフィーにより出発物質が認められなくなるまで、反応混合物を還流して加熱した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、ジクロロメタンおよび水で洗浄し、薄ピンク色～黄褐色固体として650 mgのN-(4-ヒドロキシ-7-メチルキノリン-4-イル)ブチルアミドを得た。

【0140】

パートG

窒素雰囲気下で、五硫化リン(1.15 g, 2.6 mmol)を、N-(4-ヒドロキシ-7-メチルキノリン-4-イル)ブチルアミド(630 mg, 2.6 mmol)をピリジン(20 mL)に溶かした混合物に添加した。反応混合物を還流して加熱した。反応混合物は明るい黄色になり、全ての固体が溶解した。反応混合物を約2時間還流して加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応混合物を水、重炭酸ナトリウム水溶液、およびジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和硫酸銅で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、油を得た。この油を高減圧下で乾燥させて、オレンジ色固体として410 mgの7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

10

【0141】

パートH

3-クロロペルオキシ安息香酸(57~86%, 2.4 g)を、7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン(2 g)およびクロロホルム(100 mL)の混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーによる分析から出発物質は認められなかったが、2つの生成物が認められた。反応混合物を、室温でさらに1時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色～オレンジ色の油を得た。この油を高減圧下で乾燥させて、固体として2.1 gの7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

20

【0142】

パートI

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート(1.4 mL, 12.1 mmol)を、7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(2.1 g, 8.1 mmol)およびジクロロメタン(100 mL)の混合物に添加した。結果として得られた暗褐色溶液を、室温で約2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、油としてN-(7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この油をメタノールおよびナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%の1.9 mL, 8.1 mmol)と混合し、次いで、室温で1時間攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、イソプロパノールから2回、再結晶させて、黄色～黄褐色粉末として500 mgの7-メチル-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 186~187 を得た。分析: C₁₄H₁₅N₃Sについての計算値: %C, 65.34; %H, 5.87; %N, 16.33; 実測値: %C, 64.95; %H, 5.77; %N, 16.08。

30

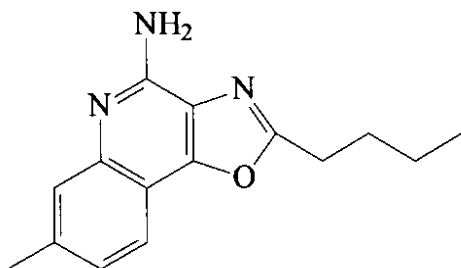
【0143】

実施例46

2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

40

【化53】



10

パート A

窒素雰囲気下で、3-アミノ-7-メチル-4-キノリノール(5 g, 28.7 mmol)および吉草酸無水物(28 mL, 143.5 mmol)の混合物を、約20時間、還流して加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、10%水酸化ナトリウムで塩基性にし、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、暗褐色液体を得た。この液体を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲルを3:2酢酸エチル:ジクロロメタンで溶出する)で精製して、4.7 gの暗褐色半固体を得た。一部(約700 mg)をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを95:5ジクロロメタン:メタノールで溶出する)で精製して、2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 52~55を得た。分析: C₁₅H₁₆N₂Oについての計算値: %C, 74.97; %H, 6.71; %N, 11.66; 実測値: %C, 74.80; %H, 6.73; %N, 11.53。

20

【0144】

パート B

3-クロロペルオキシ安息香酸(57~86%, 4.6 g)を、2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(3.9 g, 16.2 mmol)をクロロホルム(100 mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、暗褐色~オレンジ色の油として4.2 gの2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

30

【0145】

パート C

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート(2.9 mL, 24 mmol)を、2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(4.2 g, 16 mmol)およびジクロロメタン(100 mL)の混合物に添加した。反応混合物を室温で約3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をメタノールに溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%, 3.7 mL, 16 mmol)と混合した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールを蒸発させ、結果として得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを95:5ジクロロメタン:メタノールで溶出する)により精製して、茶色固体を得た。この固体をアセトニトリルから再結晶させて、微細な黄褐色針状結晶体として550 mgの2-ブチル-7-メチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 187~188を得た。分析: C₁₅H₁₇N₃O + 0.1 H₂Oについての計算値: %C, 70.07; %H, 6.74; %N, 16.34; 実測値: %C, 70.07; %H, 6.49; %N, 16.58。

40

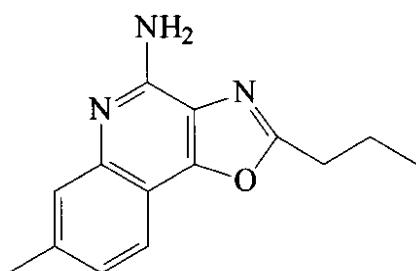
【0146】

実施例 47

7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

50

【化54】



10

パートA

窒素雰囲気下で、3-アミノ-7-メチル-4-キノリノール(3.4g, 20mmol)および無水酪酸(16mL)の混合物を、一晚還流して加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、氷に注いだ。混合物を10%水酸化ナトリウムでpH12に調節し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣はまだ無水物を含んでいたため、10%水酸化ナトリウムと混合し、室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮し、茶色の油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを3:2酢酸エチル:ジクロロメタンで溶出する)で精製して、薄茶色の油として3.1gの7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 65~68を得た。これは放置すると固まった。分析: $C_{14}H_{14}N_2O$ についての計算値: %C, 74.31; %H, 6.24; %N, 12.38; 実測値: %C, 73.69; %H, 6.07; %N, 12.15。

20

【0147】

パートB

3-クロロペルオキシ安息香酸(57~86%, 3.8g)を、7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(3g)をクロロホルム(100mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、薄いオレンジ色の固体として3.1gの7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

30

【0148】

パートC

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート(2.3mL, 19.2mmol)を、7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(3.1g, 12.8mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、この溶媒を減圧下で除去した。メタノール(100mL)を結果として得られたオレンジ色の残渣に添加し、その後、ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%, 2.9mL, 12.8mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、イソプロパノールから再結晶させて、白色固体として450mgの7-メチル-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 188~189を得た。分析: $C_{14}H_{15}N_3O + 0.2H_2O$ についての計算値: %C, 68.66; %H, 6.34; %N, 17.16; 実測値: %C, 68.44; %H, 6.11; %N, 17.42。

40

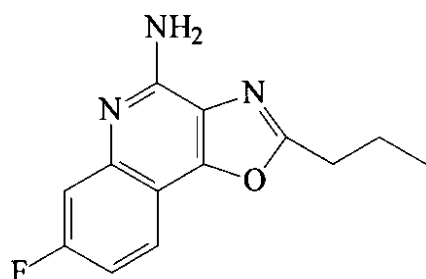
【0149】

実施例48

7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

50

【化 5 5】



10

パート A

窒素雰囲気下で、3-フルオロアニリン(50.0g, 0.45mol)およびジエチルエトキシメチルマロネート(91mL, 0.45mol)を混合し、100℃で3時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、固めた。Dowtherm A(200mL)を添加し、反応混合物を240℃で4時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、ヘキサンで洗浄し、次いで、真空乾燥装置で乾燥させて、71.5gのエチル7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレートを得た。

20

【0150】

パート B

エチル7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート(65g, 0.28mol)を10%水酸化ナトリウム(250mL)に溶かした懸濁液を、3時間還流して加熱した。この間に溶液が得られた。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、減圧下で濾紙に通して濾過した。濾液を濃塩酸で酸性にした。結果として得られた沈殿物を集め、水で洗浄し、次いで、乾燥させて、白色固体として53.5gの7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸を得た。

【0151】

パート C

7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸(25g)を丸底フラスコに入れ、330~350℃に加熱した。この時に、遊離した二酸化炭素を集め、この材料を液化し始めた。約2分後、さらに25gの7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸を添加した。加熱を、さらに4~6分間続けた。この時に、二酸化炭素のさらなる放出はなかった。この溶液を室温まで冷却させた。結果として得られた固体を濾過により単離し、ピンク色の固体として35.6gの7-フルオロ-4-キノリノールを得た。

30

【0152】

パート D

硝酸(70%, 20mL)を、7-フルオロ-4-キノリノール(35g, 214mmol)をプロピオン酸(200mL)に溶かした熱い(125℃)溶液に添加した。反応混合物を125℃で約1.5時間攪拌し、次いで、室温まで冷却させた。結果として得られた黄色沈殿物を濾過により単離し、水、次いでエタノールで洗浄し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド/水から再結晶させて、18gの7-フルオロ-3-ニトロ-4-キノリノールを得た。

40

【0153】

パート E

7-フルオロ-3-ニトロ-4-キノリノール(17g, 81.7mmol)、水酸化アンモニウム(80mL)、メタノール(200mL)、および炭素担持パラジウム(10%, 1g)を含む混合物を、約30psi(2.1Kg/cm²)の水素雰囲気下でParr装置に、1時間入れた。反応混合物を濾過して触媒を除去した。濾液を炭で処理し、

50

次いで、減圧下で濃縮して、暗黄褐色固体を得た。この固体は、乾燥の際に非常に暗い褐色になった。この固体をメタノールに溶解し、次いで、ジエチルエーテルに溶かした塩酸を添加した。灰色の沈殿物がほとんどすぐ形成した。懸濁液を室温で数時間攪拌した。沈殿物を濾過により単離し、エーテルでよく洗浄して、6.6 gの3-アミノ-7-フルオロ-4-キノリノール塩酸塩を得た。

【0154】

パートF

窒素雰囲気下で、3-アミノ-7-フルオロ-4-キノリノール塩酸塩(3.4 g, 19.1 mmol)、トリエチルアミン(2.9 mL, 21.0 mmol)、および無水酪酸(15.6 mL, 95.5 mmol)を混合し、約18時間還流して加熱した。反応混合物を氷に注ぎ、10%水酸化ナトリウムで約pH12まで塩基性にした。結果として得られた懸濁液を、全ての氷が融解するまで攪拌し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを、最初にジクロロメタンで溶出し、次いで、9:1ジクロロメタン:メタノールで溶出した)で精製して、薄茶色固体として2.6 gの7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

10

【0155】

パートG

7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン(2.6 g, 11.3 mmol)、3-クロロペルオキシ安息香酸(57~86%, 3.3 g)、およびクロロホルム(90 mL)を混合し、室温で約3時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(シリカゲルを95:5ジクロロメタン:メタノールで溶出する)による分析から出発物質が認められた。さらに0.5等量の3-クロロペルオキシ安息香酸を添加し、反応物を室温でさらに2時間攪拌した。この時、薄層クロマトグラフィーにより出発物質は認められなかった。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで、重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色~オレンジ色の油状固体として2.8 gの7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

20

【0156】

パートH

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート(2.0 mL, 17.0 mmol)を、7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(2.8 g, 11.3 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、このジクロロメタンを減圧下で除去した。残渣をメタノールに溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%, 2.4 mL, 11.3 mmol)と混合した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濾過して、少量の固体材料を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、茶色の油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルを95:5ジクロロメタン:メタノールで溶出する)で精製して、薄茶色の粘着性固体を得た。この材料をアセトニトリルから再結晶させて、赤さび色の粉末として200 mgの7-フルオロ-2-プロピルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 184~187 を得た。分析: C₁₃H₁₂FN₃Oについての計算値: %C, 63.67; %H, 4.93; %N, 17.13; 実測値: %C, 63.43; %H, 4.57; %N, 16.74。

30

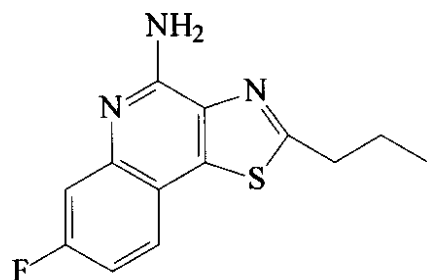
【0157】

実施例49

7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化56】

40



10

パート A

窒素雰囲気下で、トリエチルアミン (6.4 mL, 46.2 mmol) を、3-アミノ-7-フルオロ-4-キノリノール塩酸塩 (3 g, 14.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした懸濁液に添加した。ブチリルクロリド (1.6 mL, 15.4 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、反応混合物を室温で約1時間攪拌した。結果として得られた2相混合物を濾過して固体を除去した。この固体をジエチルエーテルで洗浄して、薄ピンク色の粉末を得た。テトラヒドロフラン層を減圧下で濃縮し、濃いピンク色の固体を得た。この固体をエーテルで粉砕し、次いで、乾燥させた。この固体を混合して、3.0 g の N-(7-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-イル)ブタンアミドを得た。300 mg 部を酢酸エチル/エタノールから再結晶させて、薄い灰色のふわふわした固体, m.p. 306 ~ 308 を得た。分析: C₁₃H₁₃FN₂O₂ についての計算値: % C, 62.90; % H, 5.28; % N, 11.28; 実測値: % C, 62.95; % H, 5.34; % N, 11.14。

20

【0158】

パート B

窒素雰囲気下で、五硫化リン (4.7 g, 10.5 mmol) を、N-(7-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-イル)ブタンアミド (2.6 g, 10.5 mmol) およびピリジン (80 mL) の混合物に添加した。反応混合物を2時間還流して加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム/ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、赤さび色の固体を得た。この材料をメタノールから再結晶させて、赤さび色の板状の針状結晶体として1.8 g の 7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリンを得た。

30

【0159】

パート C

3-クロロペルオキシ安息香酸 (57 ~ 86%, 2.1 g) を、7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン (1.8 g, 7.3 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌した。薄層クロマトグラフィー (シリカゲルを95:5ジクロロメタン:メタノールで溶出する) による分析から出発物質が認められたので、さらに0.5等量の3-クロロペルオキシ安息香酸を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、薄いオレンジ色の固体として1.8 g の 7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

40

【0160】

パート D

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート (1.2 mL, 10.4 mmol) を、7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド (1

50

8 g, 6.9 mmol) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌、次いで、減圧下で濃縮して、オレンジ色の油としてN-(7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-イル)トリクロロアセトアミドを得た。この油をメタノールに溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25重量%, 1.5 mL)と混合した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、最初に、アセトニトリル、次いで、メタノールから再結晶させて、黄褐色粉末として1.1 gの7-フルオロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 192.5~193.5 を得た。分析: C₁₃H₁₂FN₃S についての計算値: %C, 59.75; %H, 4.63; %N, 16.08; 実測値: %C, 59.55; %H, 4.69; %N, 16.12。

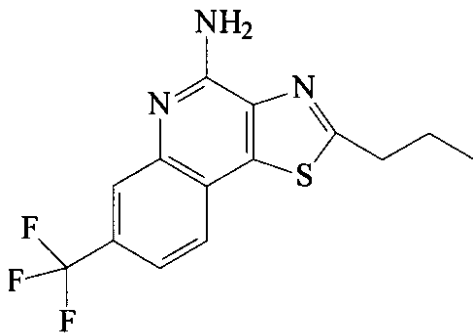
10

【0161】

実施例50

2-プロピル-7-(トリフルオロメチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化57】



20

パートA

窒素雰囲気下で、3-(トリフルオロメチル)アニリン(40 mL, 0.32 mmol) およびジエチルエトキシメチルマロネートの混合物を100 で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。この時に、溶液は固まり、クリーム色の固体として102 gのジエチル2-{[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチレン}マロネートを得た。

30

【0162】

パートB

窒素雰囲気下で、2-{[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチレン}マロネート(80 g, 0.24 mol) およびDowtherm Aの混合物を240 に加熱し、次いで、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、16時間攪拌した。この固体を濾過により単離し、次いで、ヘキサンで洗浄して、灰白色の固体として47.5 gのエチル4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキシレートを得た。

40

【0163】

パートC

エチル4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキシレート(43.4 g, 0.521 mol) および10%水酸化ナトリウム(150 mL)の混合物を還流して加熱した。このエステルの大部分が溶解しなかったため、メタノール(150 mL)を1時間にわたって添加して、溶解を促進した。2時間還流した後、溶液が得られた。この溶液をさらに2時間還流し、次いで、室温まで一晩冷却させた。このメタノールを減圧下で除去し、結果として得られた水溶液を濃塩酸で酸性にした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、次いで、真空乾燥機で120 で24時間乾

50

燥させて、白色固体として38.5gの4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸を得た。

【0164】

パートD

丸底フラスコに4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸(34.1g, 0.132mol)を満たし、次いで、Wood's金属浴で5分間加熱した。この間に、二酸化炭素の遊離が観察され、この材料が固体から液体に変化した。5分間後に、さらなるガス遊離は認められなかったので、フラスコを浴から取り出し、室温まで冷却させた。結果として得られた固体を濾過により単離し、27.75gの7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノールを得た。

10

【0165】

パートE

7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノール(22.7g, 0.106mol)およびプロピオン酸(106mL)の混合物を120に加熱した。硝酸(70%, 10mL)を滴下し、加熱をさらに2時間続けた。反応混合物を室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、水およびジエチルエーテルで洗浄して、灰白色の固体として13.3gの3-ニトロ-7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノールを得た。

【0166】

パートF

Parrrフラスコに、メタノール(40mL)、水酸化アンモニウム(10mL)、3-ニトロ-7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノール(12.8g, 49.6mmol)、および炭素担持パラジウム(10%, 1.0g)を満たした。この混合物を、40psi(2.8Kg/cm²)の水素雰囲気下でParrr装置に4時間入れた。この混合物を濾過し、触媒をメタノールおよびジクロロメタンで洗浄した。混合した有機溶媒を減圧下で濃縮して、緑色の固体を得た。この固体をメタノールに溶解し、次いで、無水ジエチルエーテル(150mL)に溶かした1N塩酸と混合した。沈殿物は、ほとんど直ぐに形成した。反応混合物を16時間攪拌した。沈殿物を濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、次いで、真空乾燥機で80で乾燥させて、灰白色の固体として9.3gの3-アミノ-7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノール塩酸塩を得た。

20

30

【0167】

パートG

ブチリルクロリド(1.5mL, 14.5mmol)を、3-アミノ-7-(トリフルオロメチル)-4-キノリノール塩酸塩(3.5g, 13.2mmol)、トリエチルアミン(6.1mL, 43.6mmol)、および無水テトラヒドロフラン(30mL)の混合物に滴下した。反応混合物を16時間攪拌した。少量の重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、反応混合物を0.5時間攪拌した。このテトラヒドロフランを減圧下で除去した。結果として得られた固体をジエチルエーテルで攪拌し、濾過により単離し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、次いで、80で一晩、真空乾燥機で乾燥させて、クリーム色の固体として3.3gのN-[4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル]ブタンアミドを得た。

40

【0168】

パートH

N-[4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル]ブタンアミド(3.0g, 10.05mmol)、五硫化リン(4.5g, 10.05mmol)、およびピリジン(30mL)の混合物を、6時間、還流して加熱した。この溶液を室温まで冷却させ、次いで、ジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。この有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。この材料をヘキササンで粉碎し、次いで、濾過により単離して、黄褐色固体として1.7gの2-プロピル-7-(トリフルオロメチル)チアゾロ

50

[4 , 5 - c] キノリンを得た。ヘキサン濾液を濃縮して、黄色固体として 0 . 6 g のさらなる生成物を得た。

【 0 1 6 9 】

パート I

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1 . 9 3 g , 6 . 8 8 m o l) を、2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル)チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (2 . 0 g , 6 . 7 5 m m o l) をクロロホルム (3 0 m L) に溶かした混合物に添加した。結果として得られた溶液を 2 4 時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。この有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色固体として 1 . 9 8 g の 2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル)チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得た。

10

【 0 1 7 0 】

パート J

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 7 5 m L , 6 . 2 4 m m o l) を、2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル)チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (1 . 3 g , 4 . 1 6 m m o l) および無水ジクロロメタン (2 0 m L) の混合物に添加した。結果として得られた溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた残渣をメタノール (4 0 m L) に溶解し、次いで、ナトリウムメトキシド (メタノールに溶かした 2 5 % , 1 . 4 3 m L , 6 . 2 4 m m o l) と混合した。結果として得られた溶液を、室温で 1 6 時間攪拌した。この時まで沈殿物が形成した。沈殿物を濾過により単離し、少量のメタノールで洗浄し、次いで、真空乾燥機で 8 0 ° で 1 6 時間乾燥させて、白色固体として 0 . 9 6 g の 2 - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル)チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン, m . p . 2 1 5 ~ 1 6 ° を得た。分析: $C_{14}H_{12}F_3N_3S$ についての計算値: % C , 5 4 . 0 1 ; % H , 3 . 8 9 ; % N , 1 3 . 5 0 ; 実測値: % C , 5 3 . 8 2 ; % H , 3 . 6 6 ; % N , 1 3 . 3 7 。

20

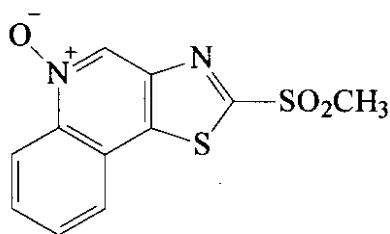
【 0 1 7 1 】

実施例 5 1

2 - (メチルスルホニル)チアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド

【化 5 8】

30



パート A

N^4 - (2 - メチルプロピル) キノリン - 3 , 4 - ジアミン (5 . 4 g , 2 5 m m o l) を、二硫化炭素 (9 m L , 1 5 0 m m o l) およびエタノール (5 5 m L) と混合し、次いで、2 時間、還流して蒸気浴で加熱した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、エタノールで洗浄し、次いで、風乾させて、4 . 4 g の粗生成物を得た。一部 (1 g) を、熱い希水酸化ナトリウムに溶解し、次いで、酢酸で再沈殿させた。なお熱いままで、この沈殿物を濾過により単離し、ヘキサンで洗浄し、次いで、風乾させて、固体としてチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 2 - チオール, m . p . 2 8 2 ~ 2 8 4 ° を得た。分析: $C_{10}H_6N_2S_2$ についての計算値: % C , 5 5 . 0 2 ; % H , 2 . 7 7 ; % N , 1 2 . 8 3 ; 実測値: % C , 5 4 . 9 6 ; % H , 2 . 6 9 ; % N , 1 2 . 7 4 。

40

【 0 1 7 2 】

50

パート B

ナトリウムメトキシド(メタノールに溶かした25%, 15.8 mL, 69 mmol)およびヨウ化メチル(3.9 mL, 63 mmol)を、チアゾロ[4,5-c]キノリン-2-チオール(13.65 g, 63 mmol)をメタノール(160 mL)に溶かした溶液に添加した。反応混合物を1時間、蒸気浴で加熱した。この溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた薄緑色~黄色固体を水でスラリーにし、濾過により単離し、水で洗浄して、9.8 gの粗生成物を得た。一部(1 g)をメタノールから再結晶させて、固体として2-(メチルチオ)チアゾロ[4,5-c]キノリン, m.p. 116~119 を得た。分析: $C_{11}H_8N_2S_2$ についての計算値: %C, 56.87; %H, 3.47; %N, 12.06; 実測値: %C, 57.09; %H, 3.57; %N, 12.04。

10

【0173】

パート C

過酢酸(32%, 27.8 mL, 132 mmol)を、2-(メチルチオ)チアゾロ[4,5-c]キノリン(7.7 g, 33 mmol)および酢酸(100 mL)の混合物に添加した。反応混合物を約60°Cで約4時間加熱し、次いで、一晩、室温にした。結果として得られた黄色沈殿物を濾過により単離して、5.6 gの粗生成物を得た。濾液を減圧下で濃縮して、次いで、残渣をトルエン(100 mL)で希釈した。トルエンを減圧下で除去して、さらに4 gの粗生成物を得た。一部(1 g)をN,N-ジメチルホルムアミドから再結晶させて、黄色固体として2-(メチルスルホニル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド, m.p. 245~247 を得た。分析: $C_{11}H_8N_2O_3S_2$ についての計算値: %C, 47.13; %H, 2.88; %N, 9.99; 実測値: %C, 47.08; %H, 3.08; %N, 10.14。

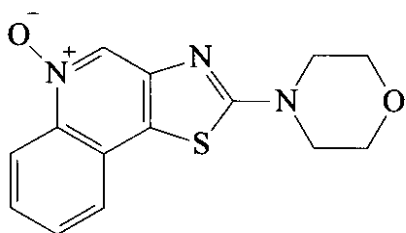
20

【0174】

実施例 5 2

2-(4-モルホリノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド

【化59】



30

2-(メチルスルホニル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド(2.5 g, 8.9 mmol)およびモルホリン(約50 mL)を混合し、次いで、9時間、蒸気浴で加熱した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離して、黄色固体として0.9 gの粗生成物を得た。濾液を氷浴で冷却した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離して、黄色固体として0.8 gの粗生成物を得た。この2つの生成物(crop)を混合し、次いで、一部(0.5 g)をメタノールから再結晶させて、固体として2-(4-モルホリノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシド, m.p. 241~242 を得た。 $C_{14}H_{13}N_3O_2S$ についての計算値: %C, 58.52; %H, 4.56; %N, 14.62; 実測値: %C, 58.24; %H, 4.38; %N, 14.43。

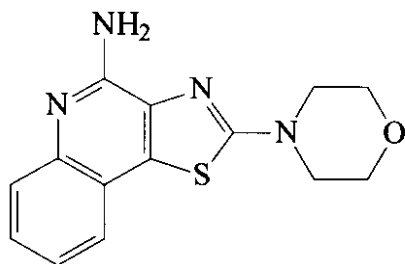
40

【0175】

実施例 5 3

2-(4-モルホリノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化60】



水酸化アンモニウム (18 mL) を、2-(4-モルホリノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド (1.2 g, 4.2 mmol) およびジクロロメタン (24 mL) の混合物に添加した。この混合物を冷却し、次いで、ジクロロメタン (10 mL) に溶かした塩化トシル (0.88 g, 4.6 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで、一晩攪拌した。有機相を分離し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色固体として粗生成物を得た。この材料をカラムクロマトグラフィーで精製し、次いで、塩酸に溶解し、水酸化ナトリウムで再沈殿させた。この沈殿物を濾過により単離し、次いで、メタノールから2回再結晶させて、固体として0.26 gの2-(4-モルホリノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 225~227 を得た。分析: C₁₄H₁₄N₄O S についての計算値: % C, 58.72; % H, 4.93; % N, 19.57; 実測値: % C, 58.47; % H, 4.63; % N, 19.23。

10

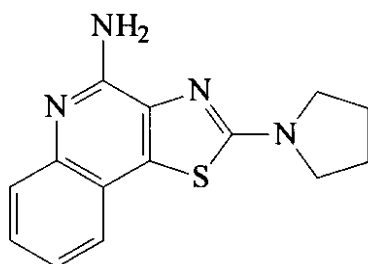
20

【0176】

実施例 54

2-(1-ピロリジノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化61】



30

パート A

2-(メチルスルホニル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド (2.5 g, 8.9 mmol) およびピロリジン (約70 mL) を混合し、次いで、3日間、蒸気浴で還流した。結果として得られた黄色沈殿物を濾過により単離して、0.4 gの2-(1-ピロリジノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシドを得た。濾液を氷浴で冷却した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離して、黄色固体として0.7 gの2-(1-ピロリジノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシドを得た。この2つの生成物を混合した。

40

【0177】

パート B

水酸化アンモニウム (12 mL) を、2-(1-ピロリジノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-5-N-オキシド (0.8 g, 2.95 mmol) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物に添加した。この混合物を冷却し、次いで、ジクロロメタン (10 mL) に溶かした塩化トシル (0.6 g, 3.2 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで、一晩攪拌した。この有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色固体として粗生成物を得た。この材料をフ

50

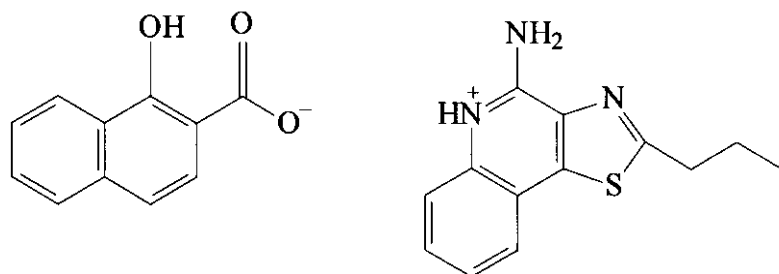
ラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、次いで、熱いメタノールでスラリーにし、冷却し、濾過により単離して、固体として0.14gの2-(1-ピロリジノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 259~261 を得た。分析: C₁₄H₁₄N₄S についての計算値: %C, 62.20; %H, 5.22; %N, 20.49; 実測値: %C, 61.76; %H, 5.25; %N, 20.72。

【0178】

実施例 5 5

2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミンキシノホエート

【化62】



10

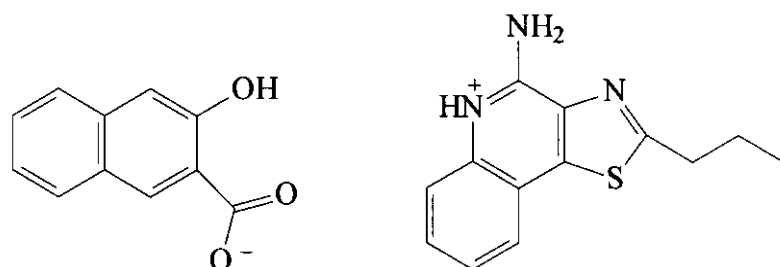
2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン(3.0g, 12.3mmol)および1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(2.3g, 12.3mmol)を、必要であればジクロロメタンを用いて、別々にメタノールに溶解した。この2つの溶液を混合し、結果として得られた溶液の体積を減らした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離して、無色の結晶固体として3.6gの2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミンキシノホエート, m.p. 185~189 (分解)を得た。分析: C₂₄H₂₁N₃O₃S についての計算値: %C, 66.80; %H, 4.91; %N, 9.74; 実測値: %C, 66.71; %H, 5.07; %N, 9.78。

【0179】

実施例 5 6

2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン3-ヒドロキシ-2-ナフトエート

【化63】



20

30

40

3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1.9g, 10mmol)をメタノール(30mL)に溶かした溶液を、2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン(2.4g, 10mmol)を熱いメタノール(70mL)に溶かした溶液に添加した。沈殿物が直ぐに形成した。この混合物をさらに5分間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。この沈殿物を濾過により単離し、メタノールで洗浄し、乾燥させて、黄褐色粉末として4.0gの生成物を得た。この材料をメタノール/ジクロロメタンから再結晶させて、白色粉末として3.2gの2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン3-ヒドロ

50

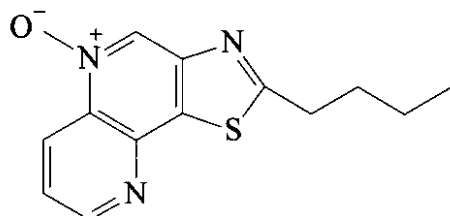
キシ - 2 - ナフトエートを得た。C₂₄H₂₁N₃O₃S についての計算値：% C , 66 . 80 ; % H , 4 . 91 ; % N , 9 . 74 ; 実測値：% C , 66 . 28 ; % H , 4 . 92 ; % N , 9 . 59。

【0180】

実施例 57

2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン - 5 N - オキシド

【化 6 4】



10

パート A

3 - ニトロ [1 , 5] ナフチリジン - 4 - オール (7 . 5 g)、メタノール (200 mL)、水酸化アンモニウム (50 mL)、および炭素担持 5 % プラチナ (0 . 75 g) を含む混合物を、 Parr 装置に 6 時間入れた。反応混合物を濾過して触媒を除去し、次いで、 Celite (登録商標) 濾過助剤を用いて二度目の濾過を行った。濾液を減圧下で濃縮して、茶色の固体として 6 . 1 g の 3 - アミノ [1 , 5] ナフチリジン - 4 - オールを得た。

20

【0181】

パート B

バレリルクロリド (4 . 3 g , 35 mmol) を、 3 - アミノ [1 , 5] ナフチリジン - 4 - オール (5 . 2 g , 32 mmol) をピリジン (100 mL) に溶かした懸濁液に滴下した。反応混合物を還流して 2 時間加熱した。このピリジンを除去した。結果として得られた残渣を湯に添加し、次いで、冷却した。結果として得られた灰色沈殿物を濾過により単離し、湯でよく洗浄し、次いで、乾燥させて、灰色固体として 2 . 3 g の N - (4 - ヒドロキシ [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イル) ペントアミドを得た。

30

【0182】

パート C

五硫化リン (4 . 2 g , 9 . 4 mmol) を、 N - (4 - ヒドロキシ [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イル) ペントアミド (2 . 3 g , 9 . 4 mmol) をピリジン (150 mL) に溶かした懸濁液に添加した。反応混合物を還流して 2 時間、加熱した。このピリジンを除去した。結果として得られた残渣を、水、 10 % 炭酸ナトリウム、および 10 % 水酸化ナトリウム (pH を > 8 に調節するのに十分な量) の混合物に溶解し、次いで、ジクロロメタンで 2 回抽出した。このジクロロメタン抽出物を混合し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、次いで、減圧下で濃縮して、 2 g の黒色シロップを得た。この材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、琥珀色の液体として 1 . 4 g の 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジンを得た。高分解能質量分析 (E1) : C₁₃H₁₃N₃S (M +) についての計算値 243 . 0830 ; 実測値 243 . 0825。

40

【0183】

パート D

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (57 ~ 86 % , 1 . 1 g) をクロロホルム (50 mL) に溶かした溶液を、一定に流して、 2 - ブチルチアゾロ [4 , 5 - c] [1 , 5] ナフチリジン (1 . 4 g , 5 . 8 mmol) をクロロホルム (100 mL) に溶かした溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、 10

50

%水酸化ナトリウムで2回洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡黄色シロップを得た。これは放置すると固まった。この材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 gの薄黄色固体を得た。この材料を石油エーテル(15 mL)およびヘキサン(100 mL)から再結晶させて、2-ブチルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド, m.p. 65~69 を得た。分析: $C_{13}H_{13}N_3OS$ についての計算値: %C, 60.21; %H, 5.05; %N, 16.20; 実測値: %C, 60.43; %H, 5.17; %N, 16.18。高分解能質量分析(EI): $C_{13}H_{13}N_3OS$ (M+) についての計算値 259.0779; 実測値 259.0789。

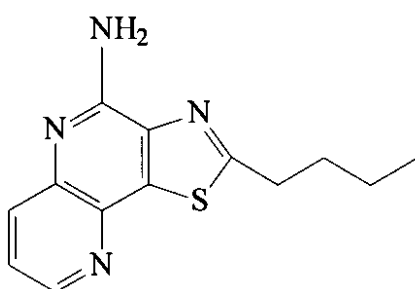
【0184】

10

実施例58

2-ブチルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン

【化65】



20

2-ブチルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド(0.5 g, 1.9 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶かした溶液を氷浴で冷却した。トリクロロアセチルイソシアネート(0.4 g, 2.1 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶かした溶液を滴下した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を塩基性にするのに十分な、メタノールに溶かしたアンモニアの量を添加し、次いで、一晚放置した。反応混合物をさらにジクロロメタンで希釈し、次いで、10%水酸化ナトリウム

2-ブチルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン, m.p. 136~138 を得た。分析: $C_{13}H_{14}N_4S$ についての計算値: %C, 60.44; %H, 5.46; %N, 21.69; 実測値: %C, 60.12; %H, 5.42; %N, 21.51。高分解能質量分析(EI) $C_{13}H_{14}N_4S$ (M+) についての計算値 258.0941 実測値: 258.0939。CDCl₃ (ppm)でのNMR化学シフト 8.637 dd (1H, J = 3.6; 1.2 Hz), 8.048 dd (1H, J = 8.5; 1.2 Hz), 7.486 dd (1H, J = 8.5; 3.6 Hz), 5.691 bs (2H), 3.196 t (2H, J = 7 Hz), 1.918 quintet (2H, J = 7 Hz), 1.509 sextet (2H, J = 7 Hz), 1.003 t (3H, J = 7 Hz)。

30

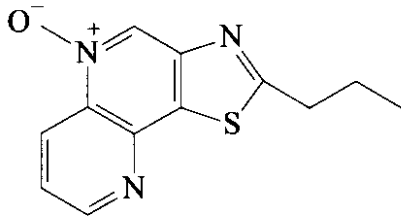
40

【0185】

実施例59

2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド

【化66】



パート A

10

実施例 57 パート B の一般方法を用いて、3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-オール (1.8 g, 11.2 mmol) をブチリルクロリド (1.3 g, 12.3 mmol) と反応させて、チャコールグレーの固体として 1.2 g の N-(4-ヒドロキシ[1,5]ナフチリジン-3-イル)ブタンアミド, m.p. > 360 を得た。

【0186】

パート B

実施例 57 パート C の一般方法を用いて、N-(4-ヒドロキシ[1,5]ナフチリジン-3-イル)ブタンアミド (1.2 g, 5.2 mmol) を五硫化リン (2.3 g, 5.2 mmol) と反応させて、琥珀色シロップとして 0.9 g の 2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジンを得た。

20

【0187】

パート C

実施例 57 パート D の一般方法を用いて、2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン (0.9 g, 3.9 mmol) を酸化して、薄黄色固体として 0.7 g の 2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド, m.p. 139 ~ 142 を得た。分析: C₁₂H₁₁N₃O S についての計算値: % C, 58.76; % H, 4.52; % N, 17.13; 実測値: % C, 58.66; % H, 4.59; % N, 17.16。高分解能質量分析 (EL): C₁₂H₁₁N₃O S (M+) についての計算値 245.0623; 実測値 245.0612。

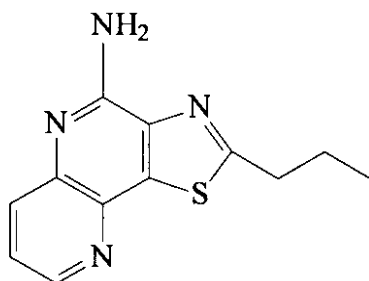
【0188】

30

実施例 60

2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン

【化67】



40

実施例 58 の一般方法を用いて、2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-5N-オキシド (0.5 g, 2 mmol) をアミノ化して、象牙色の針状結晶体として 0.2 g の 2-プロピルチアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン, m.p. 135 ~ 136 を得た。分析: C₁₂H₁₂N₄S についての計算値: % C, 58.99; % H, 4.95; % N, 22.93; 実測値: % C, 59.06; % H, 4.96; % N, 22.97。高分解能質量分析 (EL): C₁₂H₁₂N₄S (M+) につ

50

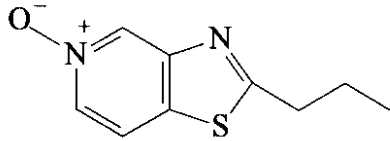
いての計算値 244.0783 ; 実測値 244.0785。

【0189】

実施例 61

2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール - 5 N - オキシド

【化 68】



10

パート A

3 - ニトロピリジン - 4 - オール (1 . 0 g , 7 . 1 mmol) をメタノール (110 mL) に溶かした懸濁液および少量のラネーニッケル触媒を、 Parr ボトル中で混合し、4時間、脱水素した。反応混合物を、エタノールに溶かした塩酸溶液で酸性にし、次いで、濾過して触媒を除去した。濾液を、 Celite 濾過助剤を用いて再濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、茶色粉末として 1 . 2 g の 3 - アミノピリジン 4 - オール , m . p . 199 ~ 200 を得た。

20

【0190】

パート B

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (33 mL , 180 mmol) を、 3 - アミノピリジン - 4 - オール (8 . 5 g , 46 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かした懸濁液に添加した。ブチリルクロリド (5 . 4 g , 51 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かした溶液を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、3時間還流した。反応混合物を濾過して、黒色沈殿物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。結果として得られた薄茶色残渣を熱い酢酸エチル (250 mL) で粉碎し、次いで、一晚冷却させた。この混合物を濾過して固体 (9 . 1 g) を取り出し、この固体を新しい酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、13gの薄い琥珀色のシロップを得た。このシロップを水に溶解し、次いで、酢酸エチルで2回抽出した。この抽出物を混合し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、2.5gの琥珀色シロップを得た。この材料をカラムクロマトグラフィーで精製して、薄い琥珀色のシロップとして 1 . 2 g の N - (4 - ヒドロキシピリド - 3 - イル) ブタンアミドを得た。これは放置すると固まった。

30

【0191】

パート C

実施例 57 パート C の一般方法を用いて、 N - (4 - ヒドロキシピリド - 3 - イル) ブタンアミド (1 . 1 g , 6 . 1 mmol) を五硫化リン (2 . 7 g , 6 . 1 mmol) と反応させて、琥珀色シロップとして 0 . 4 g の 2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール , mp 44 ~ 47 を得た。これは放置すると固まった。

40

【0192】

パート D

実施例 57 パート D の一般方法を用いて、 2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール (0 . 4 g , 2 . 2 mmol) を酸化して、酢酸エチル (7 mL) から再結晶した後、短い象牙色の針状結晶体として 0 . 2 g の 2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール - 5 N - オキシド , m . p . 137 ~ 139 を得た。分析 : C₉H₁₀N₂O₅ についての計算値 : % C , 55 . 65 ; % H , 5 . 19 ; % N , 14 . 42 ; 実測値 : % C , 55 . 47 ; % H , 5 . 25 ; % N , 14 . 34。

【0193】

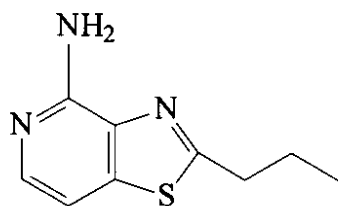
50

実施例 6 2

2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール - 4 - アミノトリフルオロアセ

テート

【化 6 9】



10

トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 1 1 g , 0 . 6 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に溶かした溶液を、2 - プロピルピリド [3 , 4 - d] [1 , 3] チアゾール - 5 N - オキシド (0 . 1 g , 0 . 5 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m L) に溶かした冷却 (氷浴) 溶液に滴下した。反応混合物を、室温で 5 時間攪拌した。さらなるトリクロロアセチルイソシアネート (0 . 2 g) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、還流して、ちょっとの間温め、次いで、室温で約 3 時間攪拌した。アンモニアを泡立たせて反応混合物に入れ、次いで、これを室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、10%水酸化ナトリウムで 2 回洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、琥珀色シロップを得た。この反応を同じスケールで繰り返した。この生成物を混合して、0.1gの琥珀色シロップを得た。この材料を、G i l s o n システムに接続した半調製 H P L C (R a i n i n M i c r o s o r b C 1 8 カラム , 2 1 . 4 × 2 5 0 m m , 8 ミクロン粒径 , 6 0 孔 , 1 0 m L / 分 , 2 5 分で 2 ~ 9 5 % B の勾配溶出、5 分間 9 5 % B で保持 (A = 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水、B = 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / アセトニトリル)、画分収集を引き起こすために 2 5 4 n m でピーク検出) で精製した。この半調製 H P L C 画分を、L C - A P C I / M S で分析し、適切な画分を凍結乾燥して、トリフルオロ酢酸塩、m . p . 1 6 0 ~ 1 6 2 として所望の生成物を得た。分析：C₉H₁₁N₃S + C F₃C (O)₂H についての計算値：% C , 4 2 . 9 9 ; % H , 3 . 9 4 ; % N , 1 3 . 6 7 ; 実測値：% C , 4 2 . 8 4 ; % H , 3 . 9 8 ; % N , 1 3 . 5 2 . 高分解能質量分析：(E 1) C₉H₁₁N₃S (M +) についての計算値 1 9 3 . 0 6 7 4 ; 実測値 1 9 3 . 0 6 8 1 .

20

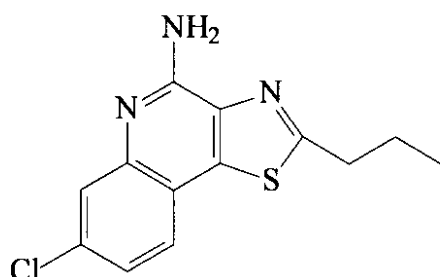
30

【 0 1 9 4 】

実施例 6 3

7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

【化 7 0】



40

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン (35 g , 0 . 195 mol ; Aldrich , Milwaukee , WI から入手可能) および硝酸 (70% , 350 mL) を混合し、還流して75分間加熱した。なお熱いまま、反応混合物を氷に注いだ。結果として得られた明るい黄色の沈殿物を濾過により単離し、次いで、沸騰した酢酸エチルで3回洗浄して、薄黄色固体として17.3gの7 - クロロ - 3 - ニトロ - 4 - ヒドロキシキノリンを得た。

【0195】

パートB

7 - クロロ - 3 - ニトロ - 4 - ヒドロキシキノリン (4 . 48 g , 20 mmol)、塩化スズ (II) 二水和物 (22 . 6 g , 100 mmol)、およびエタノール (200 mL) を混合し、次いで、還流して4時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水 (250 mL) に注いだ。飽和重炭酸ナトリウムを添加することにより、この混合物を中性pHにし、次いで、濾過してスズ塩を除去した。濾液を酢酸エチルで抽出した。この混合した有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、緑色粉末として1.8gの3 - アミノ - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリンを得た。

10

【0196】

パートC

窒素雰囲気下で、ブチリルクロリド (0 . 76 mL , 7 . 3 mmol) を、3 - アミノ - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン (1 . 3 g , 6 . 7 mmol)、トリエチルアミン (3 . 0 mL , 21 . 5 mmol)、および無水テトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に滴下した。反応混合物を一晩、室温に維持した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水、続いてテトラヒドロフランで洗浄し、次いで、真空乾燥させて、黄褐色粉末として1.05gのN - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) ブタンアミドを得た。

20

【0197】

パートD

N - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - イル) ブタンアミド (0 . 9 g , 3 . 4 mol)、五硫化リン (1 . 51 g , 3 . 4 mmol)、およびピリジン (25 mL) の混合物を、窒素雰囲気下で、2.5時間、還流し、次いで、室温まで冷却させた。反応混合物を、ジクロロメタン (100 mL) と飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) との間で分配した。水層をジクロロメタン (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この材料をシリカゲルクロマトグラフィー、(97 : 3 ジクロロメタン : メタノール , 10 g の SiO₂) で精製して、明るい黄色の固体として0.62gの7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

30

【0198】

パートE

窒素雰囲気下で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (57 ~ 86% , 0 . 7 g) を、7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン (0 . 5 g , 1 . 9 mmol) およびクロロホルム (20 mL) の混合物に添加した。室温で2時間後、さらなる3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0 . 2 g) を添加し、反応混合物を14時間室温に維持した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、オレンジ色固体として0.52gの7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシドを得た。

40

【0199】

パートF

窒素雰囲気下で、トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 32 mL , 2 . 7 mmol) を、7 - クロロ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 5 N - オキシド (0 . 50 g , 1 . 8 mmol) およびジクロロメタン (20 mL) の混合物に添加した。反応

50

混合物を2時間室温に維持し、次いで、減圧下で濃縮した。結果として得られた油状残渣をメタノール(10 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(25%, 1 mL, 4.4 mmol)を添加し、反応混合物を、2.5日間、室温で維持した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、ヘキサンで洗浄して、明るい黄色の粉末として0.28 gの所望の生成物を得た。50 mg部をメタノールから再結晶させて、明るい黄色の結晶固体として7-クロロ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 159~160 を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.87 (sextet, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 277.0441 (C₁₃H₁₂ClN₃Sについての計算値277.0440)。

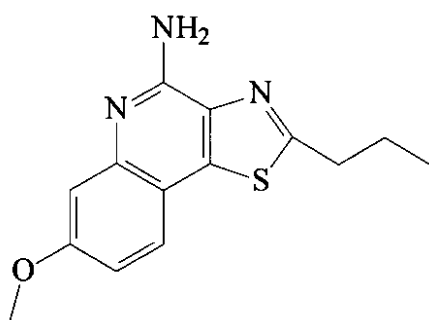
10

【0200】

実施例64

7-メトキシ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン

【化71】



20

パートA

3-メトキシアニリン(12.3 g, 0.1 mol)およびジエチルエトキシメチレンマロネート(21.6 g, 0.1 mol)を混合し、120 で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、一晚減圧して、オレンジ色油として28.5 gのジエチル2-[3-(メトキシアニリノ)メチレン]マロネートを得た。

30

【0201】

パートB

Dowtherm A(約200 mL)を、スターラーバー、窒素注入口、Dean Starkトラップ、およびコンデンサーを備えたフラスコに満たした。この溶媒を、激しく還流して加熱し、次いで、2-[3-(メトキシアニリノ)メチレン]マロネート(20.0 g, 68 mmol)を添加した。反応混合物を0.5時間加熱し、茶色の溶液を室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、アセトンで洗浄し、次いで、風乾させて、黄色粉末として12.5 gのエチル4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボキシレートを得た。

40

【0202】

パートC

エチル4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボキシレート(12.0 g, 48 mmol)を10%水酸化ナトリウム/水(200 mL)に溶かした懸濁液を、還流して1.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、濃塩酸を滴下して酸性(pH = 3)にした。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、水で2回洗浄し、次いで、真空乾燥機で、80 で一晚乾燥させて、10.4 gの4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボン酸を得た。

【0203】

50

パートD

4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボン酸 (4 . 0 g) を D o w t h e r m A (7 5 m L) に溶かした懸濁液を、還流して2時間加熱した。結果として得られた茶色溶液を、ゆっくりと室温まで冷却した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、次いで、真空乾燥機で、80 で2.5日乾燥させて、薄い黄褐色の固体として3.1gの7 - メトキシキノリン - 4 - オールを得た。

【0204】

パートE

7 - メトキシキノリン - 4 - オール (5 . 0 g , 2 8 . 5 m m o l) およびプロピオン酸 (5 0 m L) の混合物を還流して加熱した。硝酸 (7 0 % , 3 . 2 m L , 5 0 m m o l) を15分間かけて滴下した。反応混合物を2時間、再還流し、次いで、室温まで冷却させた。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、冷エタノール、続いてヘキサンで洗浄し、次いで、乾燥させて、灰色固体として3.9gの7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - オールを得た。

10

【0205】

パートF

7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - オール (4 . 5 g , 2 0 . 4 m m o l) 、メタノール (2 5 0 m L) 、水酸化アンモニウム (5 m L) 、および炭素担持パラジウム (1 0 % , 4 0 0 m g) を混合した。この混合物を、40psi (2 . 8 K g / c m ²) の水素雰囲気下で、2時間、P a r r 装置に入れた。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、緑色固体を得た。この材料をメタノール (2 0 m L) に溶解し、次いで、ジエチルエーテル (7 5 m L) に溶かした1N塩酸を添加した。結果として得られた沈殿物を濾過により単離し、乾燥させて、ピンク色固体として2.6gの3 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール塩酸塩を得た。

20

【0206】

パートG

ブチリルクロリド (0 . 6 3 m L , 6 . 1 m m o l) を、3 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール塩酸塩 (1 . 0 g , 5 . 2 6 m m o l) 、トリエチルアミン (2 . 3 5 m L , 1 6 . 8 m m o l) 、ジクロロメタン (3 0 m L) 、およびN , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) を含む溶液に滴下した。反応混合物を一晩室温に維持した。このN , N - ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、結果として得られた固体を、ジクロロメタン (1 0 0 m L) と水 (1 0 0 m L) との間で分配した。有機画分を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、黄褐色固体として0.86gのN - (4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - イル) ブタンアミドを得た。

30

【0207】

パートH

窒素雰囲気下で、N - (4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - イル) ブタンアミド (0 . 6 6 g , 2 . 5 4 m m o l) 、ピリジン (2 0 m L) 、および五硫化リン (1 . 1 3 g , 2 . 5 4 m m o l) の混合物を還流して加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応混合物を濾過した。濾液を、ジクロロメタン (1 0 0 m L) と飽和重炭酸ナトリウム (1 0 0 m L) との間で分配した。水分画を、さらなるジクロロメタン (1 0 0 m L) で抽出した。有機画分を混合し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、固体を得た。この材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (1 5 g の S i O ₂ を、95 : 5ジクロロメタン : メタノールで溶出する) で精製して、薄黄色粉末として0.45gの7 - メトキシ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c] キノリンを得た。

40

【0208】

パートI

実施例63パートEの方法を用いて、7 - メトキシ - 2 - プロピルチアゾロ [4 , 5 - c]

50

]キノリン(0.40 g, 1.55 mmol)を酸化して、オレンジ色固体として7-メトキシ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-5N-オキシドを得た。

【0209】

パートJ

実施例63パートFの方法を用いて、パートIのN-オキシドをトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ、結果として得られたアミドを加水分解して、灰白色固体として190 mgの所望の生成物を得た。メタノールから再結晶することにより分析試料を得、灰白色針状結晶体として7-メトキシ-2-プロピルチアゾロ[4,5-c]キノリン-4-アミン, m.p. 152~154 を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 (sextet, J = 7.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 273.0934 (C₁₄H₁₅N₃O₅についての計算値273.0936)。

10

【0210】

ヒト細胞におけるインターフェロン()誘導

*in vitro*ヒト血球系を使用して、本発明の化合物によるインターフェロン誘導を評価した。活性は、培地に分泌されたインターフェロンの測定に基づいている。インターフェロンをバイオアッセイにより測定する。

【0211】

20

培養のための血球調製

全血を、静脈穿刺によりEDTAヴァキューターチューブに集める。末梢血単核細胞(PBM)を、LeucoPREP™ Brand Cell Separation Tube (Becton Dickinsonから入手可能)またはFicoll-Paque (登録商標)溶液(Pharmacia LKB Biotechnology Inc, Piscataway, NJから入手可能)のいずれかを用いることにより全血から分離する。PBMを、25 mM HEPES (N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸)およびL-グルタミンを含むRPMI 1640培地(GIBCO (O), Grand Island, NYから入手可能)(1%ペニシリン-ストレプトマイシン溶液を添加した)に、 1×10^6 / mLで懸濁し、10%熱不活化(30分間、56)した胎児ウシ血清を添加する。200 μ LのPBM懸濁液を、96ウェル(平底)滅菌組織培養プレート(Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)に添加する。

30

【0212】

化合物調製

化合物を、エタノール、ジメチルスルホキシド、または組織培養水に可溶化し、次いで、組織培養水、0.01 N水酸化ナトリウム、または0.01 N塩酸で希釈する(溶媒の選択は、試験する化合物の化学的性質による)。エタノールまたはDMSO濃度は、培養ウェルに添加するため最終濃度1%を超えるべきでない。化合物を、最初に、約0.1 μ g / mL ~ 約5 μ g / mLの濃度範囲で試験する。次いで、0.5 μ g / mLの濃度で誘導を示す化合物を、より広い濃度範囲で試験する。

40

【0213】

インキュベーション

一定量の容量(50 μ L未満、またはそれに等しい)の試験化合物溶液を、希釈した全血または培地中のPBM, 200 μ Lを含むウェルに添加する。溶媒および/または培地を対照ウェル(試験化合物を含まないウェル)に添加し、必要に応じて、各ウェルの最終容量を250 μ Lに調節する。このプレートにプラスチックのふたをかぶせ、穏やかにボルテックスし、次いで、5%二酸化炭素雰囲気、37 で48時間インキュベートする。

【0214】

分離

50

インキュベーション後、プレートパラフィルムで覆い、次いで、4℃で10～15分間、Damon IEC Model CRU-5000遠心分離機において1000rpmで遠心分離する。培地(約200μL)を4～8個のウェルから取り出し、2mL滅菌凍結バイアルにプールする。試料を、分析まで-70℃で維持する。

【0215】

インターフェロン分析/計算

インターフェロンを、脳心筋炎で攻撃したA549ヒト肺ガン細胞を用いたバイオアッセイにより測定する。このバイオアッセイ法の詳細は、G. L. BrennanおよびL. H. Kronenberg, 「Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates」, Biotechniques, June/July, 78, 1983(本明細書に参考として援用される)により記載されている。簡単に述べれば、本方法は以下の通りである。インターフェロン希釈溶液およびA549細胞を、37℃で12～24時間インキュベートする。インキュベートした細胞に、脳心筋炎ウイルス接種物を感染させる。ウイルス細胞変性作用について定量する前に、この感染細胞を37℃でさらにインキュベートする。ウイルス細胞変性作用を、染色、続いて、分光光度計による吸光度測定により定量する。結果を、NIH HU-IFL基準について得られた値に基づいて基準単位/mLとして表す。脳心筋炎ウイルスで攻撃したA549細胞単層を用いたウサギ抗ヒトインターフェロン()およびヤギ抗ヒトインターフェロン()に対するチェッカーボード中和アッセイで試験することにより、このインターフェロンは、本質的に全てのインターフェロン-βとして同定された。

10

20

【0216】

本発明の化合物を、上記の試験法を用いて、ヒト細胞でインターフェロンを誘導する能力について試験した。結果を以下の表に示す。表では、「+」は、化合物が特定の濃度でインターフェロン-βを誘導したことを示し、「-」は、化合物が特定の濃度でインターフェロン-βを誘導しなかったことを示し、「±」は、結果が特定の濃度ではっきりしなかったことを示す。

【0217】

【表1】

ヒト細胞におけるインターフェロン(α)誘導												
実施例	用量濃度(μg/mL)											
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0	10.0	25.0	50.0			
2	-	-	±	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
4	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
5	-	-	-	-	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
8	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
12	-	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
14	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
16	-	-	-	-	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
18	-	-	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
20	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
22	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
24	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
26	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
28	-	-	-	-	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
30	-	-	-	-	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
32	-	-	±	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
34	-	-	-	-	-	-	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
36	-	-	-	-	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
37	-	-	-	-	-	-	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
38	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
39	-	-	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
41	+	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
42	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
43	-	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
44	実施せず	実施せず	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
45	-	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
46	-	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
47	-	+	+	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
48	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
49	-	-	-	+	+	+	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	+	
50	実施せず	実施せず	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	

10

20

30

【0218】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導

in vitroヒト血球系を使用して、本発明の化合物によりサイトカイン誘導を評価した。Testermanら、「Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609」, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (September, 1995)により記載されるように、活性は、培地に分泌されたインターフェロン()および腫瘍壊死因子() (それぞれIFNおよびTNF)の測定に基づいている。

40

【0219】

培養のための血球調製

全血を、ヒト健常供血者から、静脈穿刺によりEDTAヴァキューターチューブに集める。末梢血単核細胞(PBMC)を、Histopaque(登録商標)-1077(S

50

igma Chemicals, St. Louis, MO)を用いた密度勾配遠心分離により全血から分離する。PBMCを、10%ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含むRPMI 1640培地(RPMI完全)に、 $3 \sim 4 \times 10^6$ 細胞/mLで懸濁した。PBMC懸濁液を、試験化合物を含む等量のRPMI完全培地を含む48ウェル平底滅菌組織培養プレート(Costar, Cambridge, MAまたはBecton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)に添加する。

【0220】

化合物調製

化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に可溶化する。DMSO濃度は、培養ウェルに添加するため最終濃度1%を超えるべきでない。化合物を、一般的に、 $0.12 \sim 30 \mu\text{M}$ の濃度範囲で試験する。

【0221】

インキュベーション

$60 \mu\text{M}$ の試験化合物溶液を、RPMI完全を含む最初のウェルに添加し、連続3倍希釈溶液を作成する。次いで、等量のPBMC懸濁液をウェルに添加し、試験化合物濃度を所望の範囲($0.12 \sim 30 \mu\text{M}$)にする。PBMC懸濁液の最終濃度は、 $1.5 \sim 2 \times 10^6$ 細胞/mLである。このプレートにプラスチックのふたをかぶせ、穏やかに混合し、次いで、5%二酸化炭素雰囲気、 37°C で18~24時間インキュベートする。

【0222】

分離

インキュベーション後、プレートを、 4°C で5~10分間、 1000 rpm (約 $200 \times g$)で遠心分離する。細胞培養上清を滅菌ポリプロピレンピペットで取り出し、滅菌ポリプロピレンチューブに移す。試料を、分析まで $-30 \sim -70^\circ\text{C}$ で維持する。試料を、ELISAまたはバイオアッセイによりインターフェロン()について、ELISAにより腫瘍壊死因子()について分析する。

【0223】

インターフェロンバイオアッセイ分析

インターフェロンを、脳心筋炎で攻撃したA549ヒト肺ガン細胞を用いたバイオアッセイにより測定する。このバイオアッセイ法の詳細は、G. L. BrennanおよびL. H. Kronenberg, 「Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates」, Biotechniques, June/July, 78, 1983(本明細書に参考として援用される)により記載されている。簡単に述べれば、本方法は以下の通りである。A549細胞を、試料または標準インターフェロンの希釈溶液と、 37°C で24時間インキュベートする。次いで、このインキュベートした細胞に脳心筋炎ウイルス接種物を感染させる。ウイルス細胞変性作用について定量する前に、この感染細胞を 37°C でさらに24時間インキュベートする。ウイルス細胞変性作用を、クリスタルバイオレット染色、続いて、プレートのウイルススコアリングにより定量する。結果を、NIHヒト白血球IFN基準について得られた値に基づいて 基準単位/mLとして表す。

【0224】

ELISAによるインターフェロン()および腫瘍壊死因子()の分析

インターフェロン()濃度を、製造者の説明書に従って、PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJのHuman Multi Speciesキットを用いたELISAにより測定する。

【0225】

腫瘍壊死因子()(TNF)濃度を、製造者の説明書に従って、Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; または Pharmingen, San Diego, CAから入手可能なELISAキットを用いて測定する。

10

20

30

40

50

【0226】

以下の表では、「+」は、化合物が特定の濃度で示されたサイトカインを誘導したことを示し、「-」は、化合物が特定の濃度で示されたサイトカインを誘導しなかったことを示し、「±」は、結果が特定の濃度ではっきりしなかったことを示す。

【0227】

【表2】

実施例	ヒト細胞におけるサイトカイン誘導									
	インターフェロン(α)誘導					腫瘍壊死因子誘導				
	用量濃度(μM)					用量濃度(μM)				
	0.12	0.37	1.11	3.33	30	0.12	0.37	1.11	3.33	30
12	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
18	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
42	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	±	-	+	+	+	+
60	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
64	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

10

20

30

40

【0228】

50

本発明を、そのいくつかの実施態様について説明した。前述の詳細な説明および実施例は、理解しやすいようにするためだけに提供されており、それらから不必要な制限があると解釈すべきでない。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、記載された実施態様に多数の変更を実施できることは、当業者に明らかであろう。従って、本発明の範囲は、本明細書に記載の組成物および構造の正確な詳細に制限すべきでなく、以下の特許請求の範囲の言葉により制限すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 517/14	(2006.01)	C 0 7 D 517/14	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 7
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
		A 6 1 P 31/04	

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 ジャースター, ジョン エフ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 リンドストローム, カイル ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 マースザレク, グレゴリー ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 メリル, プライオン エー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 ミケルソン, ジョン ダブリュ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 ライス, マイケル ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ピー.オー.ボックス 3 3 4 2 7

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表平09-500128(JP,A)

特表平09-500628(JP,A)

特表平06-510299(JP,A)

TEMPLE, C.J. et al, Synthesis of imidazo[4,5-b]pyridines and v-triazolo[4,5-b]pyridines . Preparation of 1-deaza-6-thioguanine analogues, Journal of Organic Chemistry, 1976年11月26日, Vol.41, No.24, p.3784-8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 498/04

A61K 31/437

A61K 31/4738

A61K 31/5377
C07D 498/14
C07D 513/04
C07D 513/14
C07D 517/04
C07D 517/14
CA/REGISTRY(STN)