

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 3 月 6 日(06.03.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/034719 A1

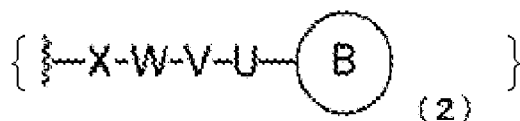
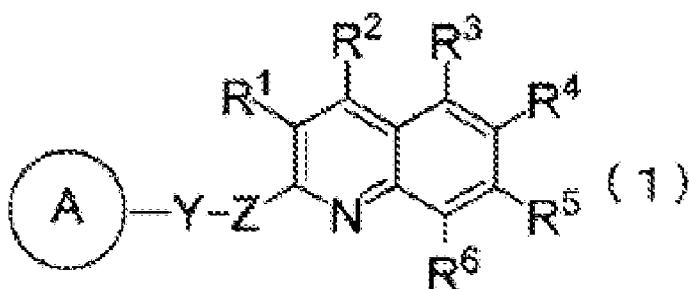
- (51) 国際特許分類:
C07D 215/38 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) C07D 215/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 215/46 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) C07D 215/50 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07D 215/52 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/072999
- (22) 国際出願日: 2013 年 8 月 28 日(28.08.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-188968 2012 年 8 月 29 日(29.08.2012) JP
特願 2012-232798 2012 年 10 月 22 日(22.10.2012) JP
- (71) 出願人: 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.)
[JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦 3-6
-29 Aichi (JP).

- (72) 発明者: 竹村 俊司(TAKEMURA, Shunji); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 三宅 祥元(MIYAKE, Yoshiharu); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 額額 章泰(KOUKETSU, Akiyasu); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 徳田 宙久(TOKUDA, Okihisa); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 芦川 正教(ASHIKAWA, Masanori); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 西山 達明(NISHIYAMA, Tatsuaki); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 合田 哲(GODA, Satoshi); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 天竺桂 裕一郎(TABUNOKI, Yuichiro); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 山火 正毅(YAMABI, Masaki); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVE HAVING TLR INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: TLR阻害作用を有するキノリン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by general formula (1), a salt of the compound, or a solvate of the compound or the salt, which can inhibit TLR3, 7 and/or 9 and has an excellent prophylactic and/or therapeutic effect on autoimmune diseases, inflammations, allergies, asthma, graft rejection, GvHD or cardiomyopathy associated with sepsis. A: a (substituted) 5- to 6-membered saturated nitrogen-containing heterocyclic ring; Y: a bond or a phenylene group; Z: a bond, a C₁₋₆ alkylene group, N-R⁷ or O; R¹, R³ and R⁵ to R⁸: H, a C₁₋₃ alkyl group or the like; R⁷: H, a C₁₋₆ alkyl group or a 2-nitrobenzenesulfonyl group; and R² and R⁴: one represents R⁸ and the other represents a group represented by formula (2) (wherein B: a (substituted) carbocyclic/heterocyclic ring, W: a C₂₋₆ alkenylene group or the like, X, V: a bond, C(O)NH, NHC(O) or the like, and U: a bond or a C₁₋₆ alkylene group; wherein a case in which each of X, V and U is a bond is excluded).

(57) 要約:

[続葉有]



(74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロアジア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

TLR3,7 及び/又は9を阻害し、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症の予防及び/又は治療効果に優れた、次の一般式(1)で示される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。 A: (置換)5-6員飽和含窒素ヘテロ環 Y: 結合,7-ニリン Z: 結合, C₁₋₆アルキル, N-R⁷, O R¹, R², R³-R⁸: H, C₁₋₃アルキル等 R⁷: H, C₁₋₆アルキル, 2-ニトロベンゼンスルホニル R², R⁴: 片方はR⁸, 他方は式(2) (B: (置換)炭素環/複素環; W: C₂₋₆アルケニル等; X, V: 結合, C(O)NH, NHC(O)等; U: 結合, C₁₋₆アルキル 但し、X, V, U全てが結合の場合は除く)

明 細 書

発明の名称： T L R 阻害作用を有するキノリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は核酸受容体阻害作用を有し、核酸受容体下流のシグナルの阻害に起因する疾患、例えば関節リウマチ（R A）、全身性エリテマトーデス（S L E）、シェーグレン症候群（S S）、多発性硬化症（M S）、炎症性腸疾患（I B D）、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病（G v H D）又は敗血症による心筋症の予防及び／又は治療剤として有用な新規化合物に関する。

背景技術

[0002] 病原体が生体に進入すると、免疫系はそれらの病原体をすみやかに識別し排除する。哺乳類では免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫に分けることができる。獲得免疫では、遺伝子再構成という方法で無数の個々に異なる抗原特異性を有する受容体がT細胞やB細胞表面に発現され、あらゆる未知の外来抗原に対処する（非特許文献1）。

[0003] 一方で、マクロファージや樹状細胞などによって担われる自然免疫系は非特異的な免疫応答で微生物の排除が行われると考えられていたが、T o l l 様受容体（T o l l - l i k e r e c e p t o r ; T L R）の発見や樹状細胞を中心とした諸研究の急速な進展により、適応免疫系における抗原認識ほどの親和性や特異性は高くない、特徴的な微生物認識機構が存在していることが明らかになってきた（非特許文献2）。とくにT L Rに代表される細胞内にシグナルを伝達する核酸認識受容体は、感染をいち早く前線においてキャッチするという役割のみならず、その後、細胞内にシグナルを伝え、自然免疫系活性化のスイッチをオンにする重要な役割がある。その意味において、これまで知られていた自然免疫系の活性化によって誘導されるI型インターフェロン等のサイトカインやケモカイン、そして抗原提示に関与する分

子群の遺伝子発現誘導と、その後の適応免疫系の活性化へと連携させて特異的な免疫応答発動へと導くという経路が明らかとなった（非特許文献2）。

[0004] 核酸受容体のうちTLR3はウイルス由来の二本鎖RNAを認識し、TLR7は同様にウイルス由来の一本鎖RNAを認識することが明らかとなっている。TLR9は細菌のCpG DNAを認識して活性化される。CpG DNAは細菌のゲノムDNAの特徴的な配列でメチル化されていないCpG配列がある頻度で繰り返されている。哺乳類のゲノムDNAではCpG配列の頻度が少なく高頻度にメチル化されているため、免疫賦活作用はない（非特許文献3）。

[0005] これまでRNAやDNAセンサーとして報告されてきたTLR7、9に関しては多くの研究がなされ、その詳細がかなり明らかになってきている。TLR7、9はエンドソームやライソソームにおいて細胞外に存在するRNAやDNAを認識する受容体として機能し、I型インターフェロンや炎症性サイトカインの遺伝子発現を誘導する。この両者ともMyD88依存性のシグナル伝達経路を介するが、前者がIRAK1/IKK α -IRF-7が関与するのに対し、後者では、NF- κ BやIRF-5やMAPキナーゼの経路が関与する、MyD88にはIRF-7やIRF-5の他に、IRF-1やIRF-4が会合することが知られているが（非特許文献4、5、6）、TLR9下流で関与するIRF転写因子の種類や役割は細胞の種類によって異なっている。

[0006] 上記に示したように核酸受容体はRNAやDNAをリガンドとして認識するが、正常な状態では自己核酸はリガンドとして認識されず、自然免疫を活性化しない。これは細胞死により放出された自己核酸は血清中のヌクレアーゼにより核酸受容体により認識される前に分解されるからである。またTLR3、7及び9の細胞表面ではなく、エンドソームでの細胞内局在も自己核酸を認識しない機構として考えられている。しかしながら、自己免疫反応や炎症が起こっている状況下ではこのような防御機構が破綻し、内在性のタンパク質と複合体を形成し、核酸受容体シグナルを活性化することが考えら

れる（非特許文献 7）。

[0007] これらのことから核酸受容体を阻害することにより、RA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症を改善することが可能であると考えられる。以下に示すようにこれらのいくつかの疾患についてはTLRと具体的な関係が示されている。

[0008] RAについてはTLR9阻害作用を有する核酸配列を用いて、TLR9を阻害することによりプリスタン誘導性ラット関節炎モデルにおいて発症と病態が抑制されたことが報告されている（非特許文献 8）。また抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキンはエンドソームの酸性化抑制によりTLR7及び9の阻害作用を有していることが知られ、日本を除くほとんどの国でRA及びSLEの治療薬として承認されている（非特許文献 9）。

SLEについてはTLR9ノックアウトマウスにおいてSLE様の病体において見られる抗核抗体の減弱が報告されており（非特許文献 10）、TLR9阻害作用を有する核酸を用いた実験においても同様の結果が報告されている（非特許文献 11）。さらに同様の作用を有する低分子化合物についても報告されている（CPG52364：特許文献 1）。

[0009] TLR7ノックアウトマウス（SLE様の症状を自然発症するMRL/lprマウス）においても尿中タンパク質の減少、血中IgGの減少などSLE様の症状の発症が抑制されることが知られている（非特許文献 12、13）。さらに抑制性の核酸を投与することによりSLE様の症状の抑制も報告されている（非特許文献 11）。これらの報告からはTLR7もSLEのターゲットとして非常に有用であることが推察される。マウスにおけるMSのモデルであるEAEモデルにおいては、TLR2及びTLR9ノックアウトマウスで病態の発症が弱いという報告があり、TLRの関与が示されている（非特許文献 14）。

[0010] SS患者の唾液腺上皮細胞では、TLR3の活性化によるアポトーシスに感受性が高いという報告がなされており、TLRの関与が考えられる（非特

許文献 15)。

[0011] IBDなどの腸炎では様々なTLRが炎症に関与していることがマウスの腸炎モデルを用いて示されており、TLR阻害により病体に抑制的に働く場合、TLRの活性化が病体に抑制的に働く場合が報告されており、一概に阻害作用のみが病態回復に機能するとは考えられないが、TLRとの関与は示されている（非特許文献 16）。

[0012] リガンドである CpG-B DNAにより産生される炎症性サイトカインにより、心筋細胞の収縮性が失われたとされる報告があり、TLR9ノックアウトマウスではその作用が減弱された（非特許文献 17）。このようなことから敗血症による心筋症に関与していると考えられる。

[0013] ヒドロキシクロロキンはTLR9阻害作用を有することが公知であり、すでに臨床でも使用されている薬剤であるが、TLR9阻害作用としてはそれほど強くなく、さらに強いTLR9阻害作用を有する薬剤により、より強力な薬効が期待できる。またヒドロキシクロロキンはクロロキン網膜症などの副作用の懸念があるが、異なる骨格の化合物により、このような副作用の懸念は払拭できる可能性も考えられる。

[0014] したがって、強い核酸受容体阻害作用を示し、経口投与可能な低分子性の薬剤が、今後のRA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GVHD又は敗血症による心筋症の治療において有用であると考えられる。

[0015] キノリン誘導体としては、キノリンの4位にアリール又はヘテロアリールアルキルカルバモイル基を持つことを特徴とするニューロキニン3（NK-3）受容体モジュレーターが知られており、その中枢疾患や炎症疾患治療効果が知られている（特許文献 2）。また、メラニン凝集ホルモン（MCH）受容体のモジュレート能を有し、糖尿病や肥満治療薬としての効果を持つことが知られている（特許文献 3、4、5）。さらに炎症性疾患治療薬としての効果も知られており、例えば、VLA-4阻害能を有することや（特許文

献6)、CpGモチーフをもつオリゴデオキシヌクレオチドによる免疫刺激作用を抑制する効果が知られている(非特許文献18、19、特許文献7、8)が、本発明に含有される化合物群とは置換様式の点で異なる。

先行技術文献

特許文献

- [0016] 特許文献1：国際公開第2008/152471号
特許文献2：国際公開第2000/064877号
特許文献3：国際公開第2004/052370号
特許文献4：国際公開第2004/052371号
特許文献5：特表2005-519876号公報
特許文献6：特表2005-535583号公報
特許文献7：国際公開第2000/076982号
特許文献8：国際公開第2008/030455号

非特許文献

- [0017] 非特許文献1：植松智ら ウイルス, 54:145-152 (2004)
非特許文献2：高岡晃教ら ウイルス, 58:37-46 (2008)
非特許文献3：Takeda K et al., Annu., Rev. Immunol., 21: 335-376 (2003)
非特許文献4：Honda K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 15416-15421 (2004)
非特許文献5：Negishi H et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 15989-15994 (2005)
非特許文献6：Negishi H et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 15136-15141 (2006)
非特許文献7：Kim, Y. M et al., Nature, 452

: 234-238 (2008)

非特許文献8: S Herman et al., Ann. Rheum. Dis., 70: A39 doi:10.1136/ard.2010.148973.8 (2011)

非特許文献9: 横川直人、Current Therapy, 28: 85-91, 2010

非特許文献10: Sean R. Christensen et al., J. Exp. Med., 202: 321-331 (2005)

非特許文献11: Rahul D. Pawar et al., J Am Soc Nephrol 18: 1721-1731 (2007)

非特許文献12: Sean R. Christensen et al., Immunity, 25: 417-428 (2006)

非特許文献13: Kevin M. Nickerson et al., J. Immunol, 184: 1840-1848 (2010)

非特許文献14: Socorro Miranda-Hernandez, et al., J Immunol, 187: 791-804 (2011)

非特許文献15: Manoussakis MN, et al., J Autoimmun, 35 (3): 212-218 (2010)

非特許文献16: Elke Cario, Inflamm Bowel Dis, 14 (3): 411-21 (2008)

非特許文献17: Pascal Knuefermann et al., Cardiovascular Research, 78: 26-35 (2008)

非特許文献18: Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46 (7), 1242-1249

非特許文献19: Bioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15 (1), 324-332

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0018] 本発明の目的は、低分子性の核酸受容体阻害作用を有する新規化合物を提供することにある。さらに詳細には、RA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

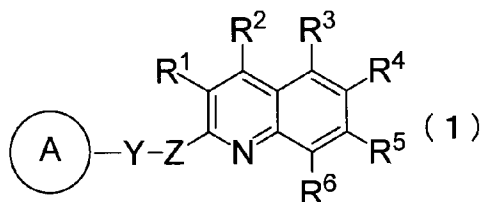
[0019] 上記実情に鑑み、本発明者らは、鋭意TLR3、7及び／又は9阻害作用を持つ化合物を探索した結果、下記一般式(1)で表されるキノリン誘導体が、内在的にヒトTLR3を発現しているヒト血管内皮細胞由来のECV304を用いた試験、ヒトTLR7を発現させたヒト胎児腎臓細胞由来のHEK293細胞を用いた試験、ヒトTLR9を発現させたヒト胎児腎臓細胞由来のHEK293細胞を用いた試験において核酸受容体阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0020] 即ち、本発明は、以下に示す発明に関する。

[1]

次の一般式(1)：

[0021] [化1]



[0022] [式中、

環Aは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Aは、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、ヒドロキシC₁₋₃アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃

アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシ C_{1-6} アルキル基及びベンジルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル基からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基を有してもよく、

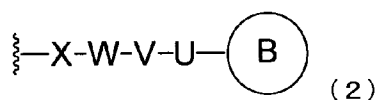
Y は、結合又はフェニレン基を示し、

Z は、結合、 C_{1-6} アルキレン基、 $N-R^7$ 基又は酸素原子を示し、

ここで R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は 2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

R^2 又は R^4 のいずれか一方は R^8 基を示し、もう一方は、式 (2) :

[0023] [化2]

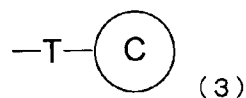


[0024] {式中、

環 B は、5 又は 6 員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは 5 ～ 10 員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環 B は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式 (3) :

[0025] [化3]



[0026] (式中、

T は、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよく、

X及びVは、同一又は異なって、結合、酸素原子、 $N-R^{11}$ 、 $C(O)NH$ 基又は $NHC(O)$ 基を示し、

ここで R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

ここで環Bが5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基であるとき、

Uは、結合又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

Wは、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基を示し、ここで前記 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基はオキシ基を1又は2個有してもよく、

但しX、V及びUが同時に結合を示すことはなく、

ここで環Bが5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基であるとき、

$X = NH$ 基、 $W = C_{1-6}$ アルキレン基、 $V = NH$ 基、及びU=結合を示すか、或いは

$X = NHC(O)$ 基、 $W = C_{1-6}$ アルキレン基、 $V = NH$ 基、及びU= C_{1-6} アルキレン基を示す}

を示し、

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子； C_{1-3} アルキル基； C_{1-3} アルキルオキシ基； C_{1-3} アルキル基で置換されてもよい5又は

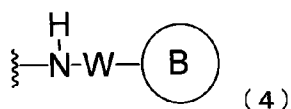
6員の飽和ヘテロ環基；或いは、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル基を示し、
但し、

Yがフェニレン基を示し、

Zが結合を示し、そして

R^2 が式(4)：

[0027] [化4]



[0028] {式中、

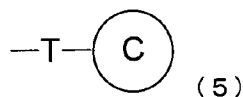
Wは C_{1-6} アルキレン基を示し、

環Bは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、

C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(5)：

[0029] [化5]



[0030] (式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含

窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルオキシ基及びNH-R¹⁰基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここでR¹⁰は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい}を示す場合を除き、

さらに、N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、および

N¹-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N⁴-(2-モルホリノエチル)スクシンアミドを除く]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0031] [2]

環Aがピペラジニル基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であり、環Bがピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、又はキノリル基であり、そして環Cがシクロプロピル基、フェニル基、ピペリジニル基又はピペラジニル基である、上記[1]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0032] [3]

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(キノリン-6-イル)スクシンアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(2-ピペリジノキノリン-6-イル)スクシンアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(2-モルホリノキノ

リン-6-イル) スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2- (4-フェニル
ピペリジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-
メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ス
クシンアミド、

N¹- [1- (3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-
メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ス
クシンアミド、

N¹- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-
メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ス
クシンアミド、

N¹- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-
メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]
スクシンアミド、

N¹- [1- (2, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴-
[4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-
イル] スクシンアミド、

4- [4- (ベンジルアミノ) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル
-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オ
キソブタンアミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキシ
プロピル} -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリ
ン-6-カルボキサミド、

1-ベンジル-N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-
1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -3-オキシプロピル) ピペリジ
ン-4-カルボキサミド、

6- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル

－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］ヘキサ
アミド、

N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－6－{〔4－メチル－2－（
4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］アミノ}ヘキサ
アミド、

N－〔3－（〔1, 4'－ビピペリジン〕－1'－イル）プロピル〕－4－
メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－カルボキ
サミド、

N－〔2－（1－ベンジルピペリジン－4－カルボキサミド）エチル〕－4－
メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－カルボ
キサミド、

2－〔N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－2－ニトロフェニルス
ルホンアミド〕－N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イ
ル）キノリン－6－イル］アセトアミド、

2－〔（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ〕－N－〔4－メチル
－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］アセトア
ミド、

N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－2－{〔4－メチル－2－（
4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］アミノ}アセトア
ミド、

N¹－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－N³－〔4－メチル－2－（
4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］プロパン－1, 3
－ジアミン、

N¹, N³－ビス〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノ
リン－6－イル］プロパン－1, 3－ジアミン、

N－{3－〔（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ〕－3－オキシ
プロピル}－2－〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル］キ
ノリン－4－カルボキサミド、

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル} スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メトキシ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- {4-メチル-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6

ーイル} アセトアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - (4 - メチル - 2 - {
[4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} キノリン -
6 - イル) スクシンアミド、

N¹ - [4 - ベンジル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン -
6 - イル] - N⁴ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) スクシンアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - {4 - メチル - 2 - [
3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] キノリン - 6 - イル}
スクシンアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - [4 - メチル
- 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトア
ミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6
- イル] - 2 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミ
ド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6
- イル] - 2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アセ
トアミド、

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } -
N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6
- イル] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6
- イル] - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] アセトアミド、

4 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ]
アセトアミド} - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル]
- N - メチル - 4 - オキソブタンアミド、

6 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ]
アセトアミド} - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル]

ーNーメチルヘキササンアミド、

2ー〔(1ーベンジルピペリジンー4ーイル) アミノ〕ーNー〔4ーメチルー2ー(ピペラジンー1ーイル) キノリンー6ーイル〕アセトアミド、

2ー〔(1ーベンジルピペリジンー4ーイル) (メチル) アミノ〕ーNー〔4ーメチルー2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル) キノリンー6ーイル〕アセトアミド、

2ー〔(1ーベンジルピペリジンー4ーイル) アミノ〕ーNーメチルーNー〔4ーメチルー2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル) キノリンー6ーイル〕アセトアミド、

1ーベンジルーNー(3ー{〔4ーメチルー2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル) キノリンー6ーイル〕オキシ} プロピル) ピペリジンー4ーアミン、

Nー{2ー〔4ー(2ーヒドロキシエチル) ピペラジンー1ーイル〕ー4ーメチルキノリンー6ーイル}ー2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) アミノ〕アセトアミド、

Nー〔4ーメチルー2ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル) キノリンー6ーイル〕ー2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) アミノ〕アセトアミド、

Nー{4ーメチルー2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) オキシ〕キノリンー6ーイル}ー2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) アミノ〕アセトアミド、

NーメチルーNー〔4ーメチルー2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル) キノリンー6ーイル〕ー2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) アミノ〕アセトアミド、

tertーブチル 4ー(4ーメチルー6ー{2ー〔(1ーメチルピペリジンー4ーイル) アミノ〕アセトアミド} キノリンー2ーイル) ピペラジンー1ーカルボキシレート、

(E)ー3ー〔4ーメチルー2ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル) キノ

リン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) アクリルアミド、

3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) プロピオンアミド、

N-(2-{4-[2-(ベンジルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル}-4-メチルキノリン-6-イル)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

(E)-1-メチル-N-{3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アリル} ピペリジン-4-アミン、

1-メチル-N-{3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロピル} ピペリジン-4-アミン、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]-2-(ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド、

2-{[1-(シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサンアミド、

ベンジル 6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノエート、

N-{3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-オキソプロピル}-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソ
 プロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
 アミノ} キノリン-2-カルボキサミド、

及び

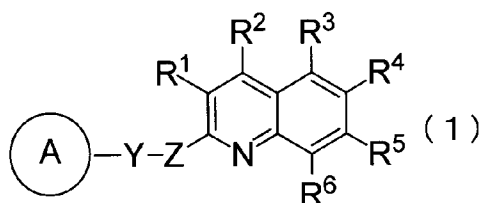
N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリ
 ン-4-アミン

からなる群から選択される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0033] [4]

次の一般式 (1) :

[0034] [化6]



[0035] [式中、

環Aは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Aは、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、ヒドロキシC₁₋₃アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシC₁₋₆アルキル基及びベンジルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル基からなる群より選択される1〜3個の置換基を有してもよく、

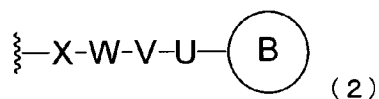
Yは、結合又はフェニレン基を示し、

Zは、結合、C₁₋₆アルキレン基、N-R⁷基又は酸素原子を示し、

ここでR⁷は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

R^2 又は R^4 のいずれか一方は R^8 基を示し、もう一方は、式(2)：

[0036] [化7]

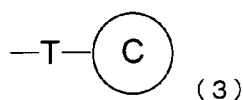


[0037] {式中、

環Bは、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(3)：

[0038] [化8]



[0039] (式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニ

ル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を 1 ～ 3 個有してもよく、

X 及び V は、同一又は異なって、結合、酸素原子、 $N-R^{11}$ 、 $C(O)NH$ 基又は $NHC(O)$ 基を示し、

ここで R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は 2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

U は、結合又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

W は、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基を示し、ここで前記 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基はオキソ基を 1 又は 2 個有してもよく、

但し X、V 及び U が同時に結合を示すことはない}

を示し、

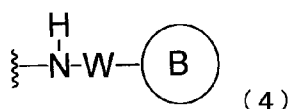
R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子； C_{1-3} アルキル基； C_{1-3} アルキルオキシ基； C_{1-3} アルキル基で置換されてもよい 5 又は 6 員の飽和ヘテロ環基；或いは、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル基を示し、但し、

Y がフェニレン基を示し、

Z が結合を示し、そして

R^2 が式 (4)：

[0040] [化9]

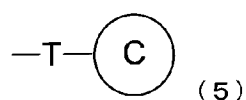


[0041] {式中、

W は C_{1-6} アルキレン基を示し、環 B は、 C_{6-10} アリール基、5 又は 6 員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは 5 ～ 10 員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(5)：

[0042] [化10]



[0043] (式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい}を示す場合を除く]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選択される少なくとも1種の阻害剤。

[0044] [5]

環Aがピペラジニル基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であり、環Bがフェニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、又はキノリル基であり、そして環Cがシクロプロピル基、フェニル基

、ピペリジニル基又はピペラジニル基である、上記〔４〕に記載の阻害剤。

[0045] 〔６〕

N¹－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－N⁴－（キノリン－６－イル）スクシンアミド、

N¹－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－N⁴－〔２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－N⁴－（２－ピペリジノキノリン－６－イル）スクシンアミド、

N¹－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－N⁴－（２－モルホリノキノリン－６－イル）スクシンアミド、

N¹－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－N⁴－〔２－（４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－〔１－（２－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル〕－N⁴－〔４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－〔１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル〕－N⁴－〔４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－〔１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル〕－N⁴－〔４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－〔１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－４－イル〕－N⁴－〔４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

N¹－〔１－（２，４－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル〕－N⁴－〔４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル〕スクシンアミド、

４－〔４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－１－イル〕－N－〔４－メチル

－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル］－4－オキソブタンアミド、

N－{3－[（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ]－3－オキソプロピル}－4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－カルボキサミド、

1－ベンジル－N－（3－{[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]アミノ}－3－オキソプロピル）ピペリジン－4－カルボキサミド、

6－[（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ]－N－[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]ヘキサナミド、

N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－6－{[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]アミノ}ヘキサナミド、

N－[3－（[1, 4'－ビピペリジン]－1'－イル）プロピル]－4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－カルボキサミド、

N－[2－（1－ベンジルピペリジン－4－カルボキサミド）エチル]－4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－カルボキサミド、

2－[N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－2－ニトロフェニルスルホンアミド]－N－[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]アセトアミド、

2－[（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ]－N－[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]アセトアミド、

N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－2－{[4－メチル－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）キノリン－6－イル]アミノ}アセトア

ミド、

N^1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N^3 - [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]プロパン-1, 3-ジアミン、

N^1, N^3 -ビス[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]プロパン-1, 3-ジアミン、

N - {3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]キノリン-4-カルボキサミド、

2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] - N - (2-モルホリノエチル)キノリン-4-カルボキサミド、

N - [3-([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]キノリン-4-カルボキサミド、

N - {3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボキサミド、

2-(4-メチルピペラジン-1-イル) - N - (2-モルホリノエチル)キノリン-4-カルボキサミド、

N - [3-([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボキサミド、

N - {3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -6, 7-ジメトキシ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]キノリン-4-カルボキサミド、

N - [3-([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6, 7-ジメトキシ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]キノリン-4-カルボキサミド、

N^1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N^4 - {4-メチル-2-[

4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル} スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メトキシ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド

、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- {4-メチル-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル} アセトアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (4-メチル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-6-イル) スクシンアミド、

N¹- [4-ベンジル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -N⁴- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル-2- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] キノリン-6-イル} スクシンアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アセトアミド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] アミノ} -

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] アセトアミド、

4- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -N-メチル-4-オキソブタンアミド、

6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -N-メチルヘキサナアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N-メチル-N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

1-ベンジル-N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] オキシ} プロピル) ピペリジン-4-アミン、

N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4-メチルキノリン-6-イル} -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

N- {4-メチル-2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] キ

ノリン-6-イル} - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ]
アセトアミド、

N-メチル-N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル)
キノリン-6-イル] - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ]
アセトアミド、

tert-ブチル 4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジ
ン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-
1-カルボキシレート、

(E) - 3 - [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノ
リン-6-イル] - N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アクリルアミ
ド、

3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6
-イル] - N- (1-メチルピペリジン-4-イル) プロピオンアミド、

N- (2- {4- [2- (ベンジルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル
} - 4-メチルキノリン-6-イル) - 2 - [(1-メチルピペリジン-4
-イル) アミノ] アセトアミド、

(E) - 1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジ
ン-1-イル) キノリン-6-イル] アリル} ピペリジン-4-アミン、

1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-
イル) キノリン-6-イル] プロピル} ピペリジン-4-アミン、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6
-イル] - 2- (ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6
-イル] - 2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミ
ド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -
N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6
-イル] アセトアミド、

N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサナムド、

ベンジル 6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノエート、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N⁴-(2-モルホリノエチル)スクシンアミド、

N-{3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-2-カルボキサミド、

N-{3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}キノリン-2-カルボキサミド、

及び

N, 2-ビス[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-4-アミン

からなる群から選択される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選択される少なくとも1種の阻害剤。

[0046] [7]

上記[4]～[6]のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病又は敗血症による心筋症の予防および／又は治療剤。

[0047] [8]

自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群又は血管炎である、上記〔7〕に記載の予防及び／又は治療剤。

[0048] また、本発明は、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選択される少なくとも1種のシグナルの活性化に起因する疾患、例えば、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群（SS）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶および移植片対宿主病（GVHD）等の予防及び／又は治療剤の製造のための、上記〔4〕～〔6〕のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

[0049] また、本発明は、上記〔4〕～〔6〕のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を患者に投与することを特徴とする、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選ばれる少なくとも1種のシグナルの活性化に起因する疾患、例えば、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群（SS）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶および移植片対宿主病（GVHD）等の予防及び／又は治療方法に関する。

[0050] また、本発明は、医薬としての使用のための上記〔4〕～〔6〕のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

[0051] また、本発明は、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選ばれる少なくとも1種のシグナルの活性化に起因する疾患、例えば、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群（SS）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病（GVHD）又は敗血症による心筋症等の予防及び／又は治療における使用のための、上記〔4〕～〔6〕のいずれか1つ

に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

発明の効果

[0052] TLR3、7及び／又は9阻害剤の有効成分である、本発明のキノリン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、RA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症等の予防及び／又は治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0053] [図1]実施例19の化合物による関節炎スコアの経時変化を示す図である。図中の**と***は、コントロール群を比較対照としたSteelmanの多重比較検定において、危険率がそれぞれ1%未満($p < 0.01$)および0.1%未満($p < 0.001$)であることを示す。

[図2]実施例19の化合物による追加感作15日後における抗2型コラーゲンIgG抗体価を示す図である。図中の**は、コントロール群を比較対照としたSteelmanの多重比較検定において、危険率が1%未満($p < 0.01$)であることを示す。

[図3]実施例39の化合物による関節炎スコアの経時変化を示す図である。図中の**は、コントロール群を比較対照としたSteelmanの多重比較検定において、危険率が1%未満($p < 0.01$)であることを示す。

[図4]実施例39の化合物による追加感作15日後における抗2型コラーゲンIgG抗体価を示す図である。図中の*は、コントロール群を比較対照としたSteelmanの多重比較検定において、危険率がそれぞれ5%未満($p < 0.05$)であることを示す。

発明を実施するための形態

[0054] 以下、本発明について詳細に説明する。本発明における用語の定義は以下のとおりである。

[0055] 本明細書で使用するとき、「5又は6員飽和含窒素ヘテロ環基」とは、1個以上の窒素原子を含有する単環の5又は6員の飽和環状基を示す。具体

的には、例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基ならびにモルホリニル基等が挙げられる。

[0056] 本明細書で使用する時、「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6～10個のアリール基を意味する。具体的には、例えば、フェニル基、アズレニル基、ナフチル基等が挙げられる。

[0057] 本明細書で使用する時、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0058] 本明細書で使用する時、「 C_{1-6} アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6の飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル又は2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0059] 本明細書で使用する時、「 C_{1-3} アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～3の飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基等が挙げられる。

[0060] 本明細書で使用する時、「アミノ C_{1-6} アルキル基」とは、アミノ基が置換した上記 C_{1-6} アルキル基を意味する。具体的には、例えば、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノイソプロピル、アミノブチル、アミノイソブチル、アミノ-*sec*-ブチル、アミノ-*tert*-ブチル、アミノペンチル、アミノイソペンチル、アミノ-2-メチルブチル、アミノネオペンチル、アミノ-1-エチルプロピル、アミノヘキシル、アミノイソヘキシル、アミノ-4-メチルペンチル、アミノ-3-メチルペンチル、アミノ-2-メチルペンチル、アミノ-1-メチルペンチル、アミノ-3, 3-ジメチルブチル、アミノ-2, 2-ジメチルブチル、アミノ-1,

1-ジメチルブチル、アミノ-1, 2-ジメチルブチル、アミノ-1, 3-ジメチルブチル、アミノ-2, 3-ジメチルブチル、アミノ-1-エチルブチル、アミノ-2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0061] 本明細書で使用する時、「C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基」とは、アミノ基部位にC₁₋₃アルキル基が置換した上記アミノC₁₋₆アルキル基を意味する。具体的には、例えばメチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、メチルアミノイソプロピル、メチルアミノブチル、メチルアミノイソブチル、メチルアミノ-sec-ブチル、メチルアミノ-tert-ブチル、メチルアミノペンチル、メチルアミノイソペンチル、メチルアミノ-2-メチルブチル、メチルアミノネオペンチル、メチルアミノ-1-エチルプロピル、メチルアミノヘキシル、メチルアミノイソヘキシル、メチルアミノ-4-メチルペンチル、メチルアミノ-3-メチルペンチル、メチルアミノ-2-メチルペンチル、メチルアミノ-1-メチルペンチル、メチルアミノ-3, 3-ジメチルブチル、メチルアミノ-2, 2-ジメチルブチル、メチルアミノ-1, 1-ジメチルブチル、メチルアミノ-1, 2-ジメチルブチル、メチルアミノ-1, 3-ジメチルブチル、メチルアミノ-2, 3-ジメチルブチル、メチルアミノ-1-エチルブチル、メチルアミノ-2-エチルブチル、エチルアミノメチル、エチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、エチルアミノイソプロピル、エチルアミノブチル、エチルアミノイソブチル、エチルアミノ-sec-ブチル、エチルアミノ-tert-ブチル、エチルアミノペンチル、エチルアミノイソペンチル、エチルアミノ-2-メチルブチル、エチルアミノネオペンチル、エチルアミノ-1-エチルプロピル、エチルアミノヘキシル、エチルアミノイソヘキシル、エチルアミノ-4-メチルペンチル、エチルアミノ-3-メチルペンチル、エチルアミノ-2-メチルペンチル、エチルアミノ-1-メチルペンチル、エチルアミノ-3, 3-ジメチルブチル、エチルアミノ-2, 2-ジメチルブチル、エチルアミノ-1, 1-ジメチルブチル、エチルアミノ-1, 2-ジメチルブチル、エチルアミノ-1, 3-ジメチルブチル、エチルアミノ-2,

3-ジメチルブチル、エチルアミノ-1-エチルブチル、エチルアミノ-2-エチルブチル、プロピルアミノメチル、プロピルアミノエチル、プロピルアミノプロピル、プロピルアミノイソプロピル、プロピルアミノブチル、プロピルアミノイソブチル、プロピルアミノ-sec-ブチル、プロピルアミノ-tert-ブチル、プロピルアミノペンチル、プロピルアミノイソペンチル、プロピルアミノ-2-メチルブチル、プロピルアミノネオペンチル、プロピルアミノ-1-エチルプロピル、プロピルアミノヘキシル、プロピルアミノイソヘキシル、プロピルアミノ-4-メチルペンチル、プロピルアミノ-3-メチルペンチル、プロピルアミノ-2-メチルペンチル、プロピルアミノ-1-メチルペンチル、プロピルアミノ-3, 3-ジメチルブチル、プロピルアミノ-2, 2-ジメチルブチル、プロピルアミノ-1, 1-ジメチルブチル、プロピルアミノ-1, 2-ジメチルブチル、プロピルアミノ-1, 3-ジメチルブチル、プロピルアミノ-2, 3-ジメチルブチル、プロピルアミノ-1-エチルブチル、プロピルアミノ-2-エチルブチル、イソプロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、イソプロピルアミノプロピル、イソプロピルアミノイソプロピル、イソプロピルアミノブチル、イソプロピルアミノイソブチル、イソプロピルアミノ-sec-ブチル、イソプロピルアミノ-tert-ブチル、イソプロピルアミノペンチル、イソプロピルアミノイソペンチル、イソプロピルアミノ-2-メチルブチル、イソプロピルアミノネオペンチル、イソプロピルアミノ-1-エチルプロピル、イソプロピルアミノヘキシル、イソプロピルアミノイソヘキシル、イソプロピルアミノ-4-メチルペンチル、イソプロピルアミノ-3-メチルペンチル、イソプロピルアミノ-2-メチルペンチル、イソプロピルアミノ-1-メチルペンチル、イソプロピルアミノ-3, 3-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-2, 2-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-1, 1-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-1, 2-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-1, 3-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-2, 3-ジメチルブチル、イソプロピルアミノ-1-エチルブチル又はイソプロピルアミノ-

2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0062] 本明細書で使用するとき、「ヒドロキシC₁₋₃アルキル基」とは、水酸基が置換した上記C₁₋₃アルキル基を意味する。具体的には、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル基等が挙げられる。

[0063] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルキルオキシ基」とは、前記C₁₋₆アルキル基が酸素原子を介して結合する基を意味する。具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ又は2-エチルブトキシ基等が挙げられる。

[0064] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基」とは、前記C₁₋₆アルキルオキシ基がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペンチルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル、2-メチルペンチルオキシカルボニル、1-メチルペンチルオキシカルボニル、3,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルブトキ

シカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル、1-エチルブトキシカルボニル又は2-エチルブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0065] 本明細書で使用する時、「ベンジルオキシC₁₋₆アルキル基」とは、ベンジルオキシ基で置換された前記C₁₋₆アルキル基を意味する。具体的には、例えば、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、ベンジルオキシプロピル、ベンジルオキシイソプロピル、ベンジルオキシブチル、ベンジルオキシイソブチル、ベンジルオキシsec-ブチル、ベンジルオキシtert-ブチル、ベンジルオキシペンチル、ベンジルオキシイソペンチル、ベンジルオキシ-2-メチルブチル、ベンジルオキシネオペンチル、ベンジルオキシ-1-エチルプロピル、ベンジルオキシヘキシル、ベンジルオキシイソヘキシル、ベンジルオキシ-4-メチルペンチル、ベンジルオキシ-3-メチルペンチル、ベンジルオキシ-2-メチルペンチル、ベンジルオキシ-1-メチルペンチル、ベンジルオキシ-3, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-2, 2-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-1, 2-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-1, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-2, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシ-1-エチルブチル又はベンジルオキシ-2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0066] 本明細書で使用する時、「ベンジルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基で置換された前記C₁₋₆アルキル基を意味する。具体的には、例えば、ベンジルオキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルプロピル、ベンジルオキシカルボニルソプロピル、ベンジルオキシカルボニルブチル、ベンジルオキシカルボニルソブチル、ベンジルオキシカルボニルsec-ブチル、ベンジルオキシカルボニルtert-ブチル、ベンジルオキシカルボニルペンチル、ベンジルオキシカルボニルソペンチル、ベンジルオキシカルボニル2-メチルブチル、ベンジルオキシカルボニルネオペンチル、ベンジルオキシカル

ボニル 1-エチルプロピル、ベンジルオキシカルボニルヘキシル、ベンジルオキシカルボニルソヘキシル、ベンジルオキシカルボニル 4-メチルペンチル、ベンジルオキシカルボニル 3-メチルペンチル、ベンジルオキシカルボニル 2-メチルペンチル、ベンジルオキシカルボニル 1-メチルペンチル、ベンジルオキシカルボニル 3, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 2, 2-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 1, 1-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 1, 2-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 1, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 2, 3-ジメチルブチル、ベンジルオキシカルボニル 1-エチルブチル又はベンジルオキシカルボニル 2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0067] 本明細書で使用するとき、「 C_{1-3} アルキルカルバモイル基」とは、前記 C_{1-3} アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味する。具体的には、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

[0068] 本明細書で使用するとき、「 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル基」とは、前記 C_{1-3} アルキルカルバモイル基で置換された前記 C_{1-6} アルキル基を意味する。具体的には、例えば、メチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルメチル、プロピルカルバモイルメチル、イソプロピルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルエチル、プロピルカルバモイルエチル、イソプロピルカルバモイルエチル、メチルカルバモイル- n -プロピル、エチルカルバモイル- n -プロピル、プロピルカルバモイル- n -プロピル、イソプロピルカルバモイル- n -プロピル、メチルカルバモイルイソプロピル、エチルカルバモイルイソプロピル、プロピルカルバモイルイソプロピル、イソプロピルカルバモイルイソプロピル、メチルカルバモイル- n -ブチル、エチルカルバモイル- n -ブチル、プロピルカルバモイル- n -ブチル、イソプロピルカルバモイル- n -ブチル、メチルカルバモイルイソブチル、エチルカルバモイルイソブチル、プロピルカルバモイルイソブチル、イソプロピルカルバモイルイソブチル、メチルカルバモ

イルー *sec*-ブチル、エチルカルバモイルー *sec*-ブチル、プロピルカルバモイルー *sec*-ブチル、イソプロピルカルバモイルー *sec*-ブチル、メチルカルバモイルー *tert*-ブチル、エチルカルバモイルー *tert*-ブチル、プロピルカルバモイルー *tert*-ブチル、イソプロピルカルバモイルー *tert*-ブチル、メチルカルバモイルペンチル、エチルカルバモイルペンチル、プロピルカルバモイルペンチル、イソプロピルカルバモイルペンチル、メチルカルバモイルイソペンチル、エチルカルバモイルイソペンチル、プロピルカルバモイルイソペンチル、イソプロピルカルバモイルイソペンチル、メチルカルバモイルー 2-メチルブチル、エチルカルバモイルー 2-メチルブチル、プロピルカルバモイルー 2-メチルブチル、イソプロピルカルバモイルー 2-メチルブチル、メチルカルバモイルネオペンチル、エチルカルバモイルネオペンチル、プロピルカルバモイルネオペンチル、イソプロピルカルバモイルネオペンチル、メチルカルバモイル 1-エチルプロピル、エチルカルバモイル 1-エチルプロピル、プロピルカルバモイル 1-エチルプロピル、イソプロピルカルバモイル 1-エチルプロピル、メチルカルバモイルー *n*-ヘキシル、エチルカルバモイルー *n*-ヘキシル、プロピルカルバモイルー *n*-ヘキシル、イソプロピルカルバモイルー *n*-ヘキシル、メチルカルバモイルイソヘキシル、エチルカルバモイルイソヘキシル、プロピルカルバモイルイソヘキシル、イソプロピルカルバモイルイソヘキシル、メチルカルバモイルー 4-メチルペンチル、エチルカルバモイルー 4-メチルペンチル、プロピルカルバモイルー 4-メチルペンチル、イソプロピルカルバモイルー 4-メチルペンチル、メチルカルバモイルー 3-メチルペンチル、エチルカルバモイルー 3-メチルペンチル、プロピルカルバモイルー 3-メチルペンチル、イソプロピルカルバモイルー 3-メチルペンチル、メチルカルバモイルー 2-メチルペンチル、エチルカルバモイルー 2-メチルペンチル、プロピルカルバモイルー 2-メチルペンチル、イソプロピルカルバモイルー 2-メチルペンチル、メチルカルバモイルー 1-メチルペンチル、エチルカルバモイルー 1-メチルペンチル、プロピルカルバモイルー 1-メチル

ルペンチル、イソプロピルカルバモイル-1-メチルペンチル、メチルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-1, 1-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-1, 1-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-1, 1-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-1, 1-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-1, 2-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-1, 2-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-1, 2-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-1, 2-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-1, 3-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-1, 3-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-1, 3-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-1, 3-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-2, 3-ジメチルブチル、エチルカルバモイル-2, 3-ジメチルブチル、プロピルカルバモイル-2, 3-ジメチルブチル、イソプロピルカルバモイル-2, 3-ジメチルブチル、メチルカルバモイル-1-エチルブチル、エチルカルバモイル-1-エチルブチル、プロピルカルバモイル-1-エチルブチル、イソプロピルカルバモイル-1-エチルブチル、メチルカルバモイル-2-エチルブチル、エチルカルバモイル-2-エチルブチル、プロピルカルバモイル-2-エチルブチル、イソプロピルカルバモイル-2-エチルブチル基等が挙げられる。

[0069] 本明細書で使用する時、「C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルカルボニル基」とは、前記C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキル基にカルボニル基が結合した基を意味する。具体的には、例えばメチルカルバモイルメチルカルボニル、エチルカルバモイルメチルカルボニル、プロピルカルバモイルメチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルメチルカルボニル、メ

チルカルバモイルエチルカルボニル、エチルカルバモイルエチルカルボニル、プロピルカルバモイルエチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルエチルカルボニル、メチルカルバモイルー *n* -プロピルカルボニル、エチルカルバモイルー *n* -プロピルカルボニル、プロピルカルバモイルー *n* -プロピルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー *n* -プロピルカルボニル、メチルカルバモイルイソプロピルカルボニル、エチルカルバモイルイソプロピルカルボニル、プロピルカルバモイルイソプロピルカルボニル、イソプロピルカルバモイルイソプロピルカルボニル、メチルカルバモイルー *n* -ブチルカルボニル、エチルカルバモイルー *n* -ブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー *n* -ブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー *n* -ブチルカルボニル、メチルカルバモイルイソブチルカルボニル、エチルカルバモイルイソブチルカルボニル、プロピルカルバモイルイソブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルイソブチルカルボニル、メチルカルバモイルー *sec* -ブチルカルボニル、エチルカルバモイルー *sec* -ブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー *sec* -ブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー *sec* -ブチルカルボニル、メチルカルバモイルー *tert* -ブチルカルボニル、エチルカルバモイルー *tert* -ブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー *tert* -ブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー *tert* -ブチルカルボニル、メチルカルバモイルペンチルカルボニル、エチルカルバモイルペンチルカルボニル、プロピルカルバモイルペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルペンチルカルボニル、メチルカルバモイルイソペンチルカルボニル、エチルカルバモイルイソペンチルカルボニル、プロピルカルバモイルイソペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルイソペンチルカルボニル、メチルカルバモイルー 2 -メチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 2 -メチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 2 -メチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 2 -メチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルネオペンチルカルボニル、エチルカルバモイルネオペンチルカルボニル、プロピルカルバモイルネオペンチルカルボ

ニル、イソプロピルカルバモイルネオペンチルカルボニル、メチルカルバモイル 1-エチルプロピルカルボニル、エチルカルバモイル 1-エチルプロピルカルボニル、プロピルカルバモイル 1-エチルプロピルカルボニル、イソプロピルカルバモイル 1-エチルプロピルカルボニル、メチルカルバモイル-n-ヘキシルカルボニル、エチルカルバモイル-n-ヘキシルカルボニル、プロピルカルバモイル-n-ヘキシルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-n-ヘキシルカルボニル、メチルカルバモイルイソヘキシルカルボニル、エチルカルバモイルイソヘキシルカルボニル、プロピルカルバモイルイソヘキシルカルボニル、イソプロピルカルバモイルイソヘキシルカルボニル、メチルカルバモイル-4-メチルペンチルカルボニル、エチルカルバモイル-4-メチルペンチルカルボニル、プロピルカルバモイル-4-メチルペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-4-メチルペンチルカルボニル、メチルカルバモイル-3-メチルペンチルカルボニル、エチルカルバモイル-3-メチルペンチルカルボニル、プロピルカルバモイル-3-メチルペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-3-メチルペンチルカルボニル、メチルカルバモイル-2-メチルペンチルカルボニル、エチルカルバモイル-2-メチルペンチルカルボニル、プロピルカルバモイル-2-メチルペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-2-メチルペンチルカルボニル、メチルカルバモイル-1-メチルペンチルカルボニル、エチルカルバモイル-1-メチルペンチルカルボニル、プロピルカルバモイル-1-メチルペンチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-1-メチルペンチルカルボニル、メチルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-3, 3-ジメチルブチルカルボニル、メチルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイル-2, 2-ジメチルブチルカルボニル、メチルカル

バモイルー 1, 1-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 1, 1-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 1, 1-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 1, 1-ジメチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルー 1, 2-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 1, 2-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 1, 2-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 1, 2-ジメチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルー 1, 3-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 1, 3-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 1, 3-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 1, 3-ジメチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルー 2, 3-ジメチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 2, 3-ジメチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 2, 3-ジメチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 2, 3-ジメチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルー 1-エチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 1-エチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 1-エチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 1-エチルブチルカルボニル、メチルカルバモイルー 2-エチルブチルカルボニル、エチルカルバモイルー 2-エチルブチルカルボニル、プロピルカルバモイルー 2-エチルブチルカルボニル、イソプロピルカルバモイルー 2-エチルブチルカルボニル基等が挙げられる。

[0070] 本明細書で使用する時、「C₁₋₃アルキルオキシC₁₋₃アルキル基」とは、水酸基がC₁₋₃アルキル基で置換された上記ヒドロキシC₁₋₃アルキル基を意味する。具体的には、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシプロピル、イソプロポキシプロピル、メトキシイソプロピル、エトキシイソプロピル、プロポキシイソプロピル、イソプロポキシイソプロピル基等が挙げられる。

- [0071] 本明細書で使用するとき、「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、環を構成する原子がすべて炭素原子である単環の3～8員の飽和環状基を意味する。具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。
- [0072] 本明細書で使用するとき、「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基」とは、上記 C_{3-8} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-3} アルキル基を意味する。具体的には、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等が挙げられる。
- [0073] 本明細書で使用するとき、「 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル基」とは、 C_{6-10} アリール基で置換された上記 C_{1-3} アルキル基を意味する。具体的には、例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルイソプロピル、アズレニルメチル、アズレニルエチル、アズレニルプロピル、アズレニルイソプロピル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルイソプロピル基等が挙げられる。
- [0074] 本明細書で使用するとき、「 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-3} アルキル基」とは、水酸基部位が C_{6-10} アリール基で置換された上記ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基を意味する。具体的には、例えば、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチル、フェニルオキシプロピル、フェニルオキシイソプロピル、アズレニルオキシメチル、アズレニルオキシエチル、アズレニルオキシプロピル、アズレニルオキシイソプロピル、ナフチルオキシメチル、ナフチルオキシエチル、ナフチルオキシプロピル、ナフチルオキシイソプロピル基等が挙げられる。
- [0075] 本明細書で使用するとき、「5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基」とは、少なくとも1個以上の窒素原子を含有し、窒素原子以外のヘテロ原子を1個以上有してもよい単環式、多環式又は縮合環式の芳香族ヘテロ環基を示す。具体的には、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基

、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基等が挙げられる。

[0076] 本明細書で使用する時、「5又は6員の飽和ヘテロ環基」とは、1個以上のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和環状基を示す。具体的には、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、1,3-ジオキサニル、1,2-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,2-ジチオラニル、1,3-ジチオラニル、1,2-ジチアニル、1,3-ジチアニル、1,4-ジチアニル、モルホリニル、1,2-オキサジナニル、1,3-オキサジナニル、チオモルホリニル、1,2-チアジナニル、1,3-チアジナニル、1,2-オキサチアニル、1,3-オキサチアニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニル、1,2,3-トリアゾリジニル、1,2,4-トリアゾリジニル、1,2,3-オキサジアゾリジニル、1,3,4-オキサジアゾリジニル、1,2,3-チアジアゾリジニル、1,3,4-チアジアゾリジニル、1,2,3-ジオキサゾリジニル、1,2,4-ジオキサゾリジニル、1,2,3-ジオキサチオラニル、1,2,4-ジオキサチオラニル基等が挙げられる。

[0077] 本明細書で使用する時、「C₁₋₃アルキルオキシ基」とは、前記C₁₋₃アルキル基が酸素原子を介して結合する基を意味する。具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

[0078] 本明細書で使用する時、「C₁₋₆アルキレン基」とは、2価の直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6の飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、メ

チレン基、エチレン基、トリメチレン基、イソプロピレン基、*n*-ブチレン基、イソブチレン基、*tert*-ブチレン基、*n*-ペンチレン基、2-メチルブチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基、*n*-ヘキシレン基などが挙げられる。

[0079] 本明細書で使用する時、「C₂₋₆アルケニレン基」とは、二重結合を1個有する、2価の、直鎖又は分岐鎖の炭素数2~6の不飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、ビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、4-メチル-3-ペンテニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基、などが挙げられる。

[0080] 式(1)、(2)、(3)中、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基としては、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基が好ましい。

[0081] 式(2)、(3)中、5~10員の芳香族含窒素ヘテロ環基としては、ピリジル基、キノリル基が好ましい。

[0082] 式(2)、(3)中、C₆₋₁₀アリール基としては、フェニル基が好ましい。

[0083] 式(2)、(3)中、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

[0084] 式(1)、(2)中、C₁₋₆アルキル基としては、メチル基が好ましい。

[0085] 式(1)中、C₁₋₃アルキル基としては、メチル基が好ましい。

[0086] 式(1)中、アミノC₁₋₆アルキル基としては、アミノブチル基、アミノヘキシル基が好ましい。

[0087] 式(1)中、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基としては、メチルアミノブチル基、メチルアミノヘキシル基が好ましい。

[0088] 式(1)中、ヒドロキシC₁₋₃アルキル基としては、ヒドロキシエチル基が好ましい。

- [0089] 式(1)、(2)、(3)中、 C_{1-3} アルキルオキシ基としては、メトキシ基が好ましい。
- [0090] 式(1)中、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基としては、tert-ブトキシカルボニル基が好ましい。
- [0091] 式(1)中、ベンジルオキシ C_{1-6} アルキル基としては、ベンジルオキシエチル基が好ましい。
- [0092] 式(1)中、ベンジルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル基としては、ベンジルオキシカルボニルペンチル基が好ましい。
- [0093] 式(1)中、 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル基としては、メチルカルバモイルペンチル基が好ましい。
- [0094] 式(1)中、 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、メチルカルバモイルエチルカルボニル基が好ましい。
- [0095] 式(3)中、 C_{3-8} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基が好ましい。
- [0096] 式(1)中、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル基としては、ベンジル基が好ましい。
- [0097] 式(1)中、 C_{1-3} アルキル基で置換されてもよい5又は6員の飽和ヘテロ環基としては、 C_{1-3} アルキル基で置換されてもよいピペラジニル基が好ましく、メチル基で置換されたピペラジニル基がより好ましい。
- [0098] 式(1)、(2)、(3)中、 C_{1-6} アルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基及びペンチレン基が好ましい。
- [0099] 式(2)中、 C_{2-6} アルケニレン基としては、ビニレン基及び1-プロペニレン基が好ましい。
- [0100] 式(1)中、環Aとしては、ピペラジニル基、ピペリジニル基及びモルホリニル基が好ましい。
- [0101] 環Aが有してもよい置換基としては、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-3} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ

シカルボニル基、ベンジルオキシC₁₋₆アルキル基、ベンジルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル基及びC₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル基が好ましく、メチル基、フェニル基、ヒドロキシエチル基、メチルカルバモイルエチルカルボニル基、メチルカルバモイルペンチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシカルボニルペンチル基及びベンジル基がより好ましい。

[0102] 式(2)中、環Bとしては、フェニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピリジル基及びキノリル基が好ましい。

[0103] 環Bが有してもよい置換基としては、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₃アルキル基及び式(3)で示される基が好ましく、メチル基、シクロプロピルメチル基及び式(3)で示される基がより好ましい。

[0104] 式(3)中、環Cとしては、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、及び、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基が好ましく、シクロプロピル基、フェニル基、ピペリジニル基及びピペラジニル基がより好ましい。

[0105] 環Cが有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₃アルキルオキシ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基がより好ましい。

[0106] 式(1)中、Yが結合を示すとき、Zは結合、C₁₋₆アルキレン基及び酸素原子が好ましく、結合、トリメチレン基及び酸素原子がより好ましい。

[0107] 式(1)中、Yがフェニレン基を示すとき、Zは結合及びN-R⁷(ここでR⁷は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)が好ましく、結合及びNH基がより好ましい。

[0108] 式(3)中、Tとしては、結合、C₁₋₆アルキレン基及びNHアルキレン基が好ましく、結合、メチレン基及びNHCH₂基がより好ましい。

[0109] 式(2)中、X、W、V及びUの組み合わせとしては、以下のものが好ましい。

X=結合、W=C₂₋₆アルケニレン基、V=C(O)NH、及びU=結合；

X=結合、W=C₁₋₆アルキレン基、V=C(O)NH、及びU=結合；

X = 結合、W = C₂₋₆アルケニレン基、V = NH、及びU = 結合；

X = 結合、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NH、及びU = 結合；

X = 酸素原子、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NH、及びU = 結合；

X = NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = C(O)NH基、及びU = 結合；

X = NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NH基、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個又は2個有するC₁₋₆アルキレン基、V = NH基、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個有するC₁₋₆アルキレン基、V = NHC(O)基、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個有するC₁₋₆アルキレン基、V = N(2-ニトロベンゼンスルホニル)基、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個有するC₁₋₆アルキレン基、V = 酸素原子、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個又は2個有するC₁₋₆アルキレン基、V = 結合、及びU = 結合；

X = NH基、W = オキシ基を1個又は2個有するC₁₋₆アルキレン基、V = NH基、及びU = C₁₋₆アルキレン基；

X = NH基、W = オキシ基を1個有するC₁₋₆アルキレン基、V = NMe基、及びU = 結合；

X = NMe、W = オキシ基を1個有するC₁₋₆アルキレン基、V = NH、及びU = 結合；

X = C(O)NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = 結合、及びU = 結合；

X = C(O)NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NHC(O)基、及びU = 結合；

X = C(O)NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = C(O)NH基、及びU = 結合；

X = NHC(O)基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = C(O)NH基、及びU = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = NHC(O) 基、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = NH 基、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = N(2-ニトロベンゼンスルホニル) 基、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = 酸素原子、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = 結合、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = NH 基、及び U = C₁₋₆ アルキレン基；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = NMe 基、及び U = 結合；

X = NHC(O) 基、W = C₁₋₆ アルキレン基、V = C(O)NH 基、及び U = C₁₋₆ アルキレン基；並びに

X = NHC(O) 基、W = オキソ基を 1 個有する C₁₋₆ アルキレン基、V = 結合、及び U = 結合。

[0110] 本発明のキノリン誘導体の具体例として、

N¹ - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N⁴ - (キノリン-6-イル) スクシニアミド、

N¹ - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N⁴ - [2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシニアミド、

N¹ - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N⁴ - (2-ピペリジノキノリン-6-イル) スクシニアミド、

N¹ - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N⁴ - (2-モルホリノキノリン-6-イル) スクシニアミド、

N¹ - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N⁴ - [2 - (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシニアミド、

N¹ - [1 - (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] - N⁴ - [4 -

メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-[1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

N¹-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミド、

4-[4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1-イル]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-4-オキソブタンアミド、

N-{3-[1-(ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

6-[1-(ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]ヘキサンアミド、

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}ヘキサン

アミド、

N-[3-([1, 4'-ビピペリジン]-1'-イル) プロピル]-4-
メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキ
サミド、

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド) エチル]-4-
メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボ
キサミド、

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルス
ルホンアミド]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イ
ル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-N-[4-メチル
-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトア
ミド、

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-{ [4-メチル-2-(
4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} アセトア
ミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N³-[4-メチル-2-(
4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-
ジアミン、

N¹, N³-ビス [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノ
リン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、

N-{3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-オキシ
プロピル}-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キ
ノリン-4-カルボキサミド、

2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]-N-(2-モ
ルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N-[3-([1, 4'-ビピペリジン]-1'-イル) プロピル]-2-
[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カル

ボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソ
プロピル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カル
ボキサミド、

2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- (2-モルホリノエチル)
キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2-
(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソ
プロピル} -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1
-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6,
7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
] キノリン-4-カルボキサミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル-2- [4-
(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル}
スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2, 4-ビス (4-
メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メトキシ-2-
(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド

、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- {4-メチル
-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6
-イル} アセトアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (4-メチル-2- {
[4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-
6-イル) スクシンアミド、

N¹ - [4 - ベンジル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - N⁴ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) スクシンアミド、
N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - {4 - メチル - 2 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] キノリン - 6 - イル} スクシンアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アセトアミド、

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] アセトアミド、

4 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド} - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド、

6 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド} - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチルヘキサンアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - N - [4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] - N - [

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]
]アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N-メチル-N-
[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]
]アセトアミド、

1-ベンジル-N-(3-{ [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-
1-イル)キノリン-6-イル] オキシ} プロピル) ピペリジン-4-アミ
ン、

N-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-
メチルキノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)
アミノ]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-
イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ]アセトアミ
ド、

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] キ
ノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ]
]アセトアミド、

N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)
キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ
]アセトアミド、

tert-ブチル 4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジ
ン-4-イル) アミノ]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-
1-カルボキシレート、

(E)-3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノ
リン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリルアミ
ド、

3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-
イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオンアミド、

N- (2- {4- [2- (ベンジルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル } -4-メチルキノリン-6-イル) -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

(E) -1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アリル} ピペリジン-4-アミン、

1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロピル} ピペリジン-4-アミン、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- (ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N-メチル-6- [4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサナムド、

ベンジル 6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノエート、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-2-カルボキサミド、

及び

N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-アミン

を挙げることができる。

[0111] 本発明の TLR 3、TLR 7 及び TLR 9 からなる群から選択される少なくとも 1 種の阻害剤の有効成分の具体例として、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (キノリン-6-イル) スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (2-ピペリジノキノリン-6-イル) スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (2-モルホリノキノリン-6-イル) スクシンアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [1- (2, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴

ー [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

4- [4- (ベンジルアミノ) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

1-ベンジル-N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

6- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ヘキサナミド、

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -6- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} ヘキサナミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

N- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド) エチル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトア

ミド、

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} アセトアミド、

ミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N³- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、

N¹, N³-ビス [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6,

7-ジメトキシ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]
]キノリン-4-カルボキサミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}
スクシニアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[2,4-ビス(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシニアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[4-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシニアミド
、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}
アセトアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(4-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}キノリン-6-イル)スクシニアミド、

N¹-[4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N⁴-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)スクシニアミド、

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-{4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]キノリン-6-イル}
スクシニアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6

ーイル] - 2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アセトアミド、

2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] アセトアミド、

4 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド } - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド、

6 - [4 - (6 - {2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド } - 4 - メチルキノリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチルヘキサナアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - N - [4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - N - メチル - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アセトアミド、

1 - ベンジル - N - (3 - { [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] オキシ } プロピル) ピペリジン - 4 - アミン、

N - {2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチルキノリン - 6 - イル} - 2 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] アセトアミド、

N - [4 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) キノリン - 6

ーイル] - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

N- {4-メチル-2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] キノリン-6-イル} - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

N-メチル-N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

tert-ブチル 4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート、

(E) - 3 - [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] - N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アクリルアミド、

3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] - N- (1-メチルピペリジン-4-イル) プロピオンアミド、

N- (2- {4- [2- (ベンジルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル} - 4-メチルキノリン-6-イル) - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド、

(E) - 1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アリル} ピペリジン-4-アミン、

1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロピル} ピペリジン-4-アミン、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 2- (ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -
 N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-
 -イル] アセトアミド、
 N-メチル-6- [4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジ
 ン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-
 1-イル] ヘキサナミド、
 ベンジル 6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル
) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-
 1-イル] ヘキサノエート、
 N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メチル-2- (4-
 4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシナミド、
 N¹- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-
 -イル] -N⁴- (2-モルホリノエチル) スクシナミド、
 N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソ
 プロピル} -4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キ
 ノリン-2-カルボキサミド、
 N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソ
 プロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
 アミノ} キノリン-2-カルボキサミド、
 及び
 N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリ
 ン-4-アミン
 を挙げることができる。

[0112] 本発明のキノリン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、本発明のキノリン誘導体のみならず、その医薬として許容される塩、それらの各種の水和物や溶媒和物、および結晶多形を有する物質、およびこれらの物質のプロドラッグとなる物質を包含している。

[0113] 本発明のキノリン誘導体において許容される塩としては、具体的には、無

機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）や有機酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との酸付加塩等が挙げられる。

[0114] 本発明のキノリン誘導体、及びその医薬として許容される塩の溶媒和物としては、水和物や各種の溶媒和物（例えば、エタノール等のアルコールとの溶媒和物等）が挙げられる。

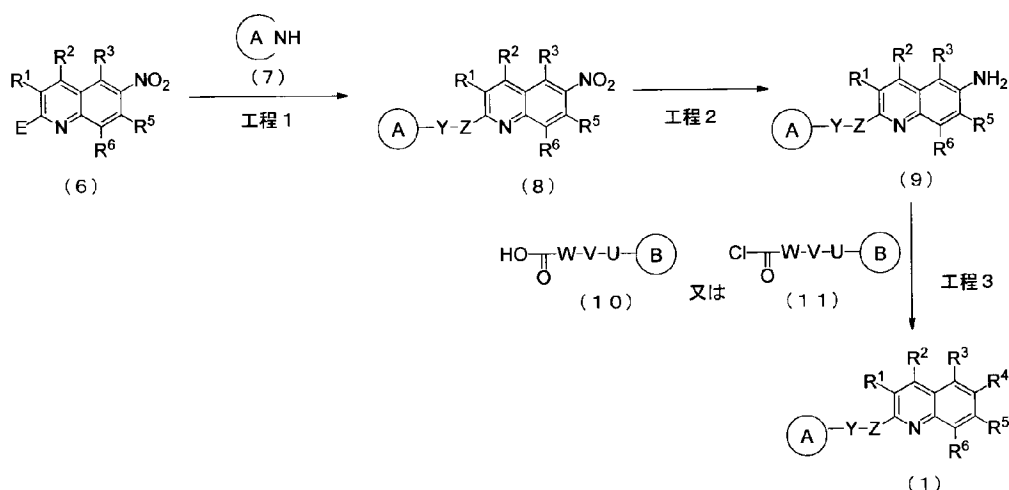
[0115] 本発明のキノリン誘導体は、公知の方法を組み合わせ製造することができる。キノリン誘導体の製造方法を下記反応工程図に示すが、製造法はこれに限定されるものではない。また、必要に応じて官能基を保護して各反応を行ってもよい。保護、脱保護条件としては一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。

[0116] 本発明のキノリン誘導体は、公知の方法を組み合わせ製造することができる。キノリン誘導体の製造方法を下記反応工程図に示すが、製造法はこれに限定されるものではない。

[0117] 一般式（1）中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式（2）を示し、XがNHC(O)基を示し、YおよびZが結合を示すとき、本発明化合物（1）はキノリン誘導体（6）から製造することができる。

[0118]

[化11]



[0119] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 W 、 V 、 U 、 A 、 B 、 Y 、及び Z は、前記定義と同じものを示し、 E はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0120] [工程 1] キノリン誘導体 (6) とアミン誘導体 (7) の反応により、キノリン誘導体 (8) を製造することができる。必要に応じて、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムを加え反応させてもよい。反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒； N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド系溶媒；ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は、室温～120℃、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、1時間～3日間、好ましくは3時間～24時間である。上記反応で用いるアミン誘導体 (7) は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0121] [工程 2] キノリン誘導体 (8) のニトロ基を、還元剤の存在下、溶媒中で

反応し、キノリン誘導体（９）を製造することができる。この還元反応は、（ａ）適当な不活性溶媒中、水素雰囲気下、接触水素還元触媒を用いてニトロ基を還元する接触水素付加、又は（ｂ）適当な不活性溶媒中、金属若しくは金属塩と酸又は金属若しくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物若しくはアンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いてニトロ基を還元する金属還元により行われる。（ａ）接触水素付加の場合、溶媒としては、例えば、水；酢酸等の有機酸溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を使用できる。としては、例えば、パラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、 $0.5\sim 48$ 時間、好ましくは $1\sim 24$ 時間である。（ｂ）金属還元の場合、鉄、硫酸鉄、鉛、スズ、塩化スズと塩酸、硫酸等の無機酸類との混合物、鉄若しくは亜鉛と酢酸等の有機酸類との混合物、又は鉄、硫酸鉄、亜鉛若しくはスズと水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水若しくは塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。溶媒としては、例えば、水；酢酸等の有機酸溶媒；メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、例えば、亜鉛と酢酸とを還元剤として用いる場合、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、 $1\text{分}\sim 12\text{時間}$ 、好ましくは $1\text{分}\sim 6\text{時間}$ である。

[0122] [工程３] キノリン誘導体（９）とカルボン酸誘導体（１０）の脱水縮合反応を、溶媒中塩基の存在下又は非存在下、縮合促進剤の存在下又は非存在下

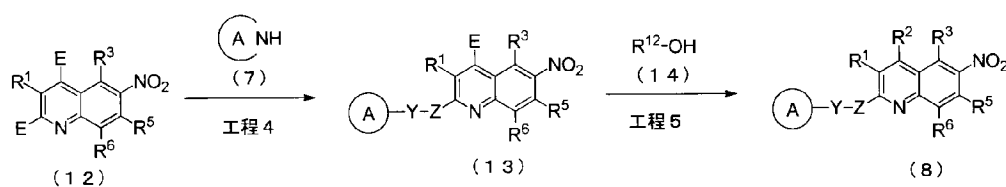
において縮合剤を用いて行うことで、本発明化合物（１）を製造することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類；水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン（DMAP）、コリジン、ルチジン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン（DBU）、１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノナー５－エン（DBN）、１，４－ジアザビシクロ〔２．２．２〕オクテン（DABCO）、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属等を使用することができる。縮合促進剤としては特に制限はないが、DMA P、HO A t、HO B t、HO D h b t、HO N B、HO P f p、HO P h t、HO S u等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、DCC、D I P C I、W S C I、W S C ・ H C I、DEPC、BOP、P y BOP、TBTU等を使用することができる。反応温度は、－２０～１００℃、好ましくは０～４０℃である。反応時間は、５分～１日、好ましくは１０分～１２時間である。

[0123] また、キノリン誘導体（９）とカルボン酸誘導体（１１）の縮合反応を、溶媒中塩基の存在下で行うことでも、本発明化合物（１）を製造することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素類；酢酸エチル、酢

酸イソプロピル等のエステル系溶媒；トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類；水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属等を使用することができる。反応温度は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、5分～1日、好ましくは10分～12時間である。

[0124] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^8 が C_{1-3} アルキルオキシ基を示し、 R^4 が式(2)を示し、YおよびZが結合を示すとき、キノリン誘導体(8)はキノリン誘導体(12)から製造することができる。

[0125] [化12]



[0126] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、A、Y、及びZは、前記定義と同じものを示し、Eは、それぞれ独立して、ハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示し、 R^{12} は C_{1-3} アルキル基を示す。]

[0127] [工程4] 脱離基を有するキノリン誘導体(12)とアミン誘導体(7)の反応により、キノリン誘導体(13)を製造することができる。前述の工程

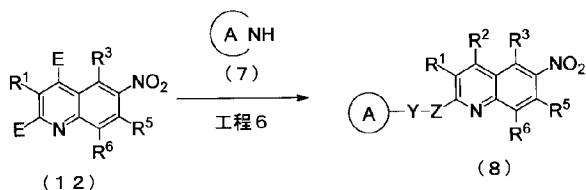
1と同様に行うことができる。

[0128] [工程5] キノリン誘導体(13)とアルコール誘導体(14)の反応により、キノリン誘導体(8)を製造することができる。必要に応じて、硫酸テトラブチルアンモニウムなどの4級アンモニウム塩を加え反応させてもよい。塩基としては特に制限は無いが、例えば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、コリジン、ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクテン(DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等のアルコラート類；水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基類であり、好ましくは水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドである。反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド系溶媒；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；水及びそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、室温～120℃、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、1時間～3日間、好ましくは3時間～24時間である。上記反応で用いるアルコール誘導体(14)は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0129] 一般式(1)中、R²がR⁸を示し、R⁸がC₁₋₃アルキル基で置換されてもよい5又は6員の飽和ヘテロ環基を示し、環Aが5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基を示し、R⁴が式(2)を示し、YおよびZが結合を示すとき、キノ

リン誘導体 (8) はキノリン誘導体 (12) から製造することができる。

[0130] [化13]

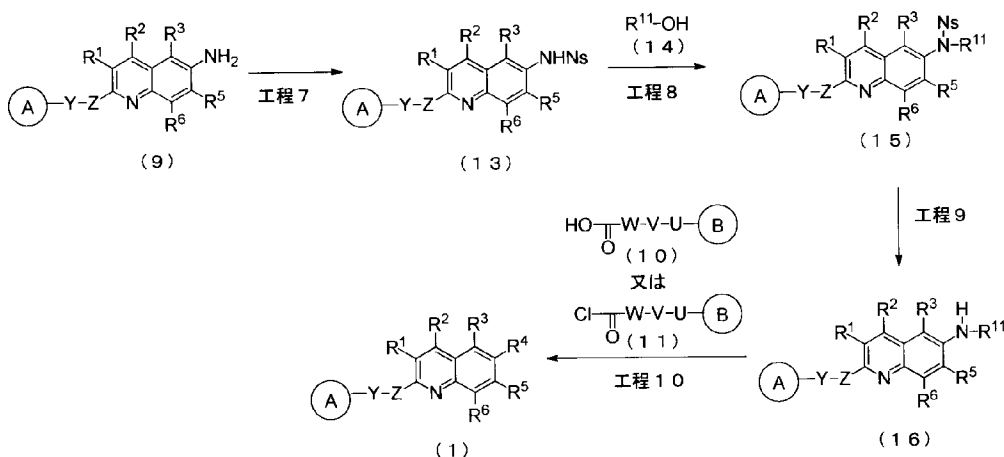


[0131] [式中、R¹、R³、R⁵、R⁶、Aは、前記定義と同じものを示し、Eは、それぞれ独立して、ハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0132] [工程6] キノリン誘導体 (12) とアミン誘導体 (7) の反応により、キノリン誘導体 (8) を製造することができる。前述の工程1と同様に行うことができる。

[0133] 一般式 (1) 中、R²がR⁸を示し、R⁴が式 (2) を示し、XがN-R¹¹を示し、R¹¹がC₁₋₆アルキル基を示し、XとWの結合がアミド結合であるとき、本発明化合物 (1) はキノリン誘導体 (9) から製造することができる。

[0134] [化14]



[0135] [式中、R¹、R³、R⁵、R⁶、R¹¹、A、B、Y、Z、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示す。]

[0136] [工程7] キノリン誘導体 (9) のアミノ基の2-ニトロベンゼンスルホニ

ル (Ns) 化反応によって、キノリン誘導体 (13) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0137] [工程 8] キノリン誘導体 (13) とアルコール誘導体 (14) との光延反応によって、キノリン誘導体 (15) を製造することができる。使用される試薬、塩基ならびに反応条件は、通常、光延反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されないが、例えば Swamy, K. C. K. et al., Chem. Rev. 2009, 109, 2551 等に記載されている方法を用いることができる。試薬としては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸試薬と PPh_3 の組合せ、又はシアノメチレントリメチルホスホランやシアノメチレントリブチルホスホランなどのシアノメチレンホスホラン試薬等を用いることができる。本工程で用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等が挙げられる。本工程における反応温度は、使用する原料、溶媒によって異なるが、通常、 $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ であり、反応時間は、通常、10 分～1 日間、好ましくは 10 分～6 時間である。上記反応で用いるアルコール誘導体 (14) は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

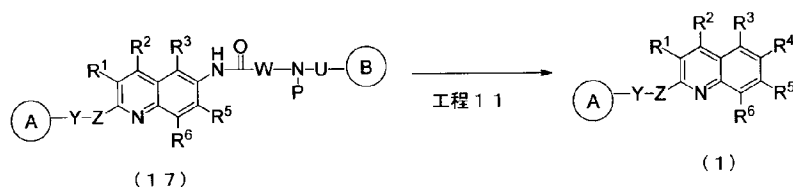
[0138] [工程 9] キノリン誘導体 (15) の Ns 基の脱保護反応によって、キノリン誘導体 (16) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0139] [工程 10] キノリン誘導体 (16) と、カルボン酸誘導体 (10) の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体 (11) の縮合反応によって、本発明化

物(1)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0140] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、XがNHC(O)基を示し、ZがN- R^7 基を示し、VがN- R^{11} 基を示し、 R^7 及び R^{11} が水素原子を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(17)から製造することができる。

[0141] [化15]



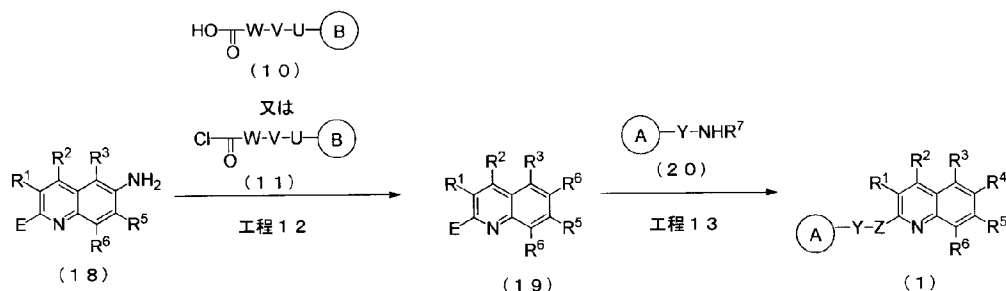
[0142] [式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, B, Y, Z, W$ 、及び U は、前記定義と同じものを示し、 P は保護基を示す。]

[0143] [工程 1 1] キノリン誘導体(17)の脱保護反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0144] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、XがNHC(O)基を示し、ZがN- R^7 基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(18)から製造することができる。

[0145]

[化16]



[0146] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、B、Y、Z、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0147] [工程 1 2] キノリン誘導体 (18) と、カルボン酸誘導体 (10) の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体 (11) の縮合反応によって、キノリン誘導体 (19) を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

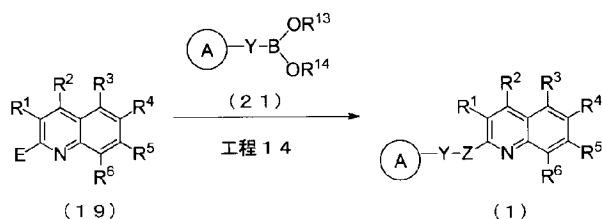
[0148] [工程 1 3] キノリン誘導体 (19) とアミン誘導体 (20) のアミノカップリング反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。金属触媒、配位子、塩基ならびに反応条件は、通常アミノ化反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されないが、例えば A. R. Muci, S. L. Buchwald, Top. Curr. Chem., 219, 131-209, (2002) 等に記載されている方法を用いることができる。溶媒中又は無溶媒にて、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアミノ化反応の手法を適用することもできる。その際には、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては特に制限は無いが、例えば、酢酸パラジウム (II)、パラジウム (0) ジベンジリデンアセトン、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)

、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等のパラジウム錯体類；ヨウ化第一銅、臭化第一銅、青酸第一銅等の一価銅試薬類を単独として用いてもよいが、（2-ビフェニル）ジ-*tert*-ブチルホスフィン、（2-ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1,3-ビス（フェニルホスホノ）プロパン、2,2'-ビス（ジフェニルホスファニル）-1,1'-ビナフチル、2-（ジシクロヘキシルホスホノ）ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N,N-ジメチルアミノ）ビフェニル、テトラメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、グリシン、N,N-ジメチルグリシン、N-メチルグリシン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；水を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、0～200℃が好ましく、より好ましくは100℃～150℃である。反応時間は、1分～5日間が好ましく、より好ましくは30分間～6時間である。

[0149] 一般式（1）中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式（2）を示し、Zが結合を示すとき、本発明化合物（1）はキノリン誘導体（19）から製造することがで

きる。

[0150] [化17]



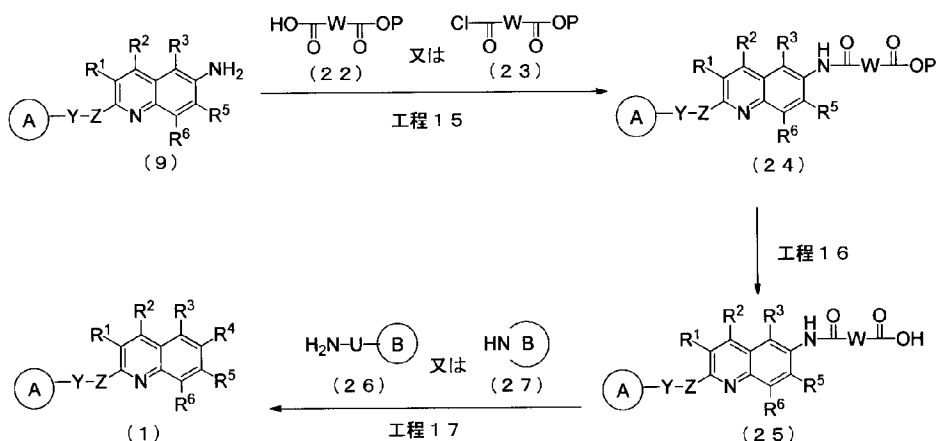
[0151] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、Y、及びZは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示し、R¹³、R¹⁴は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し、R¹³とR¹⁴が一緒になって環を形成してもよい。]

[0152] [工程 1 4] キノリン誘導体 (19) とボラン化合物 (21) との鈴木-宮浦カップリング反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。使用される金属触媒、塩基ならびに反応条件は、通常、鈴木-宮浦カップリング反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されないが、例えば N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, (1995) 等に記載されている方法を用いることができる。使用される金属触媒としては特に制限は無いが、例えば、酢酸パラジウム (II)、パラジウム (0) ジベンジリデンアセトン、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム錯体であり、好ましくは、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) である。塩基としては特に制限は無いが、例えば、水酸化リチウ

ム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトシカリウム等であり、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸セシウムである。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。好ましくはテトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、N，N-ジメチルホルムアミド、水、及びそれらの混合溶媒である。反応温度は、0～200℃、好ましくは60℃～150℃である。反応時間は、1時間～48時間、好ましくは30分間～20時間である。上記反応で用いるボラン化合物(21)は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0153] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、XがNHC(O)基を示し、VがC(O)NH基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(9)から製造することができる。

[0154] [化18]



[0155] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、Y、Z、W、及びUは、

前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示す。]

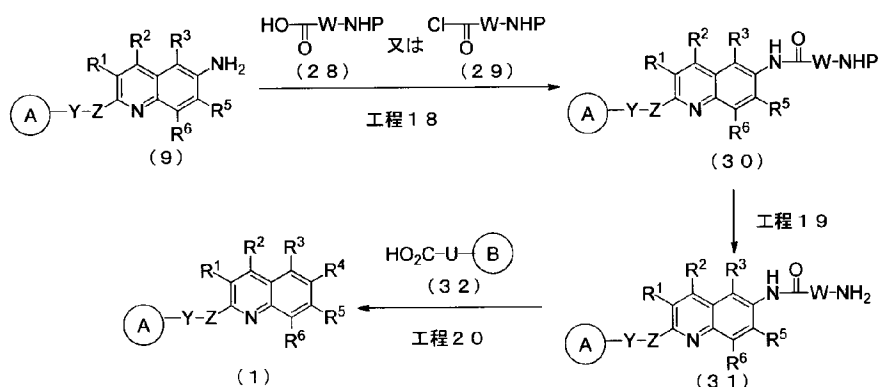
[0156] [工程15] キノリン誘導体(9)と、カルボン酸誘導体(22)の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体(23)の縮合反応によって、キノリン誘導体(24)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0157] [工程16] キノリン誘導体(24)の脱保護反応によって、キノリン誘導体(25)を製造することができる。脱保護反応は、一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0158] [工程17] キノリン誘導体(25)と、アミン誘導体(26)又はアミン誘導体(27)の脱水縮合反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0159] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、XがNHC(O)基を示し、VがNHC(O)基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(9)から製造することができる。

[0160] [化19]



[0161] [式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, B, Y, Z, W$ 、及びUは、前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示す。]

[0162] [工程18] キノリン誘導体(9)と、カルボン酸誘導体(28)の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体(29)の縮合反応によって、キノリン誘導

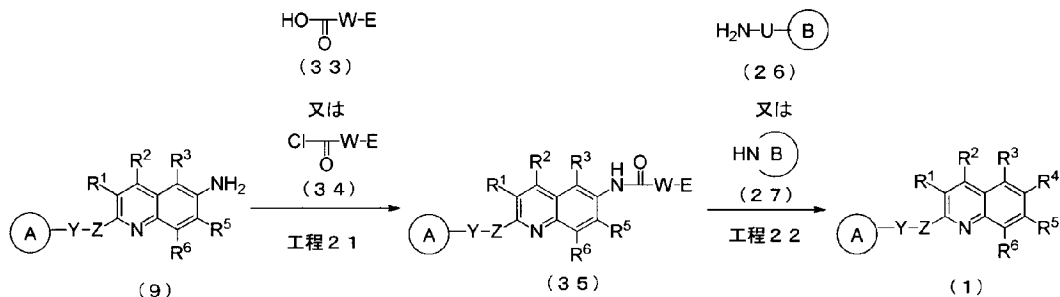
体(30)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0163] [工程19] キノリン誘導体(30)の脱保護反応によって、キノリン誘導体(31)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0164] [工程20] キノリン誘導体(31)と、カルボン酸誘導体(32)の脱水縮合反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0165] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、XがNHCO(オ)基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(9)から製造することができる。

[0166] [化20]



[0167] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、Y、Z、及びWは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0168] [工程21] キノリン誘導体(9)と、カルボン酸誘導体(33)の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体(34)の縮合反応によって、キノリン誘導体(35)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

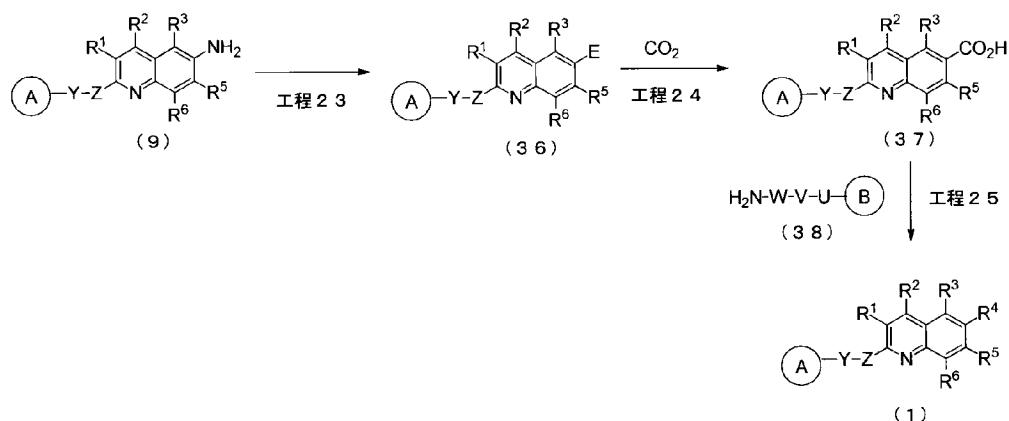
[0169] [工程22] キノリン誘導体(35)と、アミン誘導体(26)又はアミン

誘導体（２７）のアルキル化反応によって、本発明化合物（１）を製造することができる。アルキル化は、溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば、*N*，*N*－ジメチルホルムアミド、*N*－メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては、特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*tert*－ブトキシナトリウム、*tert*－ブトキシカリウム、*n*－ブチルリチウム、*sec*－ブチルリチウム、*tert*－ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は、－１０～２００℃、反応条件によって異なるが好ましくは０℃～１２０℃である。反応時間は、１時間～７２時間、反応条件によって異なるが好ましくは１時間～３６時間である。上記反応で用いるアミン誘導体（２４）は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0170] 一般式（１）中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式（２）を示し、 X が $C(O)NH$ 基を示すとき、本発明化合物（１）はキノリン誘導体（９）から製造することができる。

[0171]

[化21]



[0172] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、 W 、 V 、及び U は、前記定義と同じものを示し、 E はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0173] [工程 2 3] キノリン誘導体 (9) の Sandmeyer 反応によって、キノリン誘導体 (36) を製造することができる (Chem. Rev., 40, 251-277, 1947)。ジアゾ化は、酸性条件下、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸アミルなどを作用させることで行うことができる。酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸などを用いることができる。得られたジアゾニウム塩にハロゲン化剤を作用させることでキノリン誘導体 (36) を得ることができる。ハロゲン化剤として、塩化銅、臭化銅、ヨウ化カリウム、ヨウ素などを用いることができる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば良く、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒や水等を単独又は組み合わせて使用することができる。好ましくは水である。反応温度は、一般に $-10 \sim 100^\circ C$ 、好ましくは $0 \sim 40^\circ C$ である。反応時間は、5分～1日、好ましくは1時間～12時間である。

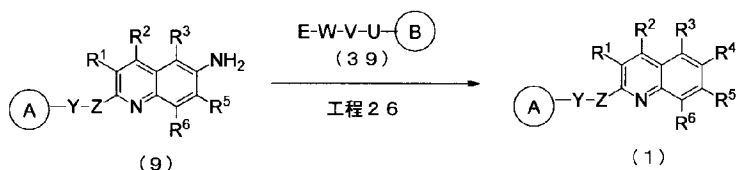
[0174] [工程 2 4] キノリン誘導体 (36) をリチオ化し、その後二酸化炭素と反応させることで、カルボン酸誘導体 (37) を製造することができる。リチ

オ化試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジドなどを用いることができる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒を単独又は組み合わせて使用することができる。好ましくはテトラヒドロフランである。反応温度は、 $-100\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、1時間～48時間、好ましくは30分間～20時間である。

[0175] [工程25] キノリン誘導体(37)と、アミン誘導体(38)の脱水縮合反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0176] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、Xが $N-R^{11}$ 基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(9)から製造することができる。

[0177] [化22]



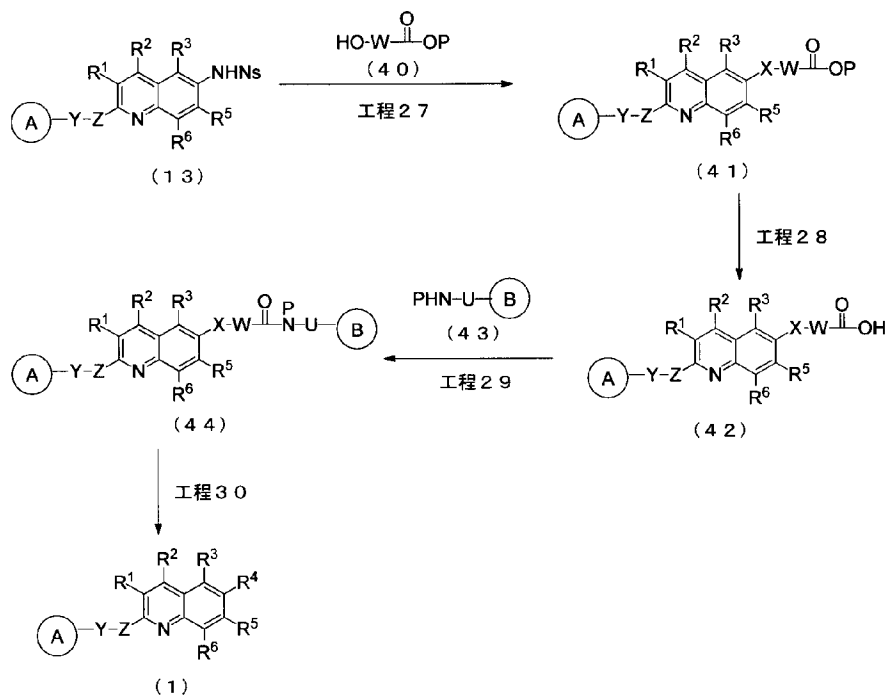
[0178] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、Y、Z、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0179] [工程26] キノリン誘導体(9)とアルキル誘導体(39)のアルキル化反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。前述の工程22と同様に行うことができる。

[0180] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、Xが $N-R^{11}$ 基を示し、Vが $C(O)NH$ 基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導

体(13)から製造することができる。

[0181] [化23]



[0182] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、 X 、 W 、及び U は、前記定義と同じものを示し、 P は、それぞれ独立して、保護基を示す。

]

[0183] [工程 27] キノリン誘導体(13)と、カルボン酸誘導体(40)の光延反応によって、キノリン誘導体(41)を製造することができる。前述の工程 8 と同様に行うことができる。

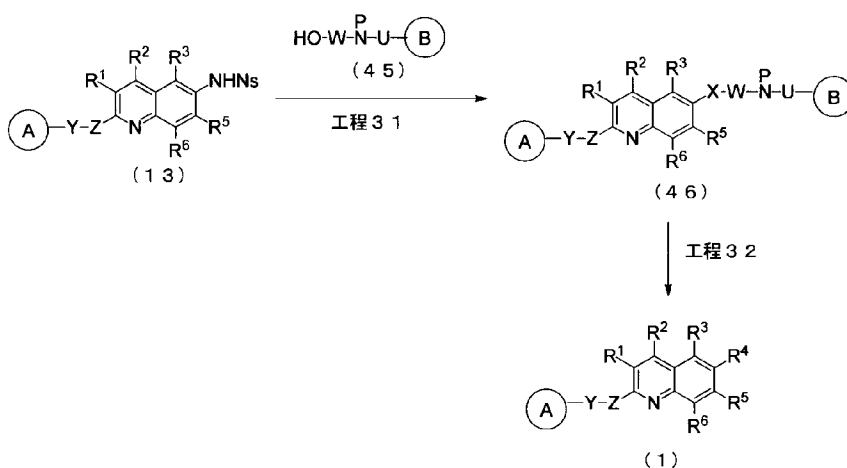
[0184] [工程 28] キノリン誘導体(41)の保護基の脱保護反応によって、キノリン誘導体(42)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0185] [工程 29] キノリン誘導体(42)と、アミン誘導体(43)の脱水縮合反応によって、キノリン誘導体(44)を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

[0186] [工程30] キノリン誘導体(44)の保護基の脱保護反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0187] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、X及びVが同一又は異なってN- R^{11} 基を示し、Uが結合を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(13)から製造することができる。

[0188] [化24]



[0189] [式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, B, Y, Z, X, W$ 、及びUは、前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示す。]

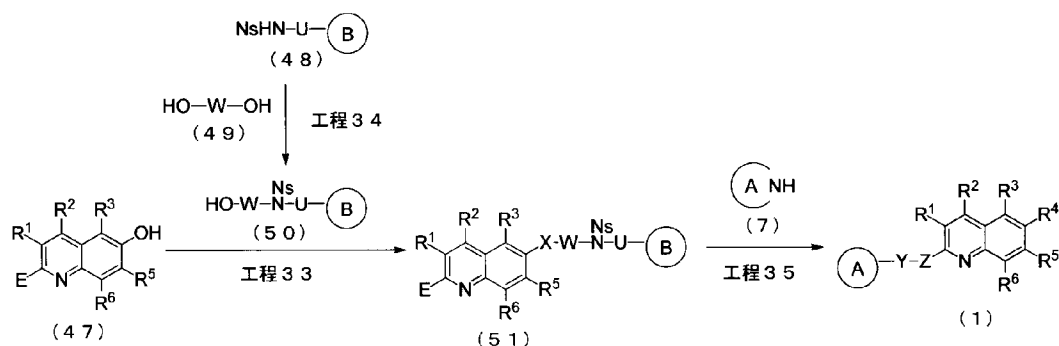
[0190] [工程31] キノリン誘導体(13)と、アルコール誘導体(45)の光延反応によって、キノリン誘導体(46)を製造することができる。前述の工程8と同様に行うことができる。

[0191] [工程32] キノリン誘導体(46)の脱保護反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0192] 一般式(1)中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式(2)を示し、Y及びZが結合を示し、Xが酸素原子を示し、VがN- R^{11} 基を示し、Uが結合を示すとき

、本発明化合物（１）はキノリン誘導体（４７）から製造することができる。

[0193] [化25]



[0194] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、Y、Z、X、W、及びUは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0195] [工程33] キノリン誘導体（４７）と、アルコール誘導体（５０）の光延反応によって、キノリン誘導体（５１）を製造することができる。前述の工程8と同様に行うことができる。

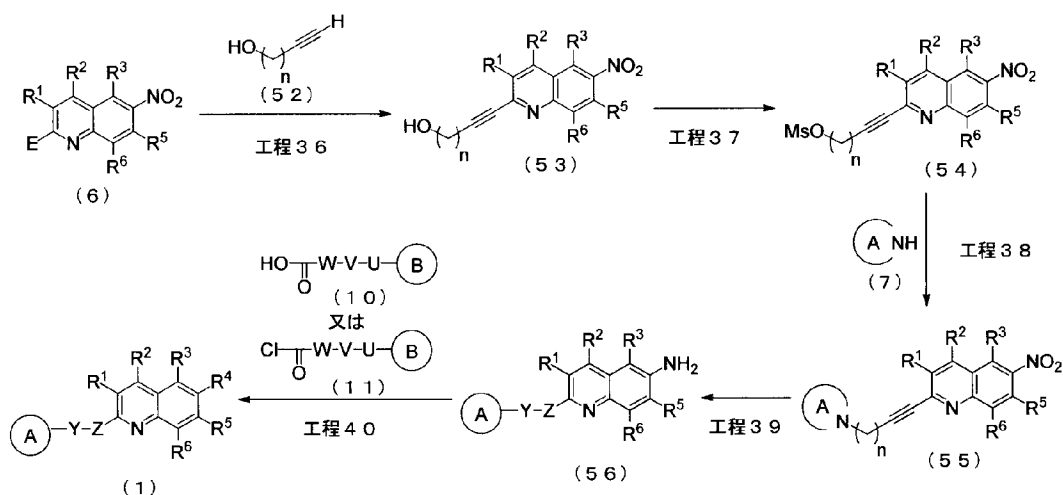
[0196] [工程34] アミン誘導体（４８）と、アルコール誘導体（４９）の光延反応によって、アルコール誘導体（５０）を製造することができる。前述の工程8と同様に行うことができる。

[0197] [工程35] キノリン誘導体（５１）とアミン誘導体（７）の反応によって、本発明化合物（１）を製造することができる。前述の工程1と同様に行うことができる。

[0198] 一般式（１）中、R²がR⁸を示し、R⁴が式（２）を示し、XがNHC（O）基を示し、Yが結合を示し、ZがC₁₋₆アルキレン基を示すとき、本発明化合物（１）はキノリン誘導体（６）から製造することができる。

[0199]

[化26]



[0200] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、Y、Z、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示し、nは1～4の整数を示す。]

[0201] [工程36] キノリン誘導体(6)と、アルキン誘導体(52)の菌頭反応によって、キノリン誘導体(53)を製造することができる。パラジウム触媒、銅触媒、塩基ならびに反応条件は、通常の菌頭反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されないが、例えばHeravi, Majid M.; Sadjadi, So deh, Tetrahedron, 65(37), 7761-7775, (2009)等に記載されている方法を用いることができる。パラジウム触媒としては特に制限は無いが、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド、酢酸パラジウム(II)、パラジウム(0)ジベンジリデンアセトン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。銅触媒としては特に制限はないが、ヨウ化銅(I)が好ましい。塩基としては特に制限は無いが、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、コリジン、ルチジン、

1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナー 5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクテン (DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基類を用いることができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；水を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、0～120℃が好ましく、より好ましくは0℃～60℃である。反応時間は、1分～3日間が好ましく、より好ましくは1時間～24時間である。上記反応で用いるアルキン誘導体 (52) は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0202] [工程37] キノリン誘導体 (53) の水酸基のメタンスルホニル (Ms) 化反応によって、キノリン誘導体 (54) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0203] [工程38] キノリン誘導体 (54) と、アミン誘導体 (7) のアルキル化反応によって、キノリン誘導体 (55) を製造することができる。前述の工程22と同様に行うことができる。

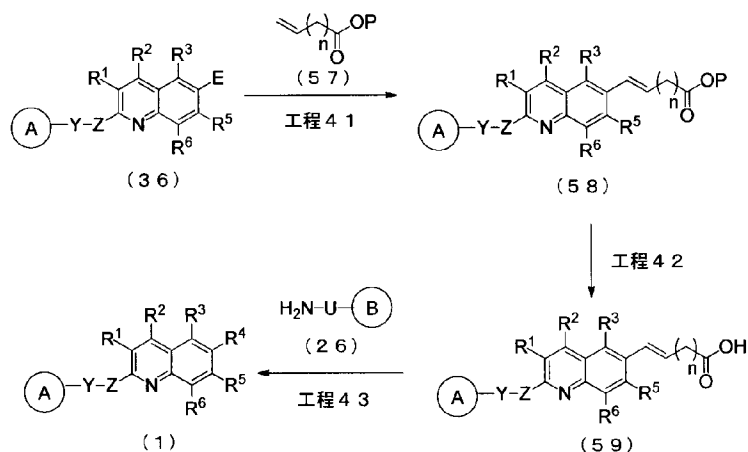
[0204] [工程39] キノリン誘導体 (55) の還元反応によって、キノリン誘導体 (56) を製造することができる。前述の工程2と同様に行うことができる。

[0205] [工程40] キノリン誘導体 (56) と、カルボン酸誘導体 (10) の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体 (11) の縮合反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0206] 一般式 (1) 中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式 (2) を示し、X が結合を示し

、WがC₂₋₆アルケニレン基を示し、VがC(O)NH基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン誘導体(36)から製造することができる。

[0207] [化27]



[0208] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、Y、Z、及びUは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示し、nは0～4の整数を示す。]

[0209] [工程4-1] キノリン誘導体(36)と、アルケン誘導体(57)のHec k反応によって、キノリン誘導体(58)を製造することができる。パラジウム触媒、配位子、塩基ならびに反応条件は、通常のHec k化反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されないが、例えばMcCartney, Dennis ; Guiry, Patrick J. Chemical Society Reviews, 40(10), 5122-5150, (2011)等に記載されている方法を用いることができる。マイクロウェーブ照射を行ってもよい。パラジウム触媒としては特に制限は無いが、例えば、酢酸パラジウム(II)、パラジウム(0)ジベンジリデンアセトン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては特に

制限は無いが、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、コリジン、ルチジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクテン (DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基類を用いることができる。配位子としては特に制限はないが、トリ-*o*-トリルホスフィン、(2-ビフェニル) ジ-*tert*-ブチルホスフィン、(2-ビフェニル) ジシクロヘキシルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 3-ビス (フェニルホスホノ) プロパン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスファニル) -1, 1'-ビナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスホノ) ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ) ビフェニル、テトラメチルエチレンジアミン、*N,N'*-ジメチルエチレンジアミン、グリシン、*N,N*-ジメチルグリシン、*N*-メチルグリシン等の配位子を用いることができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；水を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、0~200℃が好ましく、より好ましくは100℃~150℃である。反応時間は、1分~5日間が好ましく、より好ましくは30分間~6時間である。上記反応で用いるアルケン誘導体 (57) は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

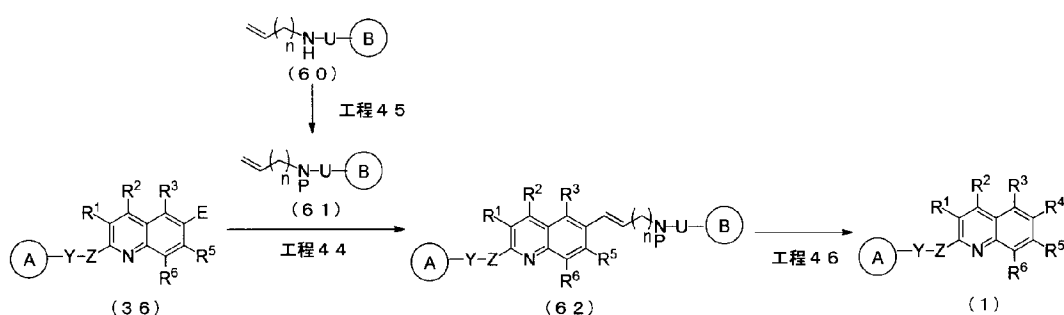
[0210] [工程42] キノリン誘導体 (58) の脱保護反応によって、キノリン誘導体 (59) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0211] [工程43] キノリン誘導体 (59) と、アミン誘導体 (26) の脱水縮合反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。前述の工程3

と同様に行うことができる。

[0212] 一般式 (1) 中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式 (2) を示し、 X が結合を示し、 W が C_{2-6} アルケニレン基を示し、 V が $N-R^{11}$ 基を示し、 U が結合を示すとき、本発明化合物 (1) はキノリン誘導体 (36) から製造することができる。

[0213] [化28]



[0214] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、及び U は、前記定義と同じものを示し、 E はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示し、 P は保護基を示し、 n は0～4の整数を示す。]

[0215] [工程44] キノリン誘導体 (36) と、アルケン誘導体 (61) のH e c k反応によって、キノリン誘導体 (62) を製造することができる。前述の工程41と同様に行うことができる。

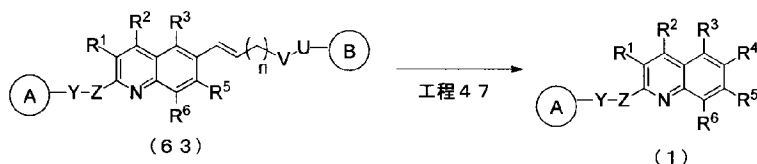
[0216] [工程45] アルケン誘導体 (60) の保護反応によって、アルケン誘導体 (61) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0217] [工程46] キノリン誘導体 (62) の保護基の脱保護反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0218] 一般式 (1) 中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式 (2) を示し、 X が結合を示し

、WがC₁₋₆アルキレン基を示すとき、本発明化合物（１）はキノリン誘導体（６３）から製造することができる。

[0219] [化29]



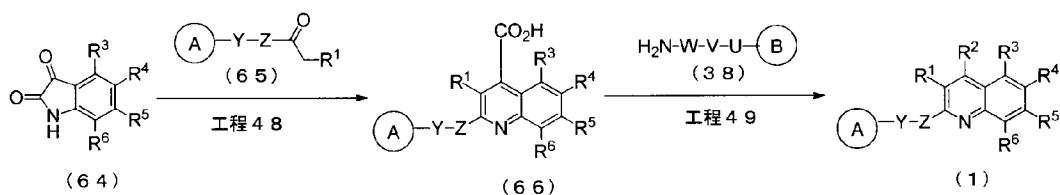
[0220] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、Y、Z、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、nは0～4の整数を示す。]

[0221] [工程47] キノリン誘導体（６３）の接触水素還元反応によって、本発明化合物（１）を製造することができる。溶媒としては、例えば、水；酢酸等の有機酸溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を使用できる。触媒としては、例えば、パラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素、白金炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、-20～150℃、好ましくは0～100℃である。反応時間は、0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

[0222] 一般式（１）中、R⁴がR⁸を示し、R²が式（２）を示し、XがC（O）NH基を示すとき、本発明化合物（１）はイサチン誘導体（６４）から製造することができる。

[0223]

[化30]



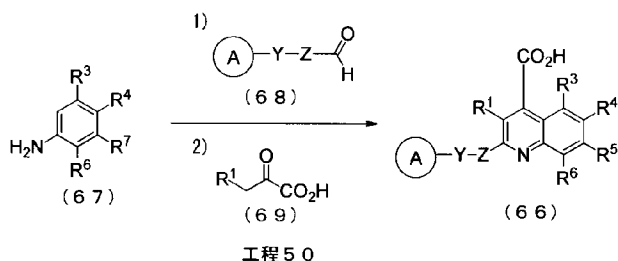
[0224] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、Y、Z、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示す。]

[0225] [工程 4 8] イサチン誘導体 (6 4) とケトン誘導体 (6 5) の反応によって、キノリン誘導体 (6 6) を製造することができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属等を使用することができる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類等；トルエン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、通常、 $-10 \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $60^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ であり、反応時間は、通常、10分～3日間、好ましくは12時間～24時間である。上記反応で用いるイサチン誘導体 (6 4)、ケトン誘導体 (6 5) は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0226] [工程 4 9] キノリン誘導体 (6 6) と、アミン誘導体 (3 8) の脱水縮合反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

[0227] 一般式(1)中、 R^4 が R^8 を示し、 R^2 が式(2)を示し、XがC(O)NH基を示すとき、化合物(67)は以下の方法によっても製造することができる。

[0228] [化31]



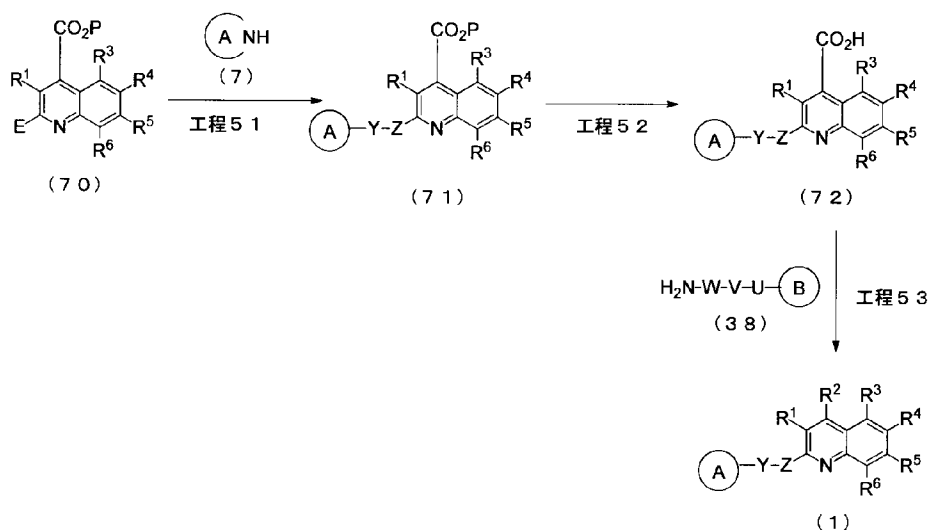
[0229] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、Y、及びZは、前記定義と同じものを示す。]

[0230] [工程50] アニリン誘導体(67)とアルデヒド誘導体(68)および α -ケトカルボン酸誘導体(69)との反応によって、キノリン誘導体(66)を製造することができる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類等；トルエン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、通常、 $-10 \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は、通常、10分～1日間、好ましくは10分間～6時間である。上記反応で用いるアニリン誘導体(67)、アルデヒド誘導体(68)および α -ケトカルボン酸誘導体(69)は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0231] 一般式(1)中、 R^4 が R^8 を示し、 R^2 が式(2)を示し、YおよびZが結合を示し、XがC(O)NH基を示すとき、本発明化合物(1)はキノリン

誘導体 (70) から製造することができる。

[0232] [化32]



[0233] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、 W 、 V 、及び U は、前記定義と同じものを示し、 E はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0234] [工程 5 1] キノリン誘導体 (70) と、アミン誘導体 (7) の反応によって、キノリン誘導体 (71) を製造することができる。前述の工程 1 と同様に行うことができる。

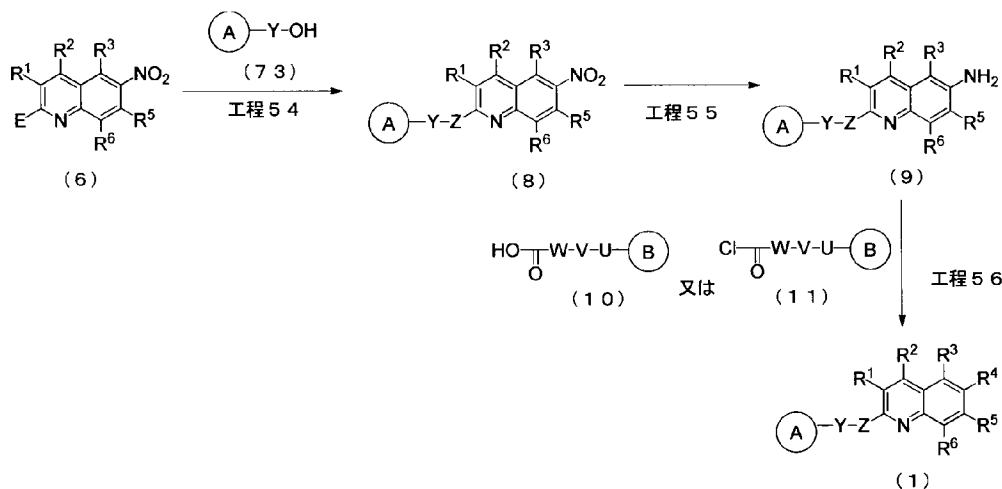
[0235] [工程 5 2] キノリン誘導体 (71) の保護基の脱保護反応によって、キノリン誘導体 (72) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0236] [工程 5 3] キノリン誘導体 (72) と、アミン誘導体 (38) の脱水縮合反応によって、本発明化合物 (1) を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

[0237] 一般式 (1) 中、 R^2 が R^8 を示し、 R^4 が式 (2) を示し、 X が NHC(O) 基を示し、 Z が酸素原子を示すとき、本発明化合物 (1) はキノリン誘導

体(6)から製造することができる。

[0238] [化33]



[0239] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、W、V、U、Y及びZは、前記定義と同じものを示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

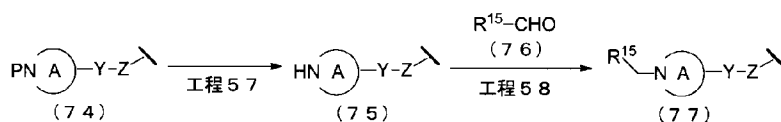
[0240] [工程 5 4] キノリン誘導体(6)と、アルコール誘導体(73)の反応によって、キノリン誘導体(8)を製造することができる。前述の工程 1 と同様に行うことができる。

[0241] [工程 5 5] キノリン誘導体(8)の還元反応によって、キノリン誘導体(9)を製造することができる。前述の工程 2 と同様に行うことができる。

[0242] [工程 5 6] キノリン誘導体(9)と、カルボン酸誘導体(10)の脱水縮合反応、又はカルボン酸誘導体(11)の縮合反応によって、本発明化合物(1)を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

[0243] 必要に応じて環Aの変換を以下のように行っても良い。

[0244] [化34]

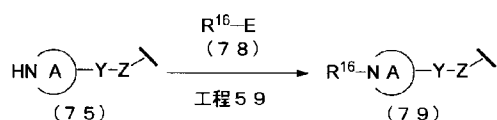


- [0245] [式中、Y、Z、Aは、前記定義と同じものを示し、R¹⁵は水素又はC₁₋₅アルキル基を示し、Pは保護基を示す。]
- [0246] [工程57] アミン保護体(74)の保護基の脱保護反応によって、アミン誘導体(75)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。
- [0247] [工程58] アミン誘導体(75)とアルデヒド誘導体(76)の還元的アルキル化によって、アミン誘導体(77)を製造することができる。還元的アルキル化反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。その際、Dean-Stark装置等を用いて脱水操作を行っても良い。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては特に制限はないが、例えば、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素系試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス(2-メトキシエトキシ)水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元の水素源としては、例えば、水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができ

る。上記反応で用いるアルデヒド誘導体（76）は、市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造できるが、これに限定されるものではない。

[0248] 必要に応じて環Aの変換を以下のように行っても良い。

[0249] [化35]

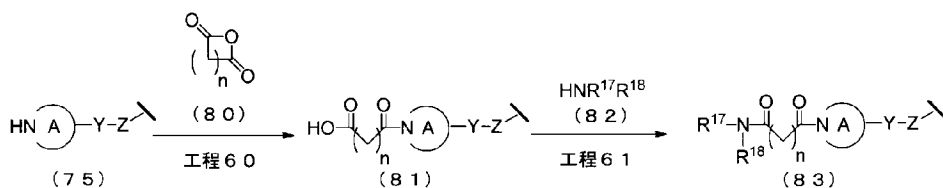


[0250] [式中、Y、Z、Aは、前記定義と同じものを示し、R¹⁶はC₁₋₆アルキル基を示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0251] [工程59] 環A誘導体（75）とアルキルハライド誘導体（78）とのアルキル化反応によって環A誘導体（79）を製造することができる。前述の工程22と同様に行うことができる。

[0252] 必要に応じて環Aの変換を以下のように行っても良い。

[0253] [化36]



[0254] [式中、Y、Z、Aは、前記定義と同じものを示し、R¹⁷、R¹⁸はC₁₋₃アルキル基を示し、nは1～6の整数を示す。]

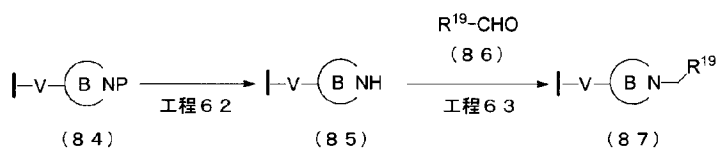
[0255] [工程60] 環A誘導体（75）と酸無水物（80）との反応によってカルボン酸誘導体（81）を製造することができる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類等；N，N-ジメチルホルムアミド、

N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応温度は、通常、0℃～120℃、好ましくは40℃～100℃であり、反応時間は、通常、10分～3日間、好ましくは12時間～24時間である。

[0256] [工程61] カルボン酸誘導体(81)と、アミン誘導体(82)の脱水縮合反応によって、環A誘導体(83)を製造することができる。前述の工程3と同様に行うことができる。

[0257] 必要に応じて環Bの変換を以下のように行っても良い。

[0258] [化37]



[0259] [式中、B及びVは、前記定義と同じものを示し、R¹⁹は水素、C₁₋₅アルキル基、又は前記定義と同じ環Cを示し、Pは保護基を示す。]

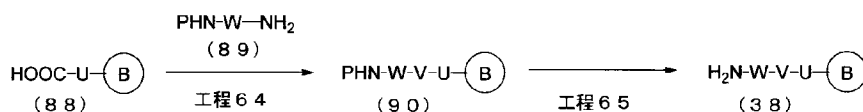
[0260] [工程62] 環B誘導体(84)の脱保護反応によって、アミン誘導体(85)を製造することができる。一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0261] [工程63] アミン誘導体(85)とアルデヒド誘導体(86)との還元的アルキル化反応によって環B誘導体(87)を製造することができる。前述の工程58と同様に行うことができる。

[0262] 上記製造方法で用いるアミン誘導体(38)は市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造でき、VがNHCO(O)基を示し、Uが結合を示すとき、例えば以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0263]

[化38]



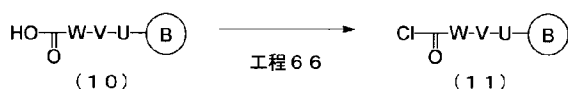
[0264] [式中、B、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示す。]

[0265] [工程 6 4] カルボン酸誘導体 (88) と、アミン誘導体 (89) の脱水縮合反応によって、アミド誘導体 (90) を製造することができる。前述の工程 3 と同様に行うことができる。

[0266] [工程 6 5] アミン誘導体 (90) の保護基の脱保護反応によって、アミン誘導体 (38) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0267] 上記製造方法で用いるカルボン酸誘導体 (11) は市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法により製造することが可能である。

[0268] [化39]



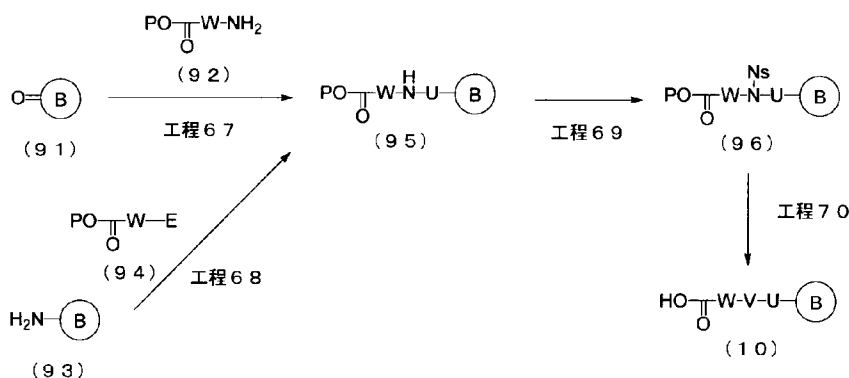
[0269] [式中、B、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示す。]

[0270] [工程 6 6] カルボン酸誘導体 (10) の酸クロライド化反応によって、カルボン酸誘導体 (11) を製造することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素類；トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリ

ドン等のアミド類等を単独又は組み合わせて使用することができる。試薬としては特に制限はないが、二塩化オキザリル、オキシ塩化リン、塩化チオニル等を使用することができる。必要であれば触媒として、DMF等を使用することができる。反応温度は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、5分～1日、好ましくは10分～12時間である。

[0271] 上記製造方法で用いるカルボン酸誘導体(10)は市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造でき、VがN-R¹¹を示し、R¹¹が2-ニトロスルホニル基を示し、Uが結合を示すとき、例えば以下の方法により製造することが可能である。

[0272] [化40]



[0273] [式中、B、W、V、及びUは、前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示し、Eはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を示す。]

[0274] [工程67] ケトン誘導体(91)とアミン誘導体(92)の還元的アルキル化反応によって、アミン誘導体(95)を製造することができる。前述の工程58と同様に行うことができる。

[0275] [工程68] アミン誘導体(93)とカルボン酸誘導体(94)のアルキル化反応によって、アミン誘導体(95)を製造することができる。前述の工程22と同様に行うことができる。

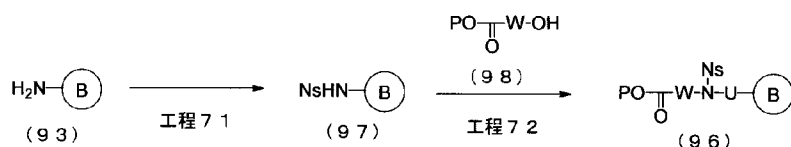
[0276] [工程69] アミン誘導体(95)のアミノ基の2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)化反応によって、アミン誘導体(96)を製造することができ

る。前述の工程 7 と同様に行うことができる。

[0277] [工程 7 0] アミン誘導体 (9 6) の保護基の脱保護反応によって、カルボン酸誘導体 (1 0) を製造することができる。一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

[0278] 上記カルボン酸誘導体 (9 6) は市販の入手可能なものをそのまま使用するか、又は、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法によっても製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0279] [化 41]



[0280] [式中、B、W、及びUは、前記定義と同じものを示し、Pは保護基を示す。]

[0281] [工程 7 1] アミン誘導体 (9 3) の 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 化反応によって、アミン誘導体 (9 7) を製造することができる。前述の工程 7 と同様に行うことができる。

[0282] [工程 7 2] アミン誘導体 (9 7) とアルコール誘導体 (9 8) との光延反応によって、カルボン酸誘導体 (9 6) を製造することができる。前述の工程 8 と同様に行うことができる。

[0283] 上記一般式における置換基等は必要に応じ一般に用いられる方法 (Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考に、酸化、還元、アルキル化、アミド化、エステル化、加水分解、還元的アミノ化等により適宜変換させることにより、目的物が得られる。また、保護基を用いる場合には、保護基としては特に制限はないが、一般に用いられる方法 (Protective Groups in

Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) 等により導入できるものを適宜使用できるが、これに限定されるものではない。

[0284] 前記の各反応で得られた中間体および目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

[0285] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。例えば、ラセミ混合物は、例えば、酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法、又は、光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0286] 本発明のTLR3、7及び／又は9阻害剤、並びに自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症の予防及び／又は治療剤は、一般式(1)で表されるキノリン誘導体、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するものであって、医薬組成物として使用することができる。その場合、本発明の化合物を単独で用いてもよいが、通常は医薬として許容される担体、および／又は希釈剤を配合して使用される。

[0287] 投与経路は、特に限定されないが、治療目的に応じて適宜選択することができる。例えば、経口剤、注射剤、坐剤、吸入剤等のいずれでもよい。これらの投与形態に適した医薬組成物は、公知の製剤方法を利用することによって製造できる。

[0288] 経口用固形製剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に医薬として許容される賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色

剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法を利用して、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。添加剤は、当該分野で一般的に使用されているものでよい。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられる。結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。矯味剤としては、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0289] 経口用液体製剤を調製する場合は、一般式（１）で表される化合物に、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法を利用して内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。矯味剤としては上記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム等が、安定化剤としては、例えば、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

[0290] 注射剤を調製する場合は、一般式（１）で表される化合物に pH 調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法を利用して皮下、筋肉および静脈内注射剤を製造することができる。pH 調製剤および緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA（エデト酸ナトリウム）、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が挙

げられる。

[0291] 坐剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に公知の坐剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等、更に必要に応じて界面活性剤(例えば、ツイーン(登録商標))等を加えた後、常法を利用して製造することができる。

[0292] 上記以外に、常法を利用して適宜好ましい製剤とすることもできる。

[0293] 本発明の一般式(1)で表されるキノリン誘導体の投与量は年齢、体重、症状、投与形態および投与回数等によって異なるが、通常は成人に対して一般式(1)で表わされる化合物として1日あたり0.1mg~1000mg、好ましくは1mg~1000mg、より好ましくは1mg~500mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

[0294] 次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

t: トリプレット (triplet)

q: クアルテット (quartet)

m: マルチプレット (multiplet)

brs: ブロードシングレット (broad singlet)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl₃: 重クロロホルム

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

CD₃OD: 重メタノール

¹H-NMR: プロトン核磁気共鳴

WSC·HCl: 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミ

ド塩酸塩

HOBT · H₂O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物

Ms : メタンスルホン

Ns : 2-ニトロベンゼンスルホン

TBDPS : tert-ブチルジフェニルシリル

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

PLC : 分取用薄層クロマトグラフィー

DEAD : ジエチルアゾジカルボキシレート

TBAF : テトラブチルアンモニウムトリフロリド

TFA : トリフルオロ酢酸

Boc : tert-ブトキシカルボニル

BINAP : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

PyBOP : ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム

quant. : 定量的

[0295] 実施例 1

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(キノリン-6-イル)スクシンアミドの製造

4-オキソ-4-(キノリン-6-イルアミノ)酪酸(70 mg, 0.27 mmol)、1-ベンジルピペリジン-4-アミン(77 mg, 0.41 mmol)、WSC · HCl(78 mg, 0.41 mmol)、HOBT · H₂O(62 mg, 0.41 mmol)を塩化メチレン(3 mL)に溶解し、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物(99 mg, 88%)を褐色アモルファスとして得た。

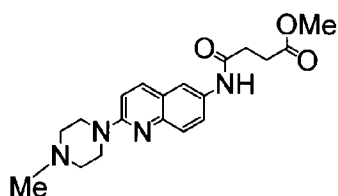
[0296] 実施例 2

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミドの製造

工程 1

メチル 4 - { [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アミノ} - 4 - オキソブタノエートの製造

[0297] [化42]



[0298] 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - アミン (289 mg, 1.19 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン (181 mg, 1.79 mmol) を加えた。氷浴にて、メチル 4 - クロロ - 4 - オキソブタノエート (215 mg, 1.43 mmol) を加えた。室温に戻して 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (387 mg, crude) を黄褐色固体として得た。

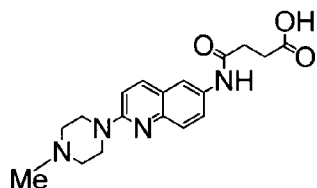
[0299] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2.37 (3H, s), 2.52-2.59 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.69-3.78 (7H, m), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.08 (1H, s).

[0300] 工程 2

4 - { [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アミノ} - 4 - オキソ酪酸の製造

[0301]

[化43]



[0302] メチル 4- { [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソブタノエート (387 mg, crude) のメタノール (3 mL) 溶液に、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した。氷冷下で、4 N塩酸-酢酸エチル溶液を用いて、中性にし、減圧濃縮をし、表題化合物 (811 mg, crude) を黄褐色固体として得た。

[0303] 工程 3

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造

4- { [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-ベンジルピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率15%) を褐色固体として得た。

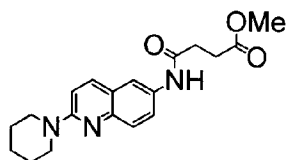
[0304] 実施例 3

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (2-ピペリジノキノリン-6-イル) スクシンアミドの製造

工程 1

メチル 4-オキソ-4- { [2- (ピペリジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} ブタノエートの製造

[0305] [化44]



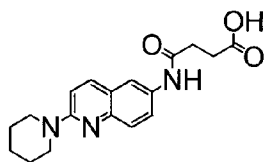
[0306] 2-（ピペリジン-1-イル）キノリン-6-アミンとメチル 4-クロロ-4-オキソブタノエートを用いて、実施例2の工程1と同様にして、表題化合物（91%）を黄褐色固体として得た。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.72 (6H, m), 2.70 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.67-3.73 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

[0308] 工程2

4-オキソ-4- { [2-（ピペリジン-1-イル）キノリン-6-イル] アミノ} 酪酸の製造

[0309] [化45]



[0310] メチル 4-オキソ-4- { [2-（ピペリジン-1-イル）キノリン-6-イル] アミノ} ブタノエートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物（crude）を黄褐色固体として得た。

[0311] 工程3

N^1 -（1-ベンジルピペリジン-4-イル）- N^4 -（2-ピペリジノキノリン-6-イル）スクシンアミドの製造

4-オキソ-4- { [2-（ピペリジン-1-イル）キノリン-6-イル] アミノ} 酪酸と1-ベンジルピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物（2工程収率49%）を黄褐色固体として得た。

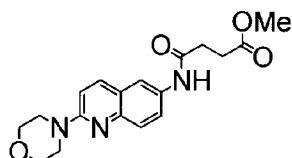
[0312] 実施例4

N^1 -（1-ベンジルピペリジン-4-イル）- N^4 -（2-モルホリノキノリン-6-イル）スクシンアミドの製造

工程 1

メチル 4-[(2-モルホリノキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ
ソブタノエートの製造

[0313] [化46]



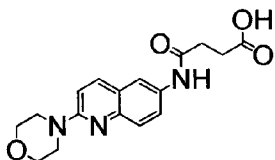
[0314] 2-モルホリノキノリン-6-アミンとメチル 4-クロロ-4-オキソ
ブタノエートを用いて、実施例2の工程1と同様にして、表題化合物 (91%)
を黄褐色固体として得た。

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.68-2.75 (2H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 3.69 (4
H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.96 (1H,
d, $J = 9.3$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz), 7.63 (1H, brs), 7.66
(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.11 (1H, s).

[0316] 工程 2

4-[(2-モルホリノキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ酪酸の
製造

[0317] [化47]



[0318] メチル 4-[(2-モルホリノキノリン-6-イル)アミノ]-4-オ
キシソブタノエートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物 (c
rude) を黄褐色固体として得た。

[0319] 工程 3

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - (2 - モルホリノキノリン - 6 - イル) スクシンアミドの製造

4 - [(2 - モルホリノキノリン - 6 - イル) アミノ] - 4 - オキソ酪酸と1 - ベンジルピペリジン - 4 - アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率84%) を黄褐色固体として得た。

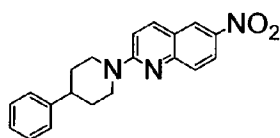
[0320] 実施例5

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - [2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミドの製造

[0321] 工程1

6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) キノリンの製造

[0322] [化48]



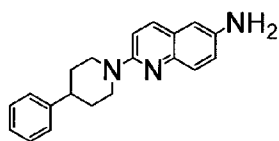
[0323] 2 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (300 mg, 1.44 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、4 - フェニルピペリジン (697 mg, 4.32 mmol) を加えた。80℃に昇温し、4時間攪拌した。室温に戻し、エタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) を用いて精製し、表題化合物 (450 mg, 94%) を黄色固体として得た。

[0324] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.88 (1H, tt, J = 12.1, 3.7 Hz), 3.13 (2H, dt, J = 13.1, 2.0 Hz), 4.79-4.90 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20-7.36 (5H, m), 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0325] 工程2

2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン-6-アミンの製造

[0326] [化49]



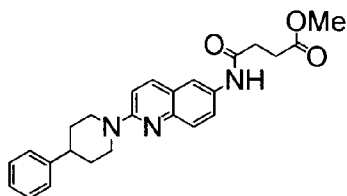
6-ニトロ-2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン (386 mg) のTHF (6 mL) 溶液に、10%Pd-C (200 mg) を加えた。系中を水素で置換し、室温で一晩攪拌した。系中をAr置換し、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (383 mg, crude) を緑色固体として得た。

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.76-1.89 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.77 (1H, tt, $J = 12.1, 3.5$ Hz), 2.95-3.06 (2H, m), 3.68 (2H, brs), 4.56-4.65 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.18-7.35 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

[0328] 工程3

メチル 4-オキソ-4- { [2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} ブタノエートの製造

[0329] [化50]



2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) キノリン-6-アミンとメチル 4-クロロ-4-オキソブタノエートを用いて、実施例2の工程1と同様にして、表題化合物 (quant.) を黄褐色固体として得た。

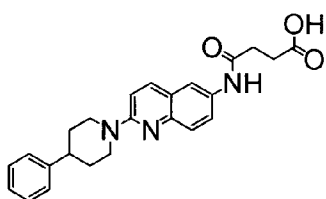
[0330] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.87 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.68-2.

85 (5H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.17-7.29 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.08 (1H, s).

[0331] 工程 4

4-オキソ-4-{[2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}酪酸の製造

[0332] [化51]



メチル 4-オキソ-4-{[2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}ブタノエートを用いて、実施例 2 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (crude) を黄褐色固体として得た。

[0333] 工程 5

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミドの製造

4-オキソ-4-{[2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}酪酸と 1-ベンジルピペリジン-4-アミンを用いて、実施例 1 と同様にして、表題化合物 (2 工程収率 63%) を黄褐色固体として得た。

[0334] 実施例 6

N¹-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミドの製造

4-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン

ー6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-(2-クロロベンジル) ピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(26%)を黄色固体として得た。

[0335] 実施例7

N¹-[1-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造

4-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(27%)を黄色固体として得た。

[0336] 実施例8

N¹-[1-(4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造

4-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-(4-クロロベンジル) ピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(6%)を黄色固体として得た。

[0337] 実施例9

N¹-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造

4-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(9%)を黄色固体として得た。

[0338] 実施例10

N¹ - [1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N⁴ - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミドの製造

4 - { [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アミノ } - 4 - オキソ酪酸と 1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - アミンを用いて、実施例 1 と同様にして、表題化合物 (24%) を黄色固体として得た。

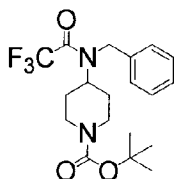
[0339] 実施例 1 1

4 - [4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 4 - オキソブタンアミドの製造

工程 1

t e r t - ブチル 4 - (N - ベンジル - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

[0340] [化52]



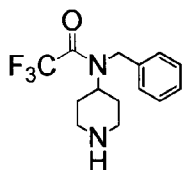
[0341] t e r t - ブチル 4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.90 g, 10 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、氷冷下で、ピリジン (1.58 g, 20 mmol)、トリフルオロ酢酸無水物 (3.15 g, 15 mmol) を加えた。同温度で、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (3.77 g, crude) を黄色油状物として得た。

[0342] 工程 2

N - ベンジル - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (ピペリジン - 4 - イル) ア

セトアミドの製造

[0343] [化53]

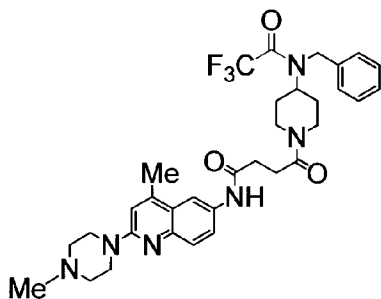


[0344] tert-ブチル 4- (N-ベンジル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート (3.77 g, crude, 理論量15 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、4N HCl/EtOAc (20 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。減圧濃縮をし、炭酸水ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (2.20 g, crude) を黄色油状物として得た。

[0345] 工程3

4- [4- (N-ベンジル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミドの製造

[0346] [化54]



[0347] 4- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ } -4-オキソ酪酸とN-ベンジル-2,2,2-トリフルオロ-N- (ピペリジン-4-イル) アセトアミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (crude) を黄色アモルファスとして得た。

[0348] 工程 4

4- [4- (ベンジルアミノ) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミドの製造

4- [4- (N-ベンジル-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミド (82 mg, 0.13 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2M炭酸カリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温にて8時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) を用いて精製し、表題化合物 (46 mg, 4工程収率46%) を黄色固体として得た。

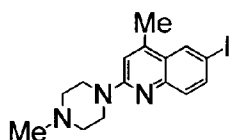
[0349] 実施例 1 2

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミドの製造

工程 1

6-ヨード-4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリンの製造

[0350] [化55]



[0351] 4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-アミン (100 mg, 0.39 mmol) の水 (2 mL) 溶液に、氷冷下、硫酸 (200 μ L) 、亜硝酸ナトリウム (35 mg, 0.51 mmol) を加え、同温度で30分攪拌した。ヨウ

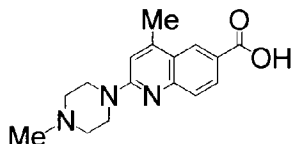
化カリウム(388 mg, 2.34 mmol)を加え、さらに10分間攪拌した。反応液に、水と8M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 95 : 5→90 : 10）を用いて精製し、表題化合物(48 mg, 33%)を褐色固体として得た。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.57–2.65 (4H, m), 3.79–3.87 (4H, m), 6.81 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0353] 工程 2

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸の製造

[0354] [化56]



[0355] 6-ヨード-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン(100 mg, 0.27 mmol)のTHF(4 mL)溶液に、 -78°C で、 n -ブチルリチウム(ヘキサン溶液、500 μL , 0.32 mmol)を滴下した。同温度で30分攪拌し、反応液をドライアイスの上に滴下した。滴下終了後室温に戻し、2時間攪拌した。反応液に、水を加え、8M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性として、クロロホルムで不純物を抽出した。水層を6N HCl 水溶液で中性に戻し、減圧濃縮し、表題化合物(32 mg, crude)を褐色アモルファスとして得た。

[0356] 工程 3

N-{3-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸と3-アミノ-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピオンアミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(43%)を黄色アモルファスとして得た。

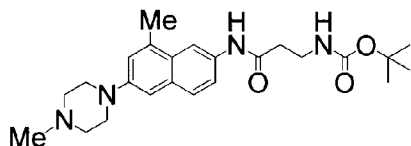
[0357] 実施例13

1-ベンジル-N-(3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミドの製造

工程1

tert-ブチル (3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-3-オキソプロピル)カーバメートの製造

[0358] [化57]



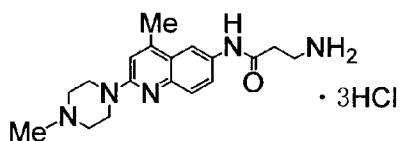
[0359] 4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピオン酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(72%)を黄色アモルファスとして得た。

[0360] 工程2

3-アミノ-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]プロピオンアミド 三塩酸塩の製造

[0361]

[化58]



[0362] tert-ブチル (3- { [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] アミノ } -3-オキソプロピル) カーバメート (308 mg, 0.72 mmol) のメタノール (13 mL) 懸濁溶液に、4N HCl/EtOAc (6.5 mL) を加え、室温にて5時間攪拌した。減圧濃縮をし、表題化合物 (308 mg, crude) を黄色固体として得た。

[0363] 工程 3

1-ベンジル-N-(3- { [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] アミノ } -3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボキサミドの製造

3-アミノ-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] プロピオンアミド 三塩酸塩と1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率87%) を黄色固体として得た。

[0364] 実施例 1 4

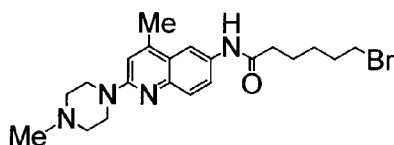
6-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] ヘキサンアミドの製造

[0365] 工程 1

6-ブロモ-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] ヘキサンアミドの製造

[0366]

[化59]



[0367] 4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-アミンと6-ブロモヘキサン酸クロライドを用いて、実施例2の工程1と同様にして、表題化合物（58%）を褐色アモルファスとして得た。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.58 (2H, m), 1.74-1.96 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.58-2.64 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.73-3.78 (4H, m), 6.83 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (1H, brs), 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

[0369] 工程2

6-〔（1-ベンジルピペリジン-4-イル）アミノ〕-N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕ヘキサンアミドの製造

6-ブロモ-N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕ヘキサンアミド（100 mg, 231 μmol ）のDMF（1.5 mL）溶液に、炭酸カリウム（63.7 mg, 461 μmol ）、1-ベンジルピペリジン-4-アミン（88 mg, 461 μmol ）、ヨウ化カリウム（77 mg, 461 μmol ）を加え、60℃で2時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC（クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=90：10）を用いて精製し、表題化合物（98 mg, 78%）を褐色固体として得た。

[0370] 実施例15

N-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-6-〔4-メチル-2-（

4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}ヘキサ
ンアミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-ア
ミンとN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ブロモヘキサ
ンアミドを用いて、実施例14の工程2と同様にして、表題化合物(32%)を褐色
アモルファスとして得た。

[0371] 実施例16

N-[3-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)プロピル]-4-
メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボキ
サミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カ
ルボン酸と3-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)プロパン-1
-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(52%)を黄色油状物
として得た。

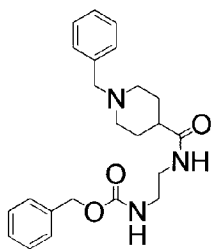
[0372] 実施例17

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド)エチル]-4-
メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボ
キサミドの製造

[0373] 工程1

ベンジル [2-(1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド)エチル
]カーバメートの製造

[0374] [化60]

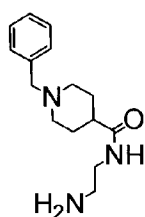


[0375] 1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸とベンジル (2-アミノエチル) カーバメートを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (crude) を黄色固体として得た。

[0376] 工程2

N-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドの製造

[0377] [化61]



[0378] ベンジル [2-(1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド)エチル] カーバメート (395 mg) のTHF (6 mL) 溶液に、10%Pd-C (100 mg) を加えた。系中を水素で置換し、室温で一晩攪拌した。系中をAr置換し、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (300 mg, crude) を黄色固体として得た。

[0379] 工程3

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド)エチル]-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸とN-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (3工程収率25%) を黄色固体として得た。

[0380] 実施例18

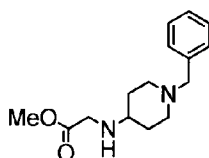
2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)

ル) キノリン-6-イル] アセトアミドの製造

工程 1

メチル 2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセテートの製造

[0381] [化62]



[0382] 4-アミノ-N-ベンジルピペリジン (50 g, 263 mmol) のアセトニトリル (500 mL) / DMF (200 mL) 溶液に、炭酸カリウム (27.2 g, 197 mmol) を加えた。ブromo酢酸メチル (20.1 g, 131 mmol) を加え、60℃で5時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : アンモニア飽和メタノール = 97 : 3 → 90 : 10、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (34.7 g, crude, 理論量34.4 g) を淡黄色油状物として得た。

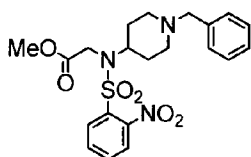
[0383] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36-1.50 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.72 (3H, s), 7.21-7.32 (5H, m).

[0384] 工程 2

メチル 2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセテートの製造

[0385]

[化63]



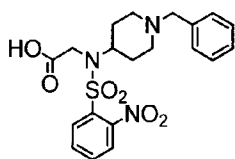
[0386] メチル 2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセテート (34.7 g, crude、理論量34.4 g、131 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、トリエチルアミン (26.5 g, 262 mmol) を加えた。氷冷下で、2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド (40.6 g, 183 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1→1：9、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (54.2 g, 2工程収率92.5%) を青緑色油状物として得た。

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.74 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.74-3.86 (1H, m), 4.13 (2H, s), 7.20-7.32 (5H, m), 7.60-7.72 (3H, m), 8.14-8.20 (1H, m).

[0388] 工程3

2-[(N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]酢酸の製造

[0389] [化64]



[0390] メチル 2-[(N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセテート (54.2 g, 121 mmol) のメタノール (7

00 mL) 溶液に、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (60.5 mL, 242 mmol) を加えた。室温で4時間攪拌した。氷冷下で、4 N塩酸-酢酸エチル溶液を用いて、中性にし、減圧濃縮をした。クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。表題化合物 (4 8.2 g, crude) を黄褐色アモルファスとして得た。

[0391] 工程 4

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミドの製造

4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-アミンと2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] 酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (5 6%) を黄色固体として得た。

[0392] 実施例 19

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミドの製造

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド (120 mg, 0.18 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (37 mg, 0.27 mmol) 、チオフェノール (30 mg, 0.27 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アンモニウム飽和メタノール = 100 : 3 → 10 : 1) を用いて精製し、表題化合物 (72 mg, 82%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0393] 実施例 20

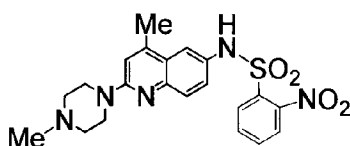
N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ } アセトア

ミドの製造

工程 1

N- [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0394] [化65]



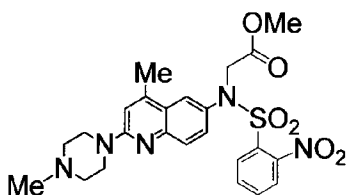
[0395] 4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンを用いて、実施例18の工程2と同様にして、表題化合物(78%)を黄色アモルファスとして得た。

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.50-2.55 (7H, m), 3.70-3.78 (4H, m), 6.83 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.47 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz),

[0397] 工程2

メチル 2- {N- [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-ニトロフェニルスルホンアミド} アセテートの製造

[0398] [化66]



[0399] N- [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-

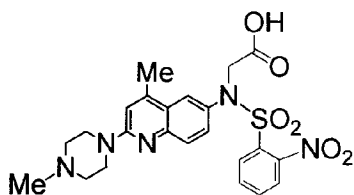
6-イル] - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド (400 mg, 0.91 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、2-ヒドロキシ酢酸メチル (122 mg, 1.36 mmol)、DEAD (2.2 M トルエン溶液, 0.62 mL, 1.36 mmol)、トリフェニルホスフィン (357 mg, 1.36 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 → 82 : 18) を用いて精製し、表題化合物 (86%) を黄色アモルファスとして得た。

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51-2.56 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.4, 2.2$ Hz), 7.52-7.68 (4H, m), 7.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0401] 工程3

2- {N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロフェニルスルホンアミド} 酢酸の製造

[0402] [化67]

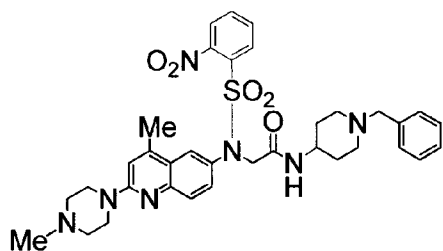


[0403] メチル 2- {N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロフェニルスルホンアミド} アセテートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物 (crude) を褐色アモルファスとして得た。

[0404] 工程4

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- {N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロフェニルスルホンアミド} アセトアミドの製造

[0405] [化68]



[0406] 2 - {N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - ニトロフェニルスルホンアミド} 酢酸と 1 - ベンジルピペリジン - 4 - アミンを用いて、実施例 1 と同様にして、表題化合物 (2 工程収率 41%) を黄色アモルファスとして得た。

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.57 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.50-2.56 (4H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.72-3.84 (5H, m), 4.51 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.22-7.34 (6H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.63-7.70 (3H, m).

[0408] 工程 5

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - { [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アミノ } アセトアミドの製造

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - {N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - ニトロフェニルスルホンアミド} アセトアミドを用いて、実施例 19 と同様にして、表題化合物 (58%) を黄色アモルファスとして得た。

[0409] 実施例 21

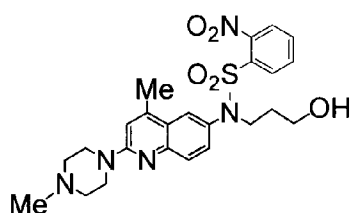
N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^3 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] プロパン - 1, 3

ージアミンの製造

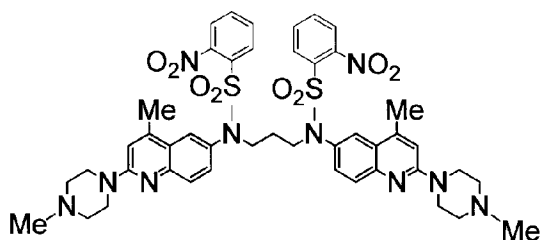
工程 1

N－（3－ヒドロキシプロピル）－N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジーン－1－イル）キノリン－6－イル〕－2－ニトロベンゼンスルホンアミド、及びN，N'－（プロパン－1，3－ジイル）ビス〔N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジーン－1－イル）キノリン－6－イル〕－2－ニトロベンゼンスルホンアミド〕の製造

[0410] [化69]



[0411] [化70]



[0412] N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジーン－1－イル）キノリン－6－イル〕－2－ニトロベンゼンスルホンアミドと1，3－プロパンジオールを用いて、実施例20の工程2と同様にして、N－（3－ヒドロキシプロピル）－N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジーン－1－イル）キノリン－6－イル〕－2－ニトロベンゼンスルホンアミド（75%）を黄色アモルファスとして、N，N'－（プロパン－1，3－ジイル）ビス〔N－〔4－メチル－2－（4－メチルピペラジーン－1－イル）キノリン－6－イル〕－2－ニトロベンゼンスルホンアミド〕（25%）を黄色アモルファスとして得た

。

[0413] N- (3-ヒドロキシプロピル) -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (2H, tt, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52-2.57 (4H, m), 3.74-3.80 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.35-7.47 (2H, m), 7.56-7.67 (4H, m).

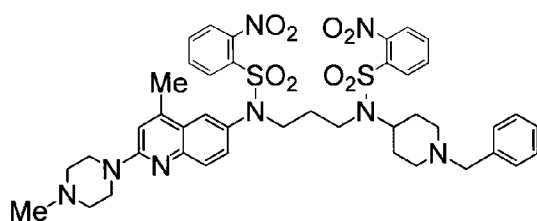
[0414] N, N' - (プロパン-1, 3-ジイル) ビス {N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミド}

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (2H, tt, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.44 (6H, s), 2.52-2.56 (8H, m), 3.73-3.80 (8H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 6.81 (2H, s), 7.08 (2H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.35-7.65 (12H, m).

[0415] 工程2

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N- (3- {N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロフェニルスルホンアミド} プロピル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0416] [化71]



[0417] N- (3-ヒドロキシプロピル) -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミドとN- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロベンゼ

ンスルホンアミドを用いて、実施例 20 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (52%) を黄色アモルファスとして得た。

[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.86 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50-2.66 (8H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.42-3.49 (4H, m), 3.72-3.82 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.21-7.42 (6H, m), 7.50-7.66 (7H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).

[0419] 工程 3

N^1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N^3 - [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]プロパン-1, 3-ジアミンの製造

N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N - (3-{ N - [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] - 2-ニトロフェニルスルホンアミド}プロピル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 19 と同様にして、表題化合物 (89%) を黄色油状物として得た。

[0420] 実施例 22

N^1, N^3 -ビス [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]プロパン-1, 3-ジアミンの製造

N, N' - (プロパン-1, 3-ジイル)ビス { N - [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド} を用いて、実施例 19 と同様にして、表題化合物 (70%) を黄色固体として得た。

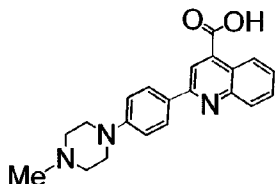
[0421] 実施例 23

N - {3 - [(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ] - 3-オキソプロピル} - 2 - [4 - (4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-4-カルボキサミドの製造

工程 1

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボン酸の製造

[0422] [化72]



[0423] イサチン (600 mg, 4.1 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に、1- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エタノン (1.34 g, 6.1 mmol)、水酸化カリウム (690 mg, 12.3 mmol) を加え、リフラックスで一晩攪拌した。室温に戻し、6N塩酸を用いて中性にし、減圧濃縮をした。残渣に水およびエーテルを加え、固体をろ取し、表題化合物 (758 mg, crude) を黄色固体として得た。

[0424] 工程 2

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミドの製造

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボン酸と3-アミノ-N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロピオンアミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率84%) を黄色固体として得た。

[0425] 実施例 2 4

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミドの製造

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボン酸と2-モルホリノエタンアミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率46%) を黄色固体として得た。

[0426] 実施例 2 5

N-〔3-〔〔1, 4'-ビピペリジン〕-1'-イル〕プロピル〕-2-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕キノリン-4-カルボキサミドの製造

2-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕キノリン-4-カルボン酸と3-〔〔1, 4'-ビピペリジン〕-1'-イル〕プロパン-1-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(2工程収率44%)を黄色アモルファスとして得た。得られた表題化合物(125 mg, 0.23 mmol)のエタノール(1 mL)溶液にマレイン酸(90 mg, 0.69 mmol)を加え、再結晶を行い、表題化合物の三マレイン酸塩(158 mg, 73%)を得た。

[0427] 実施例 2 6

N-{3-〔(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ〕-3-オキソプロピル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボキサミドの製造

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボン酸と3-アミノ-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピオンアミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(2工程収率50%)を微黄色固体として得た。

[0428] 実施例 2 7

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-モルホリノエチル)キノリン-4-カルボキサミドの製造

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボン酸と2-モルホリノエタンアミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(2工程収率44%)を微黄色固体として得た。

[0429] 実施例 2 8

N-〔3-〔〔1, 4'-ビピペリジン〕-1'-イル〕プロピル〕-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボキサミドの製造

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-カルボン酸と3

－（〔1，4′－ビピペリジン〕－1′－イル）プロパン－1－アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物（2工程収率52%）を黄色アモルファスとして得た。得られた表題化合物（239 mg, 0.50 mmol）の酢酸エチル（2 mL）溶液にマレイン酸（232 mg, 2.0 mmol）を加え、再結晶を行い、表題化合物の三マレイン酸塩（379 mg, 92%）を得た。

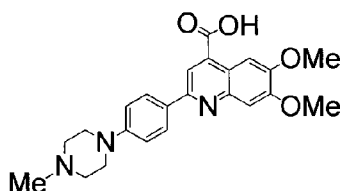
[0430] 実施例29

N－{3－〔（1－ベンジルピペリジン－4－イル）アミノ〕－3－オキソプロピル}－6，7－ジメトキシ－2－〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕キノリン－4－カルボキサミドの製造

工程1

6，7－ジメトキシ－2－〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕キノリン－4－カルボン酸の製造

[0431] [化73]



[0432] 3，4－ジメトキシアニリン（500 mg, 3.26 mmol）のエタノール溶液（1.3 mL）に 4－（4－メチルピペラジン－1－イル）ベンズアルデヒド（667 mg, 3.26 mmol）を加え、リフラックスで15分攪拌した。反応液に2-オキソプロパン酸（0.23 mL, 3.26 mmol）を加え、リフラックスでさらに3時間攪拌した。室温に戻し、析出物をろ取した。固体にメタノール（8 mL）を加え、加熱懸濁をし、ろ過を行い、表題化合物（538 mg, 41%）を黄色固体として得た。

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.59–2.67 (4H, m), 3.26–3.36 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (1H, s), 8.08–8.14 (3H, m), 8.19 (1H, s).

[0434] 工程 2

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミドの製造

6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボン酸と3-アミノ-N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロピオンアミドを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (90%) を淡黄色固体として得た。

[0435] 実施例 30

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミドの製造

6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボン酸と3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロパン-1-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (71%) を淡黄色固体として得た。

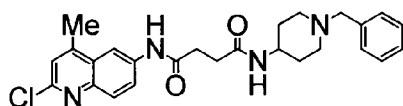
[0436] 実施例 31

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル} スクシンアミドの製造

工程 1

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル) スクシンアミドの製造

[0437] [化74]



[0438] 2-クロロ-4-メチルキノリン-6-アミンと4- [(1-ベンジルピ

ペリジーン-4-イル) アミノ] -4-オキソ酪酸を用いて、実施例 1 と同様に、表題化合物 (44%) を褐色アモルファスとして得た。

[0439] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.56 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.62-2.70 (2H, m), 2.73-2.86 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.77-3.90 (1H, m), 5.68 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.22-7.34 (5H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.20 (1H, s).

[0440] 工程 2

N^1 - (1-ベンジルピペリジーン-4-イル) - N^4 - {4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イル) フェニル] キノリン-6-イル} スクシンアミドの製造

N^1 - (1-ベンジルピペリジーン-4-イル) - N^4 - (2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル) スクシンアミド (100 mg, 0.22 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O) (25 mg, 0.02 mmol)、1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピペラジン (98 mg, 0.32 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を THF (4 mL) に混合し、リフラックスで 5 時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1 $\rightarrow$ 7:1、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (94 mg, 72%) を黄色固体として得た。

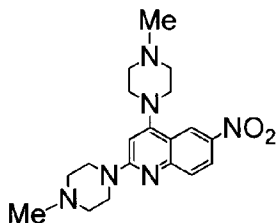
[0441] 実施例 3 2

N^1 - (1-ベンジルピペリジーン-4-イル) - N^4 - [2,4-ビス(4-メチルピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造
工程 1

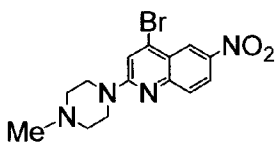
2,4-ビス(4-メチルピペラジーン-1-イル)-6-ニトロキノリンおよび 4-ブロモ-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-6-ニトロキ

ノリンの製造

[0442] [化75]



[0443] [化76]



[0444] 2, 4-ジブロモ-6-ニトロキノリン (174 mg, 0.52 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に 1-メチルピペラジンを加え、60℃で3時間攪拌した。室温に戻し、エーテルを加えて、固体をろ取した。固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC (クロロホルム：メタノール=10：1) を用いて精製し、2, 4-ビス (4-メチルピペラジニン-1-イル) -6-ニトロキノリン (16 mg, 8%) をオレンジ色固体として、4-ブロモ-2- (4-メチルピペラジニン-1-イル) -6-ニトロキノリン (5 mg, 3%) を黄色固体として得た。

[0445] 2, 4-ビス (4-メチルピペラジニン-1-イル) -6-ニトロキノリン
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.54 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.70-2.81 (4H, m), 3.18-3.28 (4H, m), 3.83 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.41 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.72 (1H, s).

[0446] 4-ブロモ-2- (4-メチルピペラジニン-1-イル) -6-ニトロキノリ

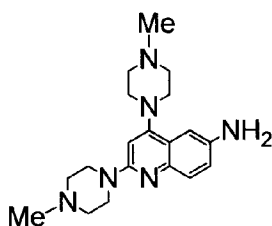
ン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 2.55 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0447] 工程 2

2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-アミンの製造

[0448] [化77]



[0449] 2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) -6-ニトロキノリンを用いて、実施例 5 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (92%) を黄緑色油状物として得た。

[0450] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.56-2.62 (4H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 3.12-3.24 (4H, m), 3.64-3.70 (4H, m), 6.41 (1H, s), 6.99 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0451] 工程 3

N^1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N^4 - [2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミドの製造
2, 4-ビス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-アミンと 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -4-オキソ酪酸を用いて、実施例 1 と同様にして、表題化合物 (60%) を淡黄色固体として得た。

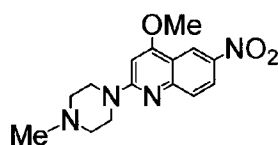
[0452] 実施例 3 3

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - [4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド
の製造

工程 1

4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキノ
リンの製造

[0453] [化78]



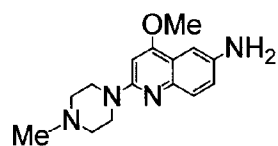
[0454] 4 - ブロモ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキノ
リン (35 mg, 0.10 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシドを
加え、リフラックスで一晩攪拌した。室温に戻し、水を加えて、クロロホルム
で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾
燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC (クロロホルム : メタノール = 10 :
1) を用いて精製し、表題化合物を (25 mg, 83%) を黄色固体して得た。

[0455] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.56 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.86
(4H, t, J = 4.6 Hz), 4.04 (3H, s), 6.04 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 9.3
Hz), 8.27 (1H, dd, J = 2.7, 9.3 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[0456] 工程 2

4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - ア
ミンの製造

[0457] [化79]



[0458] 4-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノリンを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物(quant.)を黄緑色固体として得た。

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.57-2.69 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 3.98 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.02 (1H, J = dd, 8.8, 2.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz).

[0460] 工程3

N^1 -(1-ベンジルピペリジン-4-イル)- N^4 -[4-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]スクシンアミドの製造

4-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ酪酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(63%)を淡黄色固体として得た。

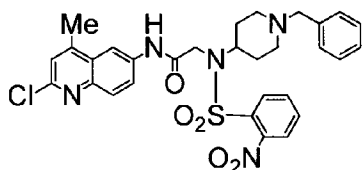
[0461] 実施例34

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}アセトアミドの製造

工程1

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル)アセトアミドの製造

[0462] [化80]



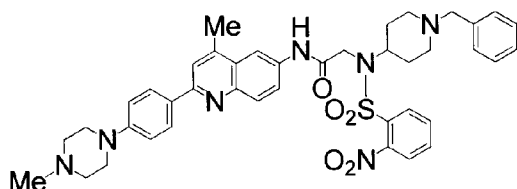
[0463] 2-クロロ-4-メチルキノリン-6-アミンと2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(33%)を赤褐色固体として得た。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.56-1.70 (2H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.98-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.02-4.14 (1H, m), 4.16 (2H, s), 7.20-7.32 (5H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.58-7.73 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.58 (1H, s).

[0465] 工程2

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}アセトアミドの製造

[0466] [化81]



[0467] 2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル)アセトアミドと1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペラジンを用いて、実施例31の工程2と同様にして、表題化合物(crude)を黄色アモルファスとして得た。

[0468] 工程3

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}アセトアミドの製造

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニル
スルホンアミド]-N-{4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン
-1-イル)フェニル]キノリン-6-イル}アセトアミドを用いて、実施
例19と同様にして、表題化合物(12%)を黄色固体として得た。

[0469] 実施例35

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(4-メチル-2-{
[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}キノリン-
6-イル)スクシンアミドの製造

N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-(2-クロロ-4-
メチルキノリン-6-イル)スクシンアミド(100 mg, 0.22 mmol)、4-(
4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(49 mg, 0.26 mmol)、酢酸パラ
ジウム(III)(5 mg, 0.02 mmol)、BINAP(27 mg, 0.04 mmol)、炭酸セシ
ウム(140 mg, 0.43 mmol)をジオキサン(2 mL)に混合し、リフラックスで一
晩攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1→10:1、グラジエント)を用いて精製し、表題化合物(85 mg, 64%)を黄色固体として得た。

[0470] 実施例36

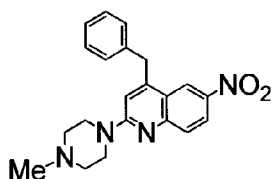
N¹-[4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-
6-イル]-N⁴-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)スクシンアミドの
製造

工程1

4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノ
リンの製造

[0471]

[化82]



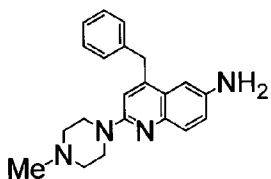
[0472] 4-ベンジル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン (35 mg, 0.1 mmol) と37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.7 mL, 100 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32 mg, 0.15 mmol)、酢酸(0.03 mL)を、氷冷下で加えた。室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=98：2→82:18、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (36 mg, quant.) を黄色固体して得た。

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.52 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.80 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.35 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.20–7.37 (5H, m), 7.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0474] 工程2

4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンの製造

[0475] [化83]



[0476] 4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノリンを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物 (quant.) を

褐色油状物として得た。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.52-2.59 (4H, m), 3.62-3.68 (4H, m), 4.23 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.16-7.32 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0478] 工程 3

N^1 - [4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] - N^4 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) スクシンアミドの製造

4-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ酪酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(61%)を淡黄色固体として得た。

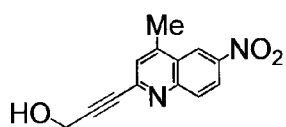
[0479] 実施例 37

N^1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - N^4 - {4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]キノリン-6-イル} スクシンアミドの製造

工程 1

3-(4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル)プロプ-2-イン-1-オール

[0480] [化84]



[0481] 2-クロロ-4-メチル-6-ニトロキノリン(100 mg, 0.45 mmol)、2-プロピン-1-オール(0.08 mL, 1.35 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(32 mg, 0.045 mmol)、ヨウ化銅(I)(26 mg, 0.14 mmol)、トリエチルアミン(1 mL, 7.2 mmol)をジオキサ

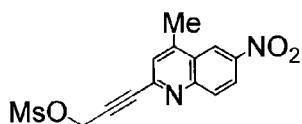
ン(0.5 mL)に混合し、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール = 10/1で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=98：2→82：18、グラジエント）を用いて精製し、表題化合物（66 mg, 60%）を褐色固体して得た。

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.80 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.50 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0483] 工程 2

3-（4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル）プロプ-2-イン-1-イル メタンスルホネートの製造

[0484] [化85]

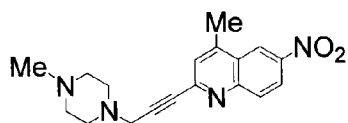


[0485] 3-（4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル）プロプ-2-イン-1-オール（66 g, 0.27 mmol）の塩化メチレン（1 mL）溶液に、氷冷下で、トリエチルアミン（0.06 mL, 0.39 mmol）、メタンスルホニルクロライド（0.025 mL, 0.32 mmol）を加え、室温で1時間した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=98：2→82：18、グラジエント）を用いて精製し、表題化合物（crude）を褐色固体として得た。

[0486] 工程 3

4-メチル-2-〔3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロプ-1-イン-1-イル〕-6-ニトロキノリンの製造

[0487] [化86]



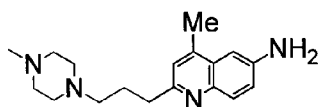
[0488] 3-(4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル)プロプ-2-イン-1-イル メタンサルホネートと4-メチルピペラジンを用いて、実施例14の工程2と同様にして、表題化合物(2工程収率30%)をオレンジ色固体として得た。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.45-2.67 (4H, m), 2.70-2.78 (7H, m), 3.67 (2H, s), 7.49 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0490] 工程4

4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]キノリン-6-アミンの製造

[0491] [化87]



[0492] 4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル]-6-ニトロキノリンを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物(crude)をオレンジ色油状物として得た。

[0493] 工程5

N^1 -(1-ベンジルピペリジン-4-イル)- N^4 -{4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]キノリン-6-イル}スクシンアミドの製造

4-メチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]

キノリン-6-アミンと4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ酪酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(69%)を淡黄色固体として得た。

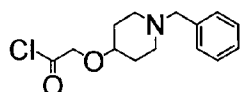
[0494] 実施例38

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

工程1

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]アセチルクロライドの製造

[0495] [化88]



[0496] 2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]酢酸(15 mg, 0.059 mmol)の塩化メチレン(1 mL)溶液に、氷冷下、DMF(10 μ L)、二塩化オキザリル(15 mg, 0.12 mmol)を加えた。室温に戻し、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸を行い、黄褐色アモルファス(20 mg, crude)を得た。

[0497] 工程2

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミン(116 mg, 0.45 mmol)を塩化メチレン(2.2 mL)に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン(0.2 mL, 1.13 mmol)を加えた。氷浴にて、2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ]アセチルクロライド(20 mg, crude)を加えた。室温に戻して2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC（クロロホルム：アンモニア飽和メタノール＝98：2）を用いて精製し、表題化合物（21 mg, 10%）を淡黄色固体として得た。

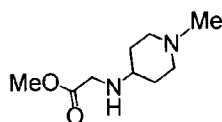
[0498] 実施例 39

N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕-2-〔（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ〕アセトアミドの製造

工程 1

メチル 2-〔（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ〕アセテートの製造

[0499] [化89]



[0500] N-メチル-4-ピペリドン（27.2 g, 240 mmol）とグリシンメチルエステル（25.0 g, 200 mmol）の塩化メチレン（250 mL）溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（63.6 g, 300 mmol）を、氷冷下で加えた。室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム：メタノール＝8：1で10回抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。表題化合物（32.6 g, crude）を黄褐色油状物として得た。

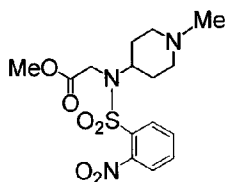
[0501] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.57 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.74 (3H, s).

[0502] 工程 2

メチル 2-〔N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェ

ニルスルホンアミド] アセテートの製造

[0503] [化90]



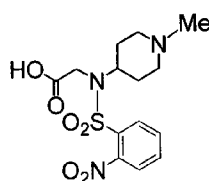
[0504] メチル 2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセテートを用いて、実施例18の工程2と同様にして、表題化合物(55.5%)を褐色油状物として得た。

[0505] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.78 (4H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.82-2.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.74-3.86 (1H, m), 4.13 (2H, s), 7.64-7.73 (3H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

[0506] 工程3

2-[[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]酢酸の製造

[0507] [化91]



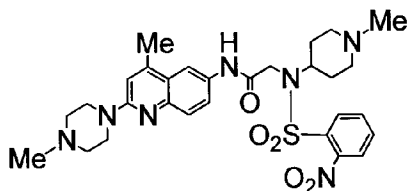
[0508] メチル 2-[[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセテートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物(crude)を褐色アモルファスとして得た。

[0509] 工程4

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフ

フェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0510] [化92]



[0511] 4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-アミンと2-〔N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物（79%）を淡黄色固体として得た。

[0512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.82-1.90 (4H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52-2.57 (7H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.70-3.75 (4H, m), 4.06-4.14 (3H, m), 6.83 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.55-7.70 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.35 (1H, brs).

[0513] 工程5

N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕-2-〔（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ〕アセトアミドの製造

N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕-2-〔N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物（66%）を淡褐色固体として得た。

[0514] 実施例40

N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕-2-〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アセトアミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(30%)を淡褐色固体として得た。

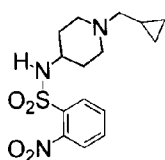
[0515] 実施例4 1

2-{[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

工程1

N-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0516] [化93]



[0517] 1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1 8の工程2と同様にして、表題化合物(91%)を淡褐色固体として得た。

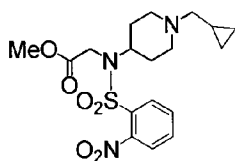
[0518] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.04-0.10 (2H, m), 0.47-0.53 (2H, m), 0.76-0.87 (1H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.23 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 5.30 (1H, brs), 7.70-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.12-8.20 (1H, m).

[0519] 工程2

メチル 2-{N-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ニトロフェニルスルホンアミド} アセテートの製造

[0520]

[化94]



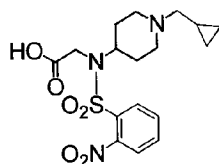
[0521] N-〔1-（シクロプロピルメチル）ピペリジン-4-イル〕-2-ニトロベンゼンスルホンアミドと2-ヒドロキシ酢酸メチルを用いて、実施例20の工程2と同様にして、表題化合物（46%）を淡黄色固体として得た。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.05-0.10 (2H, m), 0.46-0.53 (2H, m), 0.75-0.90 (1H, m), 1.56-1.78 (4H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.21 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.05-3.12 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.75-3.86 (1H, m), 4.15 (2H, s), 7.62-7.72 (3H, m), 8.15-8.21 (1H, m).

[0523] 工程3

2-〔N-〔1-（シクロプロピルメチル）ピペリジン-4-イル〕-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕酢酸の製造

[0524] [化95]

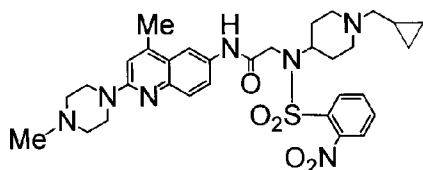


[0525] メチル 2-〔N-〔1-（シクロプロピルメチル）ピペリジン-4-イル〕-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕アセテートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物（crude）を淡黄色固体として得た。

[0526] 工程4

2-〔N-〔1-（シクロプロピルメチル）ピペリジン-4-イル〕-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕-N-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕アセトアミドの製造

[0527] [化96]



[0528] 4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-{N-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ニトロフェニルスルホンアミド}酢酸を用いて、実施例1と同様にし、表題化合物(crude)を淡黄色固体として得た。

[0529] 工程5

2-{[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

2-{N-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ニトロフェニルスルホンアミド}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドを用いて、実施例19と同様にし、表題化合物(2工程収率22%)を淡褐色アモルファスとして得た。

[0530] 実施例42

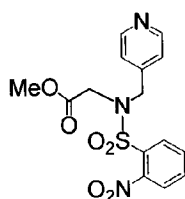
N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]アセトアミドの製造

工程1

メチル 2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]アセテートの製造

[0531]

[化97]



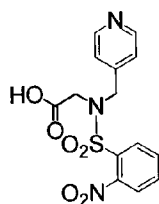
[0532] 2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゼンスルホンアミドと2-ヒドロキシ酢酸メチルを用いて、実施例20の工程2と同様にして、表題化合物(66%)を淡褐色アモルファスとして得た。

[0533] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.62 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.64-7.78 (3H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.57 (2H, d, $J = 5.5$ Hz).

[0534] 工程2

2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]酢酸の製造

[0535] [化98]

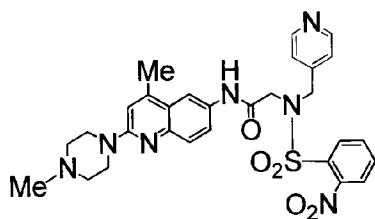


[0536] メチル 2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]アセテートを用いて、実施例2の工程2と同様にして、表題化合物(crude)を淡褐色アモルファスとして得た。

[0537] 工程3

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]アセトアミドの製造

[0538] [化99]



[0539] 4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (crude) を淡褐色アモルファスとして得た。

[0540] 工程4

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]アセトアミドの製造

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)フェニルスルホンアミド]アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物 (34%) を淡褐色固体として得た。

[0541] 実施例43

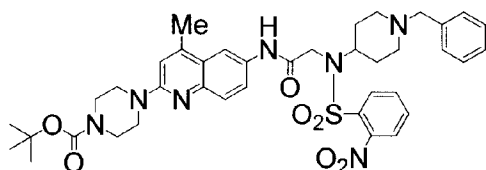
4-[4-(6-{2-[(1-ベンジルペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-4-オキソブタンアミドの製造

工程1

tert-ブチル 4-(6-{2-[N-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[0542]

[化100]

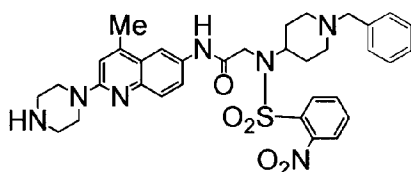


[0543] tert-ブチル 4- (6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレートと2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] 酢酸を用いて、実施例38の工程1と工程2と同様にして、表題化合物 (crude) を黄色固体として得た。

[0544] 工程2

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミドの製造

[0545] [化101]



[0546] tert-ブチル 4- (6- {2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレートを用いて、実施例13の工程2と同様にして、表題化合物 (2工程収率74%) を黄褐色アモルファスとして得た。

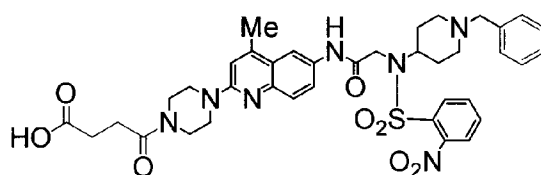
[0547] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.90 (4H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.91-3.05 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.64-3.72 (4H, m), 4.08-4.20

(3H, m), 6.81 (1H, s), 7.20–7.32 (6H, m), 7.54–7.70 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.35 (1H, s).

[0548] 工程 3

4- [4- (6- {2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -4-オキソ酪酸の製造

[0549] [化102]

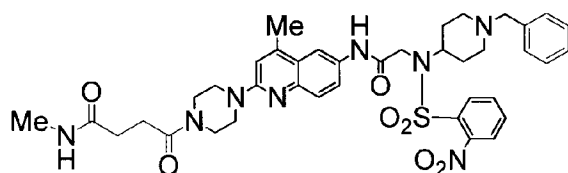


[0550] 2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド (197 mg, 0.3 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、無水コハク酸 (32 mg, 0.32 mmol) を加え、60 °Cで一晩攪拌した。室温に戻し、減圧濃縮し、表題化合物 (232 mg, crude) を黄色固体として得た。

[0551] 工程 4

4- [4- (6- {2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -N-メチル-4-オキソブタンアミドの製造

[0552] [化103]



[0553] 4-[4-(6-{2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ酪酸とメチルアミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物(2工程収率81%)を褐色アモルファスとして得た。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.92 (4H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.52-2.58 (5H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 2.80 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.90-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.60-3.80 (8H, m), 4.02-4.16 (3H, m), 6.09 (1H, brs), 6.80 (1H, s), 7.20-7.32 (6H, m), 7.56-7.70 (4H, m), 8.01 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.48 (1H, brs).

[0555] 工程5

4-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-4-オキソブタンアミドの製造

4-[4-(6-{2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-4-オキソブタンアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物(76%)を淡黄色固体として得た。

[0556] 実施例44

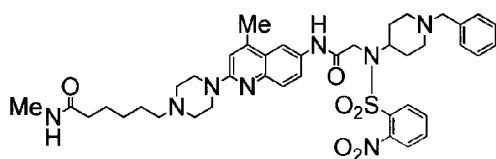
6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルヘキサンアミドの製造

工程1

6-[4-(6-{2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルヘキサンアミドの製造

[0557]

[化104]



[0558] 2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニル
スルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) キノ
リン-6-イル] アセトアミドと6-ブロモ-N-メチルヘキサンアミドを
用いて、実施例14の工程2と同様にして、表題化合物 (crude) を淡黄色ア
モルファスとして得た。

[0559] 工程2

6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]
アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル]
-N-メチルヘキサンアミドの製造

6- [4- (6- {2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -
2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} -4-メチルキノリン
-2-イル) ピペラジン-1-イル] -N-メチルヘキサンアミドを用いて
、実施例19と同様にして、表題化合物 (2工程収率48%) を淡黄色アモルフ
ァスとして得た。

[0560] 実施例45

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル
-2- (ピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミドの製造

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニル
スルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) キノ
リン-6-イル] アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化
合物 (78%) を褐色アモルファスとして得た。

[0561] 実施例46

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]酢酸を用いて、実施例38の工程1と工程2と同様にして、表題化合物(42%)を黄褐色油状物として得た。

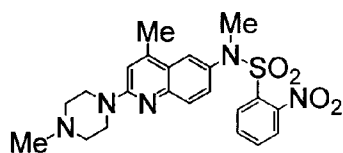
[0562] 実施例47

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

工程1

N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0563] [化105]



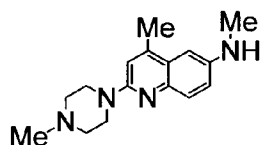
[0564] N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドとメタノールを用いて、実施例20の工程2と同様にして、表題化合物(85%)を黄褐色アモルファスとして得た。

[0565] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51-2.56 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.74-3.80 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.58-7.70 (4H, m).

[0566] 工程2

N, 4-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンの製造

[0567] [化106]



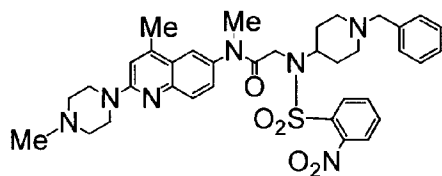
[0568] N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物(88%)を黄褐色アモルファスとして得た。

[0569] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.54-2.58 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.65-3.71 (4H, m), 6.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0570] 工程3

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

[0571] [化107]



[0572] N, 4-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]酢酸を用いて、実施例38の工程1及び工程2

と同様にして、表題化合物（crude）を黄褐色アモルファスとして得た。

[0573] 工程 4

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドを用いて、実施例 19と同様にして、表題化合物（80%）を淡褐色アモルファスとして得た。

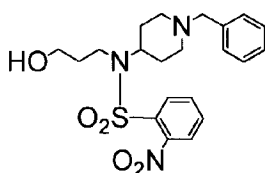
[0574] 実施例 48

1-ベンジル-N-(3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]オキシ}プロピル)ピペリジン-4-アミンの製造

工程 1

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0575] [化108]



[0576] N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドと 1,3-プロパンジオールを用いて、実施例 20の工程 2と同様にして、表題化合物（58%）を淡褐色アモルファスとして得た。

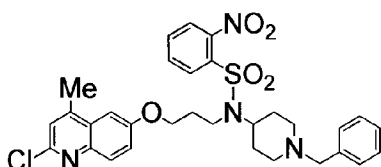
[0577] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.92 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.44 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.68-2.78 (3H, m), 7.22-7.33 (5H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 8.01-8.06

(1H, m).

[0578] 工程 2

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N- {3- [(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル) オキシ] プロピル} -2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0579] [化109]



[0580] 2-クロロ-4-メチルキノリン-6-オールとN- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N- (3-ヒドロキシプロピル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例20の工程2と同様にして、表題化合物 (15%) を淡褐色アモルファスとして得た。

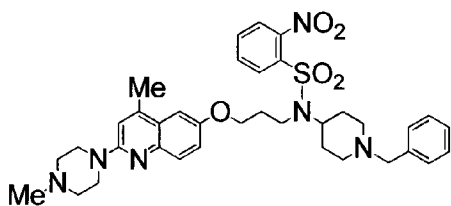
[0581] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.70 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.86-2.96 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.26-7.33 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.2, 3.2$ Hz), 7.56-7.70 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.01-8.06 (1H, m).

[0582] 工程 3

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] オキシ} プロピル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

[0583]

[化110]



[0584] N-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-N- {3- [（2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル）オキシ] プロピル} -2-ニトロベンゼンスルホンアミドと1-メチルピペラジンをを用いて、実施例32の工程1と同様にして、表題化合物（crude）を淡褐色アモルファスとして得た。

[0585] 工程4

1-ベンジル-N-（3- { [4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル] オキシ} プロピル）ピペリジン-4-アミンの製造

N-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-N-（3- { [4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル] オキシ} プロピル）-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物（2工程収率13%）を淡黄色油状物として得た。

[0586] 実施例49

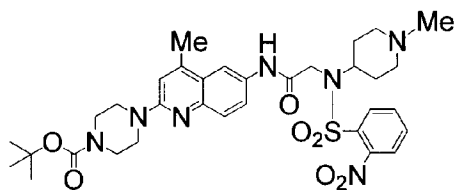
N- {2- [4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル] -4-メチルキノリン-6-イル} -2- [（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ] アセトアミドの製造

工程1

tert-ブチル 4-（4-メチル-6- {2- [N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} キノリン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

[0587]

[化111]



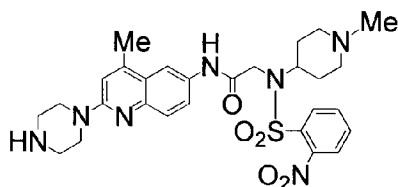
[0588] tert-ブチル 4- (6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレートと2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] 酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (47%) を淡黄色固体として得た。

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.80-1.95 (4H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.85-2.94 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.65-3.73 (4H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.13 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 8.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.39 (1H, brs).

[0590] 工程2

N- [4-メチル-2- (ピペラジーン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0591] [化112]



[0592] tert-ブチル 4- (4-メチル-6- {2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド

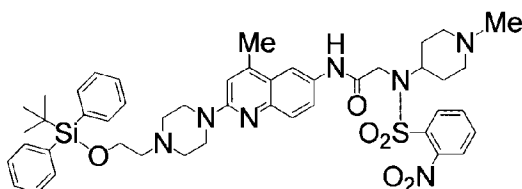
キノリン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 13 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (81%) を淡黄色固体として得た。

[0593] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.90 (4H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.85-2.93 (2H, m), 2.97-3.03 (4H, m), 3.65-3.70 (4H, m), 4.03-4.15 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.56-7.70 (4H, m), 7.98 (1H, d, 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.34 (1H, brs).

[0594] 工程 3

N-[2-(4-{2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}ピペラジン-1-イル)-4-メチルキノリン-6-イル]-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドの製造

[0595] [化113]



[0596] N-[4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドと(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシランを用いて、実施例 14 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (74%) を淡黄色アモルファスとして得た。

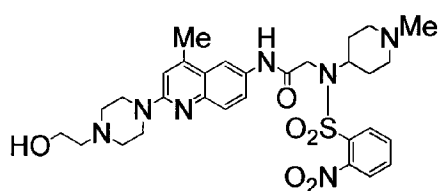
[0597] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 1.84-1.93 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.59-2.66 (6H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.63-3.68 (4H, m), 3.85 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.05-4.16 (3H, m), 6.80 (1H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.54-7.62 (3H, m)

, 7.64-7.74 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.34 (1H, s).

[0598] 工程4

N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4-メチルキノリン-6-イル} -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0599] [化114]



[0600] N- [2- (4- {2- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] エチル} ピペラジン-1-イル) -4-メチルキノリン-6-イル] -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド (1.1 g, 1.27 mmol) のDMF (20 mL)、水(20 mL) 溶液に、酢酸(1.1 mL, 19.2 mmol)、TBAF(2.2 mL, 2.54 mmol)を加え、室温で、5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール=10/1で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルムのみ→クロロホルム：アンモニウム飽和メタノール=85 : 15) を用いて精製し、表題化合物 (622 mg, 78%) を黄色アモルファスとして得た。

[0601] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.80-1.90 (4H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.58-2.67 (6H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02-4.15 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.24-7.26 (1H, m), 7.55-7.71 (4H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s).

[0602] 工程 5

N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4-メチルキノリン-6-イル} -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミドの製造

N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4-メチルキノリン-6-イル} -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドを用いて、実施例 19 と同様に、表題化合物 (83%) を白色固体として得た。

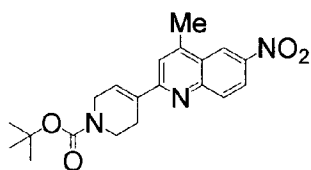
[0603] 実施例 50

N- [4-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミドの製造

工程 1

tert-ブチル 4- (4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート

[0604] [化115]



[0605] 2-クロロ-4-メチル-6-ニトロキノリンと *tert*-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレートを用いて、実施例 31 の工程 2 と同様に、表題化合物 (76%) を褐色固体として得た。

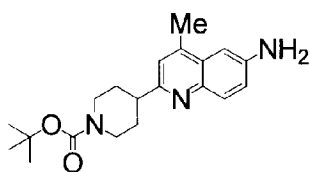
[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.80 (3H, s), 2.82-2.86 (2H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.23 (2H, brs), 6.81 (1H, brs), 7.57 (1H, s), 8

.14 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0607] 工程 2

tert-ブチル 4- (6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

[0608] [化116]



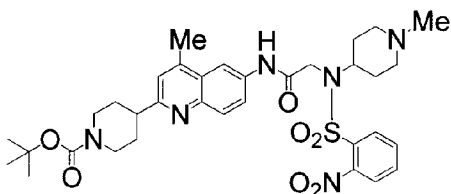
[0609] *tert*-ブチル 4- (4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレートを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物 (81%) を淡褐色固体として得た。

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.52-1.59 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.78-3.02 (3H, m), 4.27 (2H, brs), 7.02-7.06 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.82-7.90 (1H, m).

[0611] 工程 3

tert-ブチル 4- (4-メチル-6- {2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

[0612] [化117]

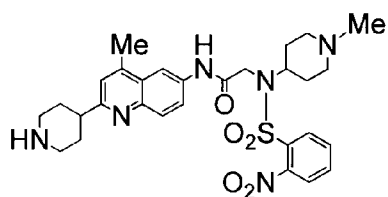


[0613] tert-ブチル 4- (6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートと2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] 酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (crude) を黄色アモルファスとして得た。

[0614] 工程4

N- [4-メチル-2- (ピペリジン-4-イル) キノリン-6-イル] -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0615] [化118]



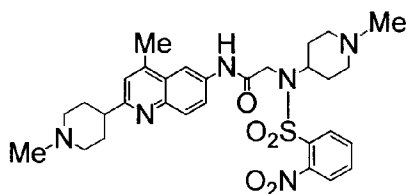
[0616] tert-ブチル 4- (4-メチル-6- {2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例13の工程2と同様にして、表題化合物 (2工程収率13%) を微黄色固体として得た。

[0617] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.82 (6H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.69-2.94 (5H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.08 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.43 (1H, s).

[0618] 工程5

N- [4-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-6-イル] -2- [N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0619] [化119]



[0620] N-[4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドとホルムアルデヒドを用いて、実施例36の工程1と同様にして、表題化合物(92%)を微黄色固体として得た。

[0621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.81 (4H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 2.00-2.08 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.70-2.86 (3H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.07 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.42 (1H, s).

[0622] 工程6

N-[4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

N-[4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物(75%)を淡黄色アモルファスとして得た。

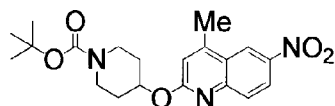
[0623] 実施例51

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

[0624] 工程 1

t e r t -ブチル 4 - [(4 -メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

[0625] [化120]

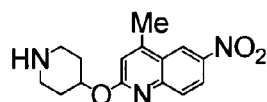


[0626] 2-クロロ-4-メチル-6-ニトロキノリン (600 mg, 2.70 mmol) のトルエン (9 mL) 溶液に、t e r t -ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (814 mg, 4.1 mmol)、硫酸テトラブチルアンモニウム (92 mg, 0.27 mmol)、8N水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 mL) を加え、室温で一晩、さらに 50 °C で 5 時間攪拌した。室温に戻し、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) を用いて精製し、表題化合物 (crude) を褐色固体として得た。

[0627] 工程 2

4-メチル-6-ニトロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)キノリンの製造

[0628] [化121]

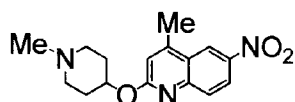


[0629] t e r t -ブチル 4 - [(4 -メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 13 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (crude) を褐色固体として得た。

[0630] 工程 3

4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-6-ニトロキノリンの製造

[0631] [化122]



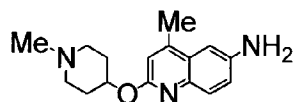
[0632] 4-メチル-6-ニトロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)キノリンとホルムアルデヒドを用いて、実施例36の工程1と同様にして、表題化合物(3工程収率6%)を淡褐色固体として得た。

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.85-1.96 (2H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.34-2.43 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 5.35-5.42 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

[0634] 工程 4

4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-アミンの製造

[0635] [化123]



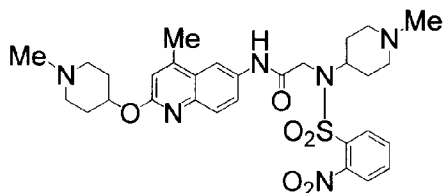
[0636] 4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-6-ニトロキノリンを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物(cru de)を褐色油状物として得た。

[0637] 工程 5

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-イル}-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2

ーニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミドの製造

[0638] [化124]



[0639] 4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-アミンと2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]酢酸を用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (crude) を褐色固体として得た。

[0640] 工程6

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-イル}-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物 (3工程収率41%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0641] 実施例52

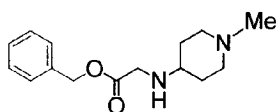
N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

工程1

ベンジル 2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセテートの製造

[0642]

[化125]

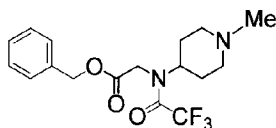


[0643] N-メチル-4-ピペリドン (27.2 g, 240 mmol) とグリシンベンジルエステルを用いて、実施例39の工程1と同様にして、表題化合物 (crude) を黄褐色油状物として得た。

[0644] 工程2

ベンジル 2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] アセテートの製造

[0645] [化126]



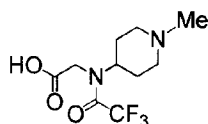
[0646] ベンジル 2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセテート (6.98 g, crude、理論量6.51 g, 24.8 mmol) の塩化メチレン(100 mL)溶液に、氷冷下で、トリエチルアミン (5.02 g, 49.6 mmol) 、トリフルオロ酢酸無水物(7.81 g, 37.2 mmol)を加えた。室温に戻し、2時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=98：3→90：20、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (6.90 g, 2工程収率 77.6%) を淡褐色アモルファスとして得た。

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.56-1.83 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86-2.94 (2H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.09 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m)

[0648] 工程 3

2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] 酢酸の製造

[0649] [化127]

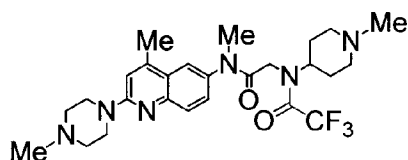


[0650] ベンジル 2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] アセテート (6.90 g, 19.3 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に、10% Pd-C (690 mg) を加えた。系中を水素で置換し、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。表題化合物 (5.00 g, crude) を白色アモルファスとして得た。

[0651] 工程 4

2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- {メチル [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -2-オキソエチル) -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミドの製造

[0652] [化128]



[0653] N, 4-ジメチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-アミンと 2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] 酢酸とを用いて、実施例 38 の工程 1 および工程 2 と同様にして、表題化合物 (2 工程収率 69%) を褐色油状物として得た。

[0654] 工程 5

N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-{メチル[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミドを用いて、実施例 11 の工程 4 と同様に、表題化合物 (39%) を褐色固体として得た。

[0655] 実施例 5 3

tert-ブチル 4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 4-(4-メチル-6-{2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 19 と同様に、表題化合物 (81%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0656] 実施例 5 4

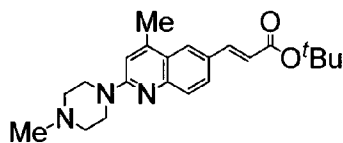
(E)-3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリルアミドの製造

工程 1

(E)-tert-ブチル 3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アクリレートの製造

[0657]

[化129]



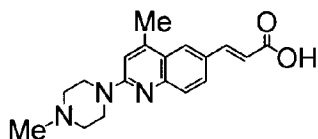
[0658] 6-ヨード-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン (400 mg, 1.08 mmol)、tert-ブチル アクリレート (0.78 mL, 5.4 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (104 mg, 0.108 mmol)、トリ (n-ブチル) ホスフィン (191 mg, 0.65 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.73 mL, 4.32 mmol) を DMF (5 mL) に混合し、120 °C で 4 時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルムのみ→クロロホルム：メタノール=90：10、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (318 mg, 80%) を褐色固体して得た。

[0659] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.55-2.67 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.75-3.82 (4H, m), 6.38 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0660] 工程 2

(E)-3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] アクリル酸の製造

[0661] [化130]



[0662] (E) -tert-ブチル 3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アクリレート (218 mg, 0.59 mmol) の塩化メチレン(5 mL)溶液に、氷冷下で、TFA(2 mL)を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (crude) を淡褐色固体して得た。

[0663] 工程 3

(E) -3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリルアミドの製造

(E) -3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アクリル酸と1-メチルピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして、表題化合物 (2工程収率19%) を淡褐色固体として得た。

[0664] 実施例 5 5

3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオンアミドの製造

(E) -3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリルアミドを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物 (46%) を淡黄色固体として得た。

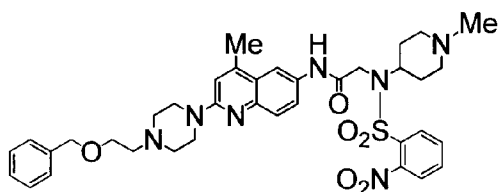
[0665] 実施例 5 6

N-(2-{4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}-4-メチルキノリン-6-イル)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミドの製造

工程 1

N-(2-{4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}-4-メチルキノリン-6-イル)-2-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミドの製造

[0666] [化131]



[0667] N-〔4-メチル-2-（ピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕-2-〔N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕アセトアミドと2-（ベンジルオキシ）アセトアルデヒドを用いて、実施例36の工程1と同様にして、表題化合物（crude）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0668] 工程2

N-（2-〔4-〔2-（ベンジルオキシ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-4-メチルキノリン-6-イル）-2-〔（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ〕アセトアミドの製造

N-（2-〔4-〔2-（ベンジルオキシ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-4-メチルキノリン-6-イル）-2-〔N-（1-メチルピペリジン-4-イル）-2-ニトロフェニルスルホンアミド〕アセトアミドを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物（2工程収率33%）を淡黄色油状物として得た。

[0669] 実施例57

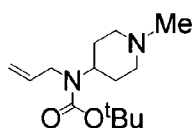
（E）-1-メチル-N-〔3-〔4-メチル-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-6-イル〕アリル〕ピペリジン-4-アミンの製造

工程1

tert-ブチル アリル（1-メチルピペリジン-4-イル）カーバメートの製造

[0670]

[化132]



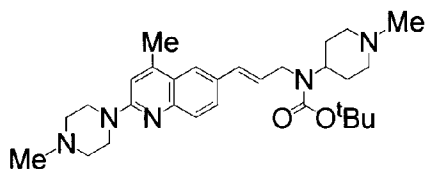
[0671] N-アリル-1-メチルピペリジン-4-アミン (800 mg, 5.16 mmol)、
Boc₂O (1.12 g, 5.16 mmol) をTHF (10 mL) に混合し、室温で1時間攪拌した。
反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ク
ロロホルムのみ→クロロホルム：メタノール=90：10、グラジエント）を用
いて精製し、表題化合物 (795 mg, 71%) を褐色固体して得た。

[0672] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s) 1.63-1.73 (4H, m), 1.94-2.04 (2
H, m), 2.26 (3H, s), 2.84-2.91 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 3.93-4.01
(1H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 5.72-5.84 (1H, m).

[0673] 工程 2

(E)-tert-ブチル {3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラ
ジン-1-イル)キノリン-6-イル]アリル} (1-メチルピペリジン-
4-イル)カーバメートの製造

[0674] [化133]



[0675] 6-ヨード-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノ
リンとtert-ブチル アリル (1-メチルピペリジン-4-イル)カー
バメートを用いて、実施例54の工程1と同様にして、表題化合物 (crude)
を淡黄色油状物として得た。

[0676] 工程 3

(E) - 1 - メチル - N - { 3 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アリル } ピペリジン - 4 - アミンの製造

(E) - t e r t - ブチル { 3 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アリル } (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カーバメートを用いて、実施例 13 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (2 工程収率 28%) を淡黄色固体として得た。

[0677] 実施例 58

1 - メチル - N - { 3 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] プロピル } ピペリジン - 4 - アミンの製造

(E) - 1 - メチル - N - { 3 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アリル } ピペリジン - 4 - アミンを用いて、実施例 5 の工程 2 と同様にして、表題化合物 (64%) を淡黄色油状物として得た。

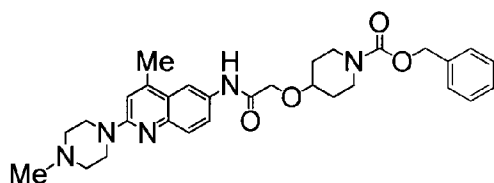
[0678] 実施例 59

N - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] - 2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) アセトアミドの製造

工程 1

ベンジル 4 - (2 - { [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] アミノ } - 2 - オキソエトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

[0679] [化134]



[0680] 4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - ア

ミンと2-（{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)酢酸を用いて、実施例38の工程1および工程2と同様にして、表題化合物（crude）を褐色固体として得た。

[0681] 工程2

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドの製造

ベンジル 4-(2-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物（2工程収率77%）を黄色固体として得た。

[0682] 実施例60

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]アセトアミドの製造

4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-アミンと2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]酢酸を用いて、実施例38の工程1および工程2と同様にして、表題化合物（95%）を淡黄色固体として得た。

[0683] 実施例61

2-{[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミドの製造

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドとシクロプロパンカルボキシアルデヒドを用いて、実施例36の工程1と同様にして、表題化合物（87%）を淡黄色固体として得た。

[0684] 実施例62

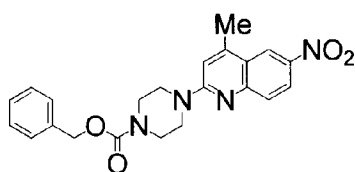
N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジ

ン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-
1-イル] ヘキサンアミドの製造

工程 1

ベンジル 4-(4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) ピペラジン-
1-カルボキシレートの製造

[0685] [化135]



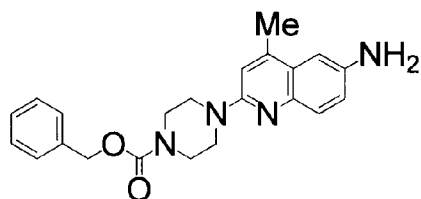
[0686] 2-クロロ-4-メチル-6-ニトロキノリンとベンジル ピペラジン-
1-カルボキシレートを用いて、実施例 32 の工程 1 と同様にして、表題化
合物 (89%) を黄色固体として得た。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 3.64-3.70 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 5.19 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.32-7.40 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 9.6, 2.7 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0688] 工程 2

ベンジル 4-(6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-
1-カルボキシレートの製造

[0689] [化136]



[0690] ベンジル 4-(4-メチル-6-ニトロキノリン-2-イル) ピペラジ
ン-1-カルボキシレート (1.0 g, 2.46 mmol) のメタノール(20 mL) 溶液

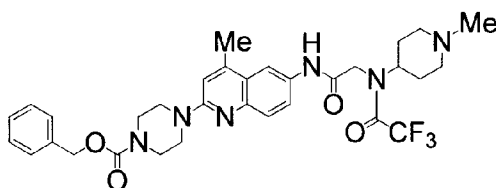
に、亜鉛粉末(1.0 g)、酢酸 (10 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。4 M NaOH水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 90 : 10 → 66 : 34、グラジエント) を用いて精製し、表題化合物 (920 mg, quant.) を黄色アモルファスとして得た。

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 3.60–3.69 (8H, m), 5.18 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.28–7.41 (6H, m).

[0692] 工程3

ベンジル 4- (4-メチル-6- {2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレートの製造

[0693] [化137]



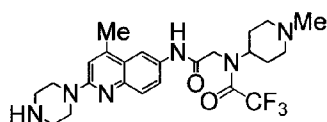
[0694] ベンジル 4- (6-アミノ-4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボキシレートと2- [2, 2, 2-トリフルオロ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド] 酢酸を用いて、実施例38の工程1と工程2と同様にして、表題化合物 (76%) を褐色アモルファスとして得た。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.80–2.12 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.92–3.03 (2H, m), 3.62–3.75 (8H, m), 3.82–3.92 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.31–7.41 (5H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, s).

[0696] 工程 4

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-{[4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミドの製造

[0697] [化138]

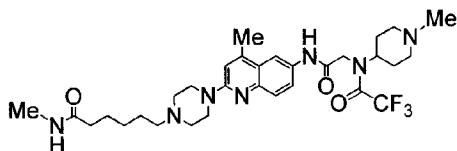


[0698] ベンジル 4-(4-メチル-6-{2-[2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例5の工程2と同様にして、表題化合物(crude)を褐色固体として得た。

[0699] 工程 5

N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサンアミドの製造

[0700] [化139]



[0701] 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-{[4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミドと6-ブロモ-N-メチルヘキサンアミドを用いて、実施例14の工程2と同様にして、表題化合物(2工程収率59%)を黄褐色アモルファスとして得た。

[0702] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.74 (8H, m), 1.90-2.06 (4H, m), 2.19 (

2H, t, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.35-2.43 (2H, m), 2.40-2.60 (8H, m), 2.80-2.88 (5H, m), 3.44 (2H, s), 3.69-3.78 (4H, m), 5.45 (1H, brs), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.48 (1H, s).

[0703] 工程 6

N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジーン-1-イル]ヘキサナムドの製造

N-メチル-6-[4-(4-メチル-6-{2-[2,2,2-トリフルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジーン-1-イル]ヘキサナムドを用いて、実施例 11 の工程 4 と同様にして、表題化合物 (77%) を褐色アモルファスとして得た。

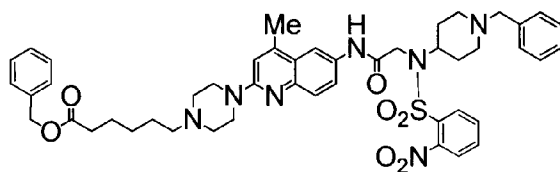
[0704] 実施例 63

ベンジル 6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジーン-1-イル]ヘキサノエートの製造

工程 1

ベンジル 6-[4-(6-{2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジーン-1-イル]ヘキサノエートの製造

[0705] [化140]



[0706] 2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニル

スルホンアミド] -N- [4-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)キノリン-6-イル] アセトアミドとベンジル 6-ブロモヘキサノエートを用いて、実施例14の工程2と同様にして、表題化合物(94%)を黄色固体として得た。

[0707] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.31-1.41 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.64-1.90 (6H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.51-2.58 (7H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.67-3.74 (4H, m), 4.02-4.18 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.21-7.38 (11H, m), 7.54-7.69 (4H, m), 7.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.35 (1H, s).

[0708] 工程2

ベンジル 6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ヘキサノエートの製造

ベンジル 6-[4-(6-{2-[N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ニトロフェニルスルホンアミド] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ヘキサノエートを用いて、実施例19と同様にして、表題化合物(94%)を黄色固体として得た。

[0709] 実施例64

(N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)キノリン-6-イル] スクシンアミド)の製造

4-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と1-ベンジルピペリジン-4-アミンを用いて、実施例1と同様にして製造することができる。なお、Aurora Fine Chemical社からも購入できる。

[0710] 実施例65

N¹-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)キノリン-6-イル]-N⁴-(2-モルホリノエチル) スクシンアミドの製造

4- { [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル] アミノ} -4-オキソ酪酸と2-モルホリノエタンアミンを用いて、実施例1と同様にして製造することができる。なお、Aurora Fine Chemical社からも購入できる。

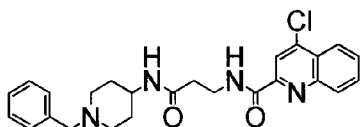
[0711] 実施例66

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- [4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミドの製造

[0712] 工程1

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-クロロキノリン-2-カルボキサミドの製造

[0713] [化141]



[0714] 4-クロロキノリン-2-カルボン酸 (170 mg, 0.82 mmol) と3-アミノ-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパンアミド (256 mg, 0.98 mmol)、PyBOP (510 mg, 0.98 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (318 mg, 2.46 mmol) をDMF (4.1 mL) に溶解し、室温で6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル：トルエン=1：4で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：アンモニア飽和メタノール=20：1→10：1）を用いて精製し、表題化合物 (290 mg, 78%) を白色固体として得た。

[0715] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.10 (2H, t, $J = 10.5 \text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.76 (2H, d, $J = 11.7 \text{ Hz}$), 3.46 (2H, s), 3.78-3.88 (3H, m), 5.60-5.80 (1H, m), 7.20-7.35 (

4H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.64 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

[0716] 工程 2

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミドの製造

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-クロロキノリン-2-カルボキサミド (60 mg, 0.13 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (15 mg, 0.013 mmol)、1-メチル-4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) フェニル] ピペラジン (48 mg, 0.16 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (0.27 mL) を THF (2 mL) に混合し、還流下で一晩攪拌した。室温に戻し、水を加え、クロロホルム：メタノール=10：1で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、PLC (クロロホルム：メタノール=10：1) を用いて精製し、さらに PLC (クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=10：1) を用いて精製し、表題化合物 (43 mg, 55%) を黄色油状物として得た。

[0717] 実施例 67

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-2-カルボキサミドの製造

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-クロロキノリン-2-カルボキサミド (60 mg, 0.13 mmol) の 1, 4-ジオキササン (2 mL) 溶液に 4- (4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (30 mg, 0.16 mmol)、BINAP (33 mg, 0.026 mmol)、酢酸パラジウム (I I) (3 mg, 0.013 mmol)、炭酸セシウム (87 mg, 0.26 mmol) を加え

、還流下で6時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、クロロホルム：メタノール=10：1で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、P L C（クロロホルム：メタノール=10：1）を用いて精製し、さらにP L C（酢酸エチル：アンモニア飽和メタノール=10：1）を用いて精製し、表題化合物（58 mg, 72%）を黄色固体して得た。

[0718] 実施例 6 8

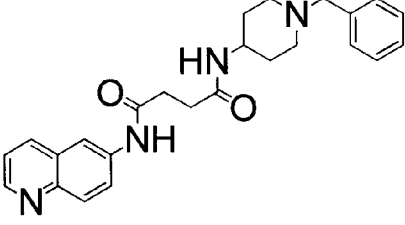
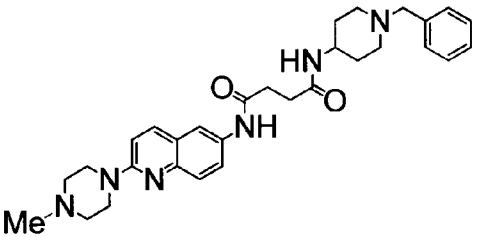
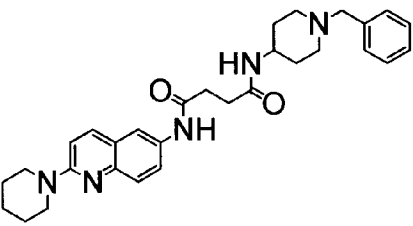
N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-アミンの製造

4-クロロ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン (50 mg, 0.15 mmol) のトルエン (1.5 mL) 溶液に 4- (4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (34 mg, 0.18 mmol)、トリ-*t e r t*-ブチルホスフィン (13.4 mg, 0.045 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (9 mg, 0.015 mmol)、*t e r t*-ブトキシナトリウム (29 mg, 0.30 mmol) を加え、60℃で一晩、さらに還流下で3時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、クロロホルム：メタノール=10：1で抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1→10：1、クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=10：1）で精製し、さらに再結晶（クロロホルム-エーテル-ヘキサン）を行い、表題化合物（55 mg, 74%）を黄色固体して得た。

[0719] 上記実施例によって得られた化合物の構造式及び物性値を以下に示す。

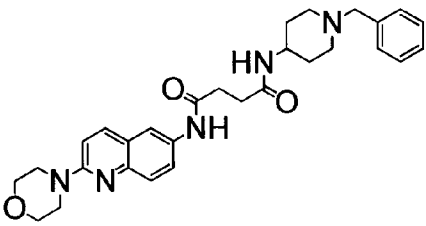
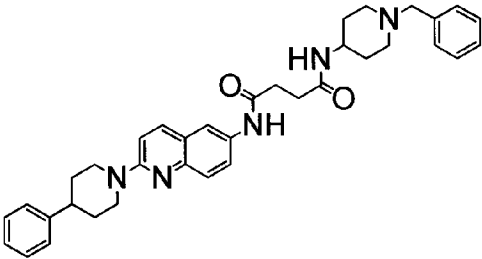
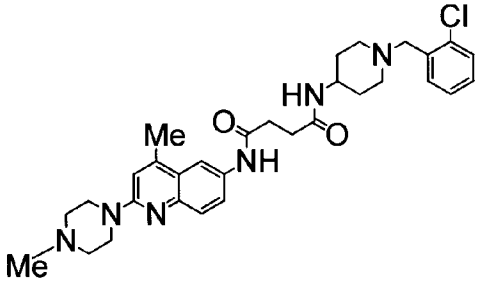
[0720]

[化142]

実施例	構造式	物性値
1		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.56 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.74-2.86 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.77-3.88 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.81 (1H, dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz), 9.11 (1H, brs).
2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.82 (10H, m), 3.48 (2H, s), 3.70-3.81 (5H, m), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22-7.33 (5H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.72 (1H, brs).
3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.56 (2H, m), 1.62-1.72 (6H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.57-2.86 (6H, m), 3.49 (2H, s), 3.64-3.86 (5H, m), 5.86 (1H, brs), 6.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.58 (1H, brs).

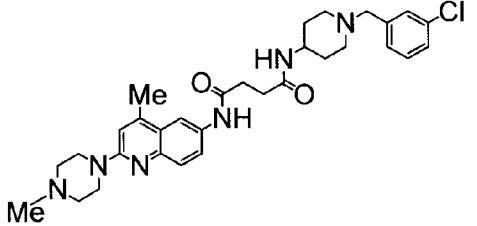
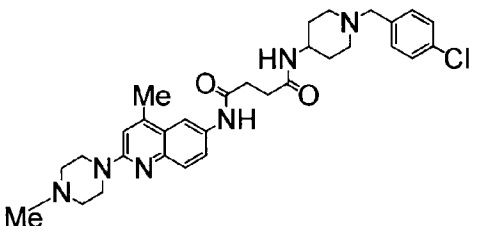
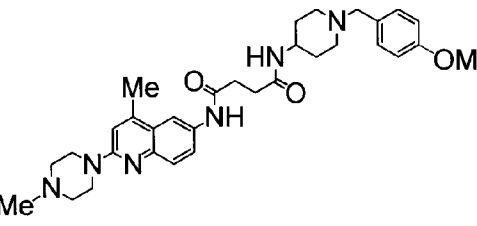
[0721]

[化143]

4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.41-1.54 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.70-2.86 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.66-3.71 (4H, m), 3.76-3.87 (5H, m), 5.75 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.64 (1H, brs).
5		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.55 (2H, m), 1.65-2.02 (8H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.68-2.86 (4H, m), 3.98-3.08 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.18-7.34 (9H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, s).
6		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.46-1.55 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.52-2.65 (9H, m), 2.71-2.86 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.72-3.89 (5H, m), 5.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.82 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, s).

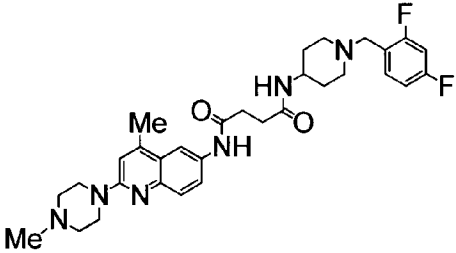
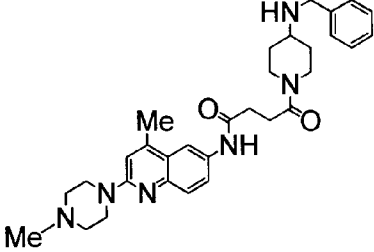
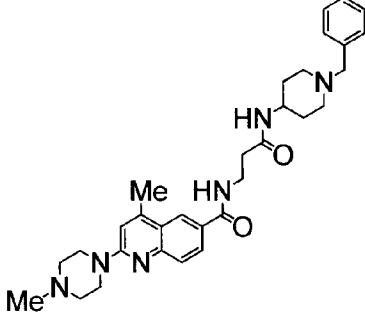
[0722]

[化144]

7		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.41-1.53 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54-2.65 (9H, m), 2.71-2.88 (4H, m), 3.42 (2H, s), 3.68-2.86 (5H, m), 5.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.12-7.32 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.57 (1H, s).
8		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.39-1.50 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.64 (9H, m), 2.70-2.78 (4H, m), 3.41 (2H, s), 3.69-2.86 (5H, m), 5.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.83 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43 (1H, s).
9		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.48-1.61 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.54-2.64 (9H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.72-3.81 (8H, m), 5.85 (1H, brs), 6.83 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.49 (1H, s).

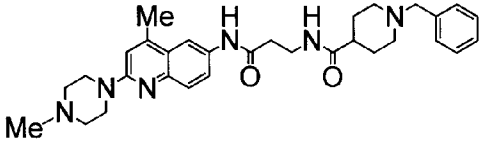
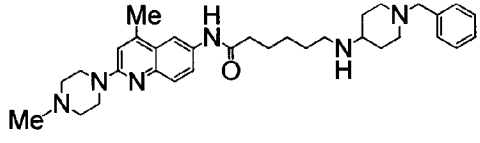
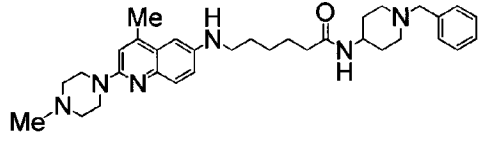
[0723]

[化145]

1 0		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54-2.66 (9H, m), 2.68-2.82 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.72-3.83 (5H, m), 5.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.74-6.86 (3H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, s).
1 1		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.23-1.42 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.52-2.67 (7H, m), 2.68-2.90 (6H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.68-3.74 (4H, m), 3.79-3.90 (3H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.22-7.36 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.67 (1H, brs).
1 2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.51 (2H, m), 1.88 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.11 (2H, t, J = 10.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.52-2.55 (6H, m), 2.63 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.48 (2H, s), 3.75-3.82 (7H, m), 5.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.86 (1H, s), 7.17-7.20 (1H, m), 7.32-7.25 (5H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz).

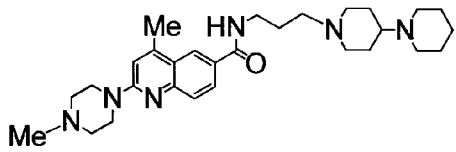
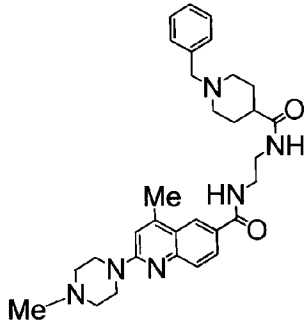
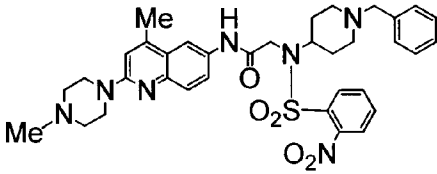
[0724]

[化146]

13		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.73-1.80 (4H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.58 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.90 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.74 (4H, t, J = 5.1 Hz), 6.34 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.85 (1H, s), 7.22-7.31 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz).
14		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.32-1.46 (4H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.72-1.88 (4H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.34-2.48 (6H, m), 2.51-2.58 (3H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.79-2.88 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.70-3.76 (4H, m), 6.84 (1H, s), 7.22-7.33 (5H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, s).
15		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.54 (4H, m), 1.64-1.74 (4H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.09-2.21 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.56-2.61 (4H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.19 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.86 (5H, m), 5.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.79 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, J = d, 9.0 Hz).

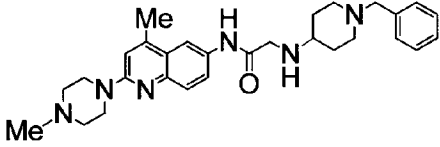
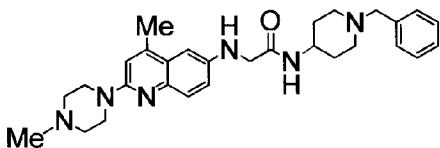
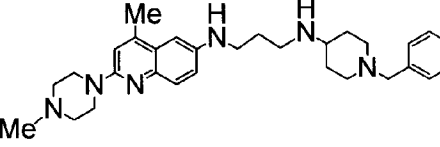
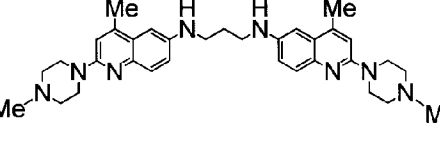
[0725]

[化147]

16		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.50-1.65 (10H, m), 1.73-1.81 (4H, m), 1.92 (2H, t, J = 11.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.42-2.45 (2H, m), 2.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.65 (3H, s), 3.07 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.14-3.19 (2H, m), 3.60-3.61 (2H, m), 3.79 (4H, t, J = 4.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, brs), 8.36 (1H, s).
17		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.74-1.80 (4H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.08-2.13 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.46-3.49 (2H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.63-3.64 (2H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 6.28-6.31 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.14 (1H, brs), 7.28-7.30 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.5 Hz).
18		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.78-1.91 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.52-2.58 (7H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.78 (4H, m), 4.06-4.17 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.20-7.32 (5H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.35 (1H, s).

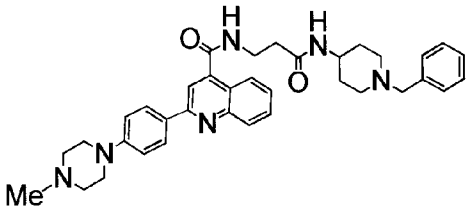
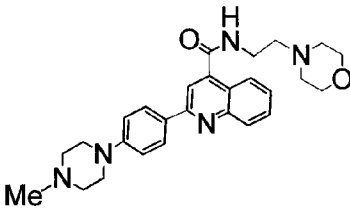
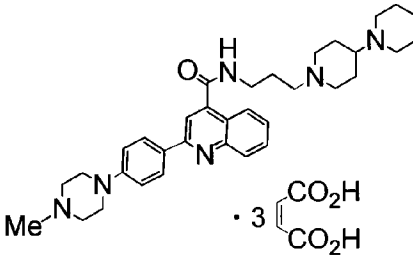
[0726]

[化148]

19		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.54 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.46-2.57 (5H, m), 2.59 (3H, s), 2.81-2.91 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.76 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.22-7.34 (5H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.48 (1H, s).
20		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.43-2.50 (4H, m), 2.60-2.67 (4H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.70-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.30 (1H, brs), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.81 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.21-7.30 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.0 Hz).
21		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.57 (2H, m), 1.87-2.07 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.60 (8H, m), 2.82-2.90 (4H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.62-3.70 (4H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.79 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.25-7.33 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz).
22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 2.36 (6H, s), 2.49 (6H, s), 2.53-2.60 (10H, m), 3.39 (4H, t, J = 6.6 Hz), 3.64-3.90 (10H, m), 6.78 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.79 (2H, s), 6.99 (2H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.0 Hz).

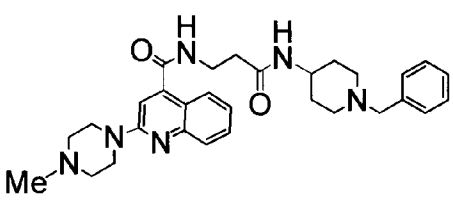
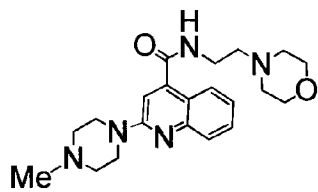
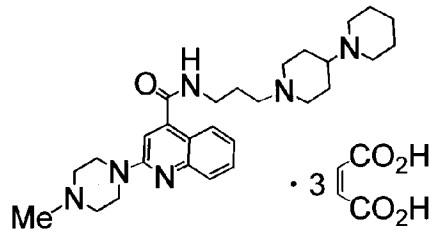
[0727]

[化149]

2 3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.43–1.53 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.10 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.38 (3H, s), 2.58–2.61 (6H, m), 2.80 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.34 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 3.74–3.86 (3H, m), 5.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.07 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.23–7.33 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.16–8.12 (2H, m), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz).
2 4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 2.39 (3H, s), 2.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.62 (4H, t, J = 3.9 Hz), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.36 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.68–3.72 (6H, m), 6.60 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz).
2 5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : 1.69–1.71 (2H, m), 1.89–2.13 (8H, m), 2.32 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.83 (2H, t, J = 12.0 Hz), 3.00 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.30–3.49 (10H, m), 3.58–3.66 (7H, m), 6.26 (6H, s), 7.21 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.12–8.15 (2H, m), 8.18 (2H, d, J = 9.3 Hz).

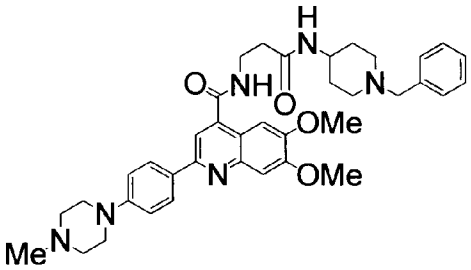
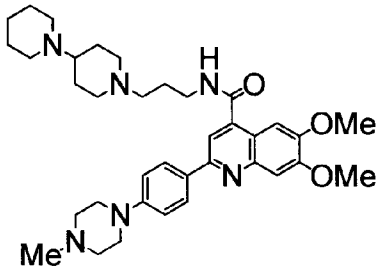
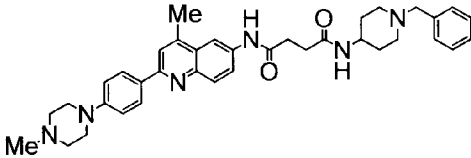
[0728]

[化150]

26		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.42-1.51 (2H, m), 1.88 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.10 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.35 (3H, s), 2.52-2.58 (6H, m), 2.80 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.48 (2H, s), 3.75-3.82 (7H, m), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.91 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.21-7.33 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz).
27		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.52 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.55 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.70 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.79 (4H, t, J = 4.9 Hz), 6.48-6.51 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz).
28		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.52-1.60 (2H, m), 1.71-1.93 (8H, m), 2.19 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.76-2.82 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.00-3.03 (2H, m), 3.18-3.44 (9H, m), 3.50-3.56 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.06 (6H, s), 7.30-7.34 (2H, m), 7.61 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (1H, t, J = 5.6 Hz).

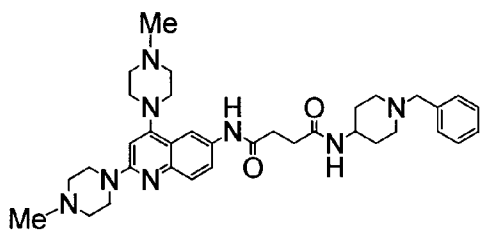
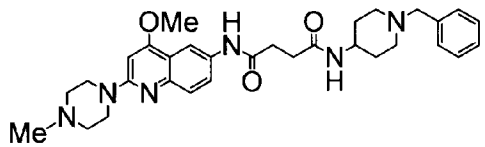
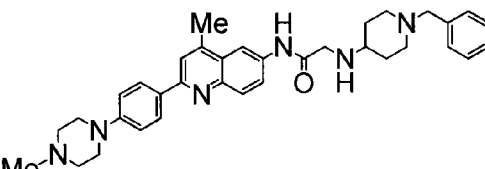
[0729]

[化151]

29		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.40-1.54 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.61 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 3.32 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 3.74-3.90 (3H, m), 4.02 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.34 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 8.8 Hz).
30		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.90-1.05 (2H, m), 1.22-1.87 (12H, m), 1.93-2.02 (4H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.60 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.93-3.01 (2H, m), 3.32 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.68 (1H, dt, J = 4.1, 5.1 Hz), 4.02 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.75 (1H, t, J = 4.1 Hz).
31		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.42-1.55 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.58-2.70 (9H, m), 2.75-2.82 (4H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.78-3.90 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.33 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.61 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.83 (1H, s).

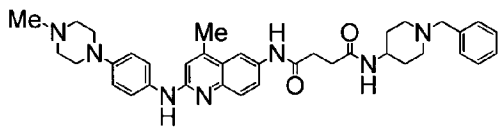
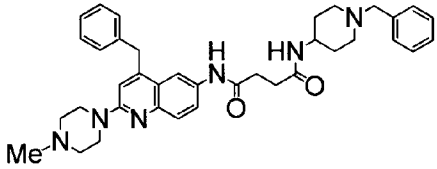
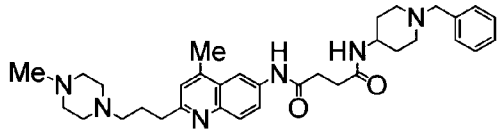
[0730]

[化152]

3 2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.58-2.81 (10H, m), 3.13-3.27 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.74-3.85 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.39 (1H, s), 7.20-7.33 (5H, m), 7.37 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.70 (1H, brs).
3 3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.40-1.54 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (4H, t, J = 5.2 Hz), 2.56-2.83 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.73 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.74-3.86 (1H, m), 3.96 (3H, s), 5.68-5.76 (1H, brs), 6.25 (1H, s), 7.20-7.34 (5H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, brs).
3 4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.43-1.56 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.48-2.63 (5H, m), 2.72 (3H, s), 2.82-2.94 (2H, m), 3.28-3.35 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.02-8.12 (3H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.63 (1H, s).

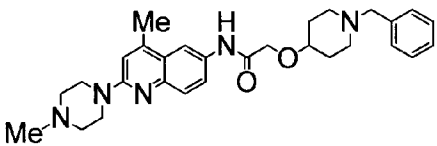
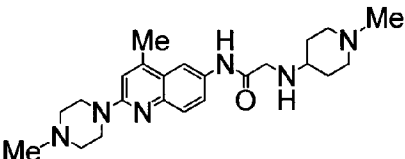
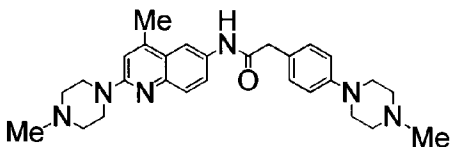
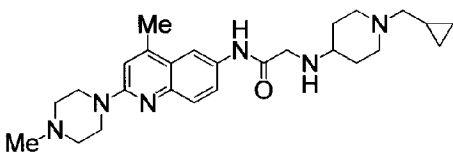
[0731]

[化153]

35		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.40-1.51 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.57-2.66 (6H, m), 2.72-2.79 (4H, m), 3.18-3.22 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.74-3.85 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.62 (1H, brs), 6.69 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.32 (5H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.86 (1H, brs).
36		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.38-1.51 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.51 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.54-2.81 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.70-3.89 (1H, m), 4.27 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70 (1H, s), 7.14-7.35 (10H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.45 (1H, brs).
37		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.40-1.53 (2H, m), 1.85-2.15 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.28-2.61 (10H, m), 2.61 (3H, s), 2.61-2.68 (2H, m), 2.73-2.82 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.46 (2H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 5.64-5.74 (1H, brs), 7.11 (1H, s), 7.21-7.33 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88 (1H, brs).

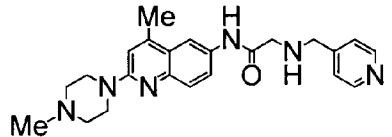
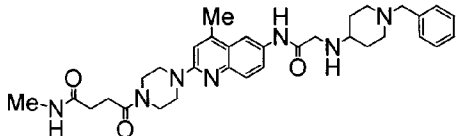
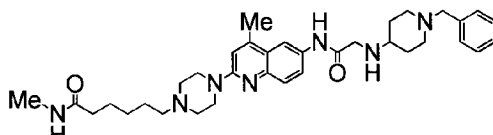
[0732]

[化154]

38		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.69–1.78 (2H, m), 1.96–2.00 (2H, m), 2.17–2.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.54–2.59 (7H, m), 2.77–2.80 (2H, m), 3.49–3.53 (3H, m), 3.74 (3H, t, J = 4.8 Hz), 4.11 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.30–7.33 (5H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, s).
39		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.45–1.55 (2H, m), 1.92–2.03 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.49–2.56 (5H, m), 2.59 (3H, s), 2.83–2.86 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.48 (1H, s).
40		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 2.35–2.37 (6H, m), 2.54–2.61 (11H, m), 3.24 (4H, t, J = 4.0 Hz), 3.69–3.73 (6H, m), 6.82 (1H, s), 6.96 (2H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.23–7.30 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.6 Hz).
41		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.12–0.78 (2H, m), 0.49–0.54 (2H, m), 0.82–0.92 (1H, m), 1.47–1.57 (2H, m), 1.93–2.06 (4H, m), 2.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.36 (3H, s), 2.49–2.59 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.44 (2H, s), 3.73 (4H, t, J = 5.2 Hz), 6.84 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.50 (1H, s).

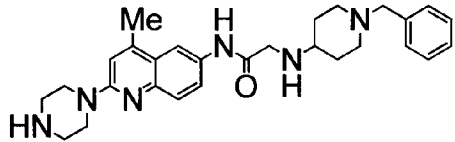
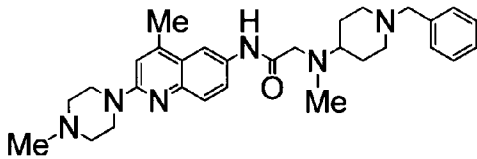
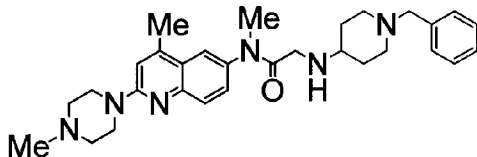
[0733]

[化155]

4 2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.54–2.59 (7H, m), 3.50 (2H, s), 3.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.93 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 9.11 (1H, s).
4 3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.21–1.32 (2H, m), 1.40–1.55 (2H, m), 1.86–2.10 (4H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.60 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.79 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.83–2.93 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.47–3.54 (2H, m), 3.60–3.70 (4H, m), 3.73–3.81 (4H, m), 5.99 (1H, brs), 6.82 (1H, s), 7.20–7.32 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.49 (1H, s).
4 4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.30–1.72 (8H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 1.99–2.08 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.38–2.44 (2H, m), 2.48–2.62 (8H, m), 2.80 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.84–2.91 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.69–3.75 (4H, m), 5.51 (1H, brs), 6.82 (1H, s), 7.21–7.31 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.46 (1H, s).

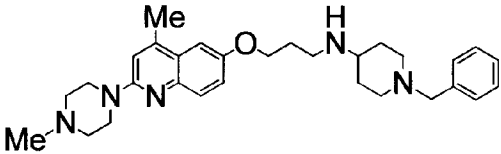
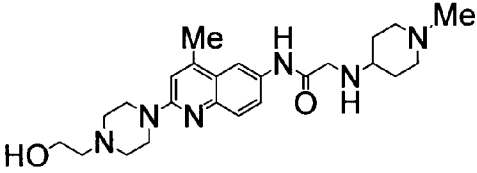
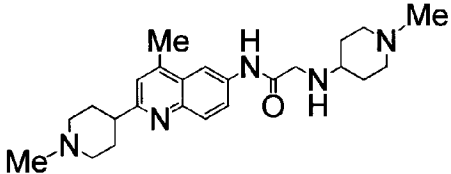
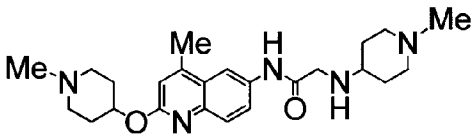
[0734]

[化156]

4 5		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.42-1.54 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 2.98-3.05 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.65-3.72 (4H, m), 6.84 (1H, s), 7.22-7.33 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.48 (1H, s).
4 6		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.57-1.69 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.53-2.57 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.71-3.76 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.22-7.35 (5H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.39 (1H, s).
4 7		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.28-1.40 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52-2.58 (7H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.76-3.82 (4H, m), 6.88 (1H, s), 7.20-7.32 (6H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz).

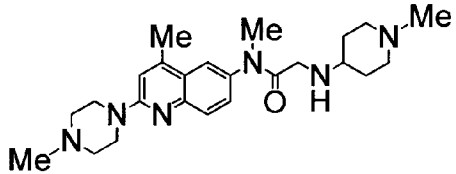
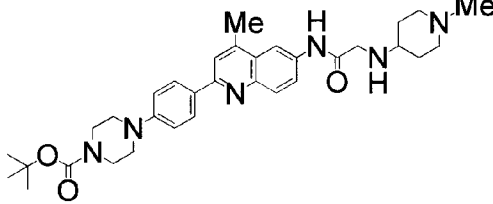
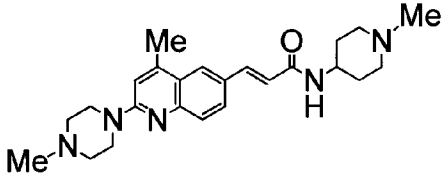
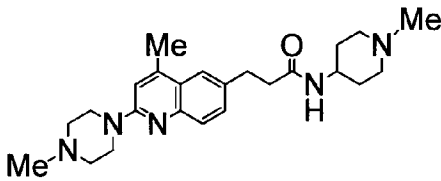
[0735]

[化157]

48		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.35-1.45 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 1.97-2.05 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.47-2.56 (8H, m), 2.84-2.88 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.98-7.31 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz).
49		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.44-1.54 (2H, m), 1.91-2.03 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.47-2.66 (10H, m), 2.83 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.44 (3H, s), 3.67-3.74 (6H, m), 6.84 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.48 (1H, s).
50		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.44-1.57 (2H, m), 1.90-2.06 (8H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.47-2.57 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.79-2.90 (3H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.65 (1H, brs).
51		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.44-1.57 (2H, m), 1.82-2.06 (6H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.67-2.79 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.45 (2H, s), 5.24-5.36 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.56 (1H, brs).

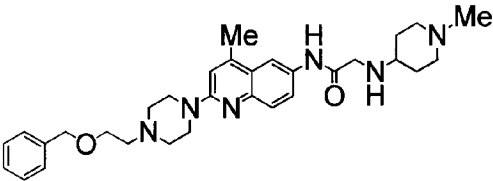
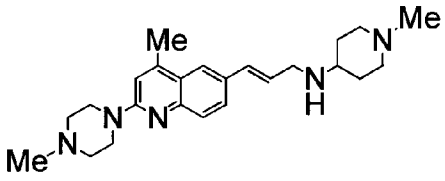
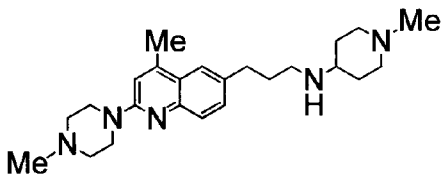
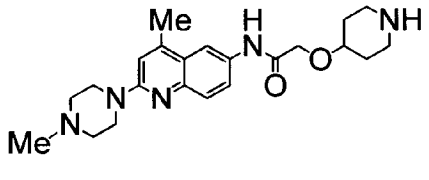
[0736]

[化158]

5 2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.30–1.39 (4H, m), 1.90–1.91 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.25–2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.54–2.57 (7H, m), 2.72 (2H, d, J = 11.9 Hz), 3.14 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.78 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.89 (1H, s), 7.29–7.32 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz).
5 3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.45–1.54 (11H, m), 1.91–2.03 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.47–2.60 (4H, m), 2.84 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.44 (3H, s), 3.55–3.73 (8H, m), 6.83 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.49 (1H, s).
5 4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.50–1.60 (2H, m), 2.01–2.03 (2H, m), 2.13–2.20 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53–2.59 (7H, m), 2.82 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.78 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.92–4.00 (1H, m), 5.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.83 (1H, s), 7.63–7.75 (3H, m).
5 5		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.23–1.36 (2H, m), 1.81–1.83 (2H, m), 2.01–2.07 (2H, m), 2.22–2.35 (8H, m), 2.49–2.65 (9H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.72–3.75 (5H, m), 5.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.82 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, d, H = 8.8 Hz).

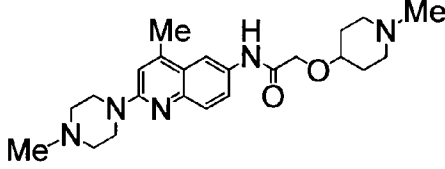
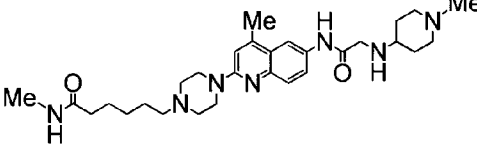
[0737]

[化159]

56		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.45-1.55 (2H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.45-2.58 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.80-2.88 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.70-3.76 (4H, m), 4.57 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.26-7.35 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.46 (1H, s).
57		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.42-1.51 (2H, m), 1.93-2.07 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53-2.58 (8H, m), 2.85 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.48 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.75 (4H, t, J = 5.2 Hz), 6.34 (1H, dt, J = 16.0, 6.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.82 (1H, s), 7.63-7.66 (3H, m).
58		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.34-1.44 (2H, m), 1.84-2.01 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 2.53-2.57 (7H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.76-2.82 (4H, m), 3.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz).
59		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.53-1.62 (m, 2H), 2.02 (dd, 2H, J = 12.9, 3.7 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.55 (t, 4H, J = 5.1 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.74 (t, 4H, J = 5.1 Hz), 4.13 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.43 (brs, 1H).

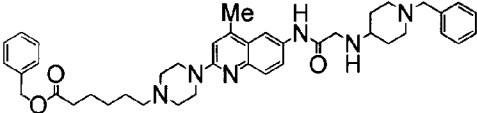
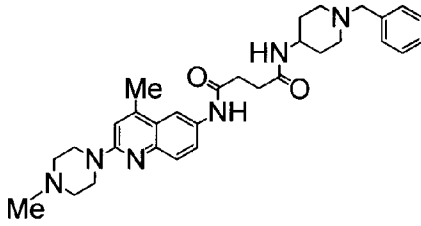
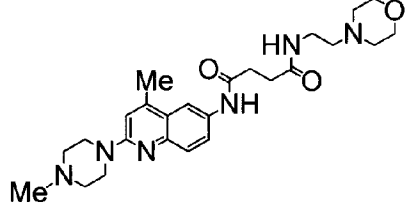
[0738]

[化160]

6 0		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.72-1.81 (2H, m), 1.97-2.02 (2H, m), 2.18 (2H, t, J = 9.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.59 (3H, s), 2.73-2.76 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.74 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.11 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, brs).
6 1		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.10-0.14 (2H, m), 0.51-0.56 (2H, m), 0.87-0.90 (1H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.20-2.29 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.59 (3H, s), 2.91-2.95 (2H, m), 3.50-3.52 (1H, m), 3.74 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.12 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, brs).
6 2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.32-1.42 (2H, m), 1.44-1.72 (6H, m), 1.90-2.06 (4H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.48-2.60 (8H, m), 2.80-2.88 (5H, m), 3.44 (2H, s), 3.69-3.76 (4H, m), 5.45 (1H, brs), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.48 (1H, s).

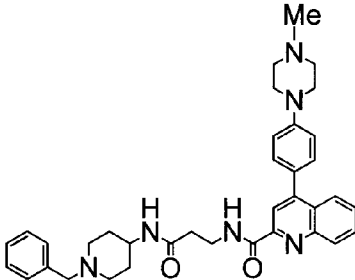
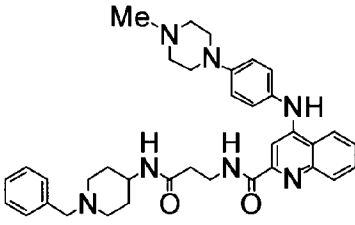
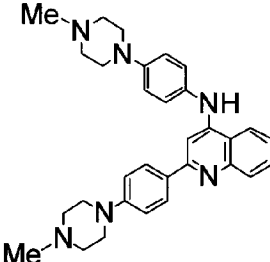
[0739]

[化161]

6 3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 1.32-1.42 (2H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.50-2.61 (10H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.48-3.54 (2H, m), 3.66-3.75 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.28-7.39 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.48 (1H, s).
6 4		
6 5		

[0740]

[化162]

66		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.38-1.52 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.52-2.68 (6H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.32-3.38 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.78-3.92 (3H, m), 5.68-5.80 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.36 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.71 (1H, t, J = 6.6 Hz).
67		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.38-1.50 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.61 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.68-2.80 (2H, m), 3.23 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.45 (2H, s), 3.70-3.87 (3H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.36 (7H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.66-7.74 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.2 Hz).
68		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.54-2.70 (8H, m), 3.20-3.40 (8H, m), 6.57 (1H, s), 6.90-7.10 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.24-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.05-8.15 (1H, m).

[0741] [試験例1] TLR9発現レポーター細胞を用いたTLR9活性化阻害試験

1) TLR9発現レポーター細胞の樹立

ヒトTLR9発現細胞は、ヒト胎児腎臓細胞株であるHEK293にヒトTLR9を発現させた細胞をInvivogen社より購入した(hTLR9/293xL)。hTLR9/293xLは10%ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシンを含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM(

s i g m a)) を用いて継代培養した。NF κ B 認識配列の4回繰返しにホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結したpGL4.28 (Promega) をFugene6 (Roche) を用いてリポフェクションにより遺伝子導入した。ハイグロマイシン、ブラストサイジン耐性細胞クローンを選択し、TLR9 発現レポーター細胞とした (hTLR9 NF κ B-luc/293xL)。

2) TLR9 活性化阻害試験

hTLR9 NF κ B-luc/293xL を96ウェルホワイトマイクロタイタープレートに $1.0 \times 10^4 / 80 \mu\text{L}$ で播き、CO₂インキュベータ中で37℃、1晩培養した。DMEMにより希釈した被検化合物 (10 μL) を添加し、終濃度0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 μM とした。1時間後にTLR9リガンドであるCpG-B DNA (ODN2006) (Invivogen) を終濃度1 μM となるように添加した (10 μL)。合計100 μL として4時間CO₂インキュベータ中でインキュベート後にルシフェラーゼ活性をTLR9活性として測定した。ルシフェラーゼ活性はBright Glo (Promega) を60 μL 添加し、マルチマイクロプレートリーダーARVO (Perkin Elmer) により発光量を測定した。被検化合物を添加していない場合のルシフェラーゼ活性を100%として、各被検化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀値) を計算した。

[0742] 3) 結果

上記実施例によって得られた化合物の活性値 (IC₅₀値) を表1に示す。

[0743]

[表1]

表 1

実施例	IC ₅₀ 値 (nM)	実施例	IC ₅₀ 値 (nM)
2	98	37	117
3	160	38	24
5	719	39	33
6	15	40	42
7	10	41	16
8	6	42	510
9	7	43	112
10	14	44	28
11	19	45	19
12	20	46	42
13	15	47	33
14	68	48	28
15	85	49	157
16	28	50	155
17	43	51	38
18	48	52	125
19	15	53	183
20	32	54	41
21	26	55	164
22	38	56	66
23	50	57	23
24	318	58	30
25	35	60	81
26	103	59	212
28	58	61	165
29	20	62	618
30	17	63	190
31	19	64	26
32	76	65	260
33	39	66	78
34	21	67	56
35	11	68	9
36	37		

[0744] 以上より、本発明の化合物は強いTLR9阻害作用を有していることが確認された。したがって、本発明の一般式(1)で表されるキノリン誘導体は、TLR9阻害剤として、TLR9シグナルの活性化に関連する疾患、例えば、RA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、G

vHD又は敗血症による心筋症の予防剤及び／又は治療剤の有効成分として有用であることがわかった。

[0745] [試験例2] TLR7発現レポーター細胞を用いたTLR7活性化阻害試験

1) TLR7発現レポーター細胞の樹立

ヒトTLR7発現細胞は、ヒト胎児腎臓細胞株であるHEK293にヒトTLR7を発現させた細胞をInvivogen社より購入した(hTLR7/293xL)。hTLR7/293xLは10%ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシンを含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM (sigma))を用いて継代培養した。NFκB認識配列の4回繰り返しにホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結したpGL4.28(Promega)をFugene6(Roche)を用いてリポフェクションにより遺伝子導入した。ハイグロマイシン、ブラストサイジン耐性細胞クローンを選択し、TLR7発現レポーター細胞とした(hTLR7 NFκB-luc/293xL)。

2) TLR7活性化阻害試験

hTLR7 NFκB-luc/293xLを96ウェルホワイトマイクロタイタープレートに 1.0×10^4 /80μLで播き、CO₂インキュベータ中で37℃、1晩培養した。DMEMにより希釈した被検化合物(10μL)を添加し、終濃度0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10μMとした。1時間後にTLR7リガンドであるImiquimod(Invivogen)を終濃度10μMとなるように添加した(10μL)。合計100μLとして4時間CO₂インキュベータ中でインキュベート後にルシフェラーゼ活性をTLR7活性として測定した。ルシフェラーゼ活性はBright Glo(Promega)を60μL添加し、マルチマイクロプレートリーダーARVO(Perkin Elmer)により発光量を測定した。被検化合物を添加していない場合のルシフェラーゼ活性を100%として、各被検化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を計算した。

3) 結果

上記実施例によって得られた化合物の活性値 (IC_{50} 値) を表 2 に示す。

[0746] [表2]

表 2

実施例	IC_{50} 値 (nM)	実施例	IC_{50} 値 (nM)
19	543	40	919
23	977	48	444
25	462	57	573
30	546	58	892
31	483	66	409
34	201	67	618
36	940	68	71

[0747] 以上より、本発明の化合物は強い TLR7 阻害作用を有していることが確認された。したがって、本発明の一般式 (1) で表されるキノリン誘導体は、TLR7 阻害剤として、TLR7 シグナルの活性化に関連する疾患、例えば、RA、SLE、SS、MS、IBD、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群、血管炎などの自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD 又は敗血症による心筋症の病態の予防剤及び／又は治療剤の有効成分として有用であることがわかった。

[0748] [試験例 3] 関節リウマチモデルを用いた TLR9 活性化阻害化合物の病態抑制効果

実施例 19 及び 39 の化合物の関節リウマチ (RA) 治療効果を、RA の動物モデルであるマウスコラーゲン誘発関節炎モデル (マウス CIA モデル) で評価した。(FDA, CBER, CDER, CDRH: Guidance for industry - Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) -. (1999))。

[0749] (1) 使用動物および群設定

動物は、雄性DBA／1Jマウス（日本チャールスリバー（株））を使用した。7週齢のDBA／1Jマウスの体重を測定し、これを指標にした単変数によるブロック化割付を用いて群分けを行った。群構成は、コントロール群（投与媒体（0.5%ヒドロキシメチルプロピルセルロース水溶液）投与群）、実施例19または39の化合物 25mg/kg投与群、実施例19または39の化合物 50mg/kg投与群とした。

[0750] (2) 試験方法

0.3%の2型コラーゲン溶液（コラーゲン技術研修会）と生理食塩液（大塚製薬工業）を2：1の割合に混合し、0.2%の2型コラーゲン溶液を調製した。次いで、0.2%の2型コラーゲン溶液とAdjuvant Complete Freund（DIFCO）を等量混和して、氷冷下でハンディマイクロホモジナイザーNS-310E（マイクロテックニチオン）により初回感作用エマルジョンを調製した。動物の尾根部をバリカンで刈毛した後、尾根部の左右2箇所、初回感作用エマルジョンを各0.05mL皮内投与した。初回感作終了後、初回感作34日後（追加感作14日後）まで、1日1回の薬液の経口投与を行った。

[0751] 初回感作20日後に以下の手順で追加感作を行った。0.3%の2型コラーゲン溶液と生理食塩液を2：1の割合に混合し、0.2%の2型コラーゲン溶液を調製した。次いで、0.2%の2型コラーゲン溶液とAdjuvant Incomplete Freund（DIFCO）を等量混和して、氷冷下でハンディマイクロホモジナイザーNS-310Eにより追加感作用エマルジョンを調製した。調製した追加感作用エマルジョン0.1mLを、尾根部皮内に投与することで追加感作を行い、関節炎を誘発させた。主要評価項目である四肢腫脹の判定は、追加感作の7日後の初回判定、10または11日後の中間判定、14日後の最終判定の計3回、盲験下で3名の判定者によるarthritis score（関節炎スコア）判定で行った。腫脹の評価基準は、下記に示した4段階の基準を四肢毎に適用し、四肢の合計を個体の関節炎スコアとした。

[0752] 0点：腫脹なし

1点：1指に腫脹が認められる、或いは肢全体に僅かな腫脹が認められる場合

2点：2～4指に腫脹が認められる、或いは肢全体に明らかな腫脹が認められる場合

3点：全指に腫脹が認められる、または肢全体に強い腫脹が認められる、或いは肢全体に明らかな腫脹が認められ、かつ2指以上に腫脹が認められる場合

[0753] 副次的評価項目として、追加感作15日後の眼窩採血サンプルを用いた、ELISA法による血漿中抗2型コラーゲンIgG抗体価の測定を行った。

[0754] (3) 試験結果

図1に、関節炎スコアの経時変化を平均値で示した。コントロール群（薬剤非投与群）、実施例19の化合物25mg/kg投与群および50mg/kg投与群における、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルの関節炎スコアの経時変化を示す図である。コントロール群は、追加感作7日後以降、関節炎スコアの上昇が認められた。これに対し、実施例19の化合物の投与群は、用量依存性が示唆される有意な抑制作用を50mg/kgの用量で示した。なお、図中の**と***は、コントロール群を比較対照としたSteelの多重比較検定において、危険率がそれぞれ1%未満（ $p < 0.01$ ）および0.1%未満（ $p < 0.001$ ）であることを示す。

[0755] 図2に、追加感作15日後における抗2型コラーゲンIgG抗体価を平均値で示した。コントロール群（薬剤非投与群）、実施例19の化合物の25mg/kg投与群および50mg/kg投与群における、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルの追加感作15日後の抗2型コラーゲンIgG抗体価を示す図である。コントロール群に対して、実施例19の化合物の25および50mg/kg投与群は、用量依存性が示唆される有意な抑制作用を示した。なお、図中の**は、コントロール群を比較対照としたSteelの多重比較検定において、危険率が1%未満（ $p < 0.01$ ）であることを示す。

[0756] 図3に、関節炎スコアの経時変化を平均値で示した。コントロール群（薬剤非投与群）、実施例39の化合物25mg/kg投与群および50mg/kg投与群における、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルの関節炎スコアの経時変化を示す図である。コントロール群は、追加感作7日後以降、関節炎スコアの上昇が認められた。これに対し、実施例39の化合物の投与群は、用量依存性が示唆される有意な抑制作用を50mg/kgの用量で示した。なお、図中の**は、コントロール群を比較対照としたSteelの多重比較検定において、危険率が1%未満（ $p < 0.01$ ）であることを示す。

[0757] 図4に、追加感作15日後における抗2型コラーゲンIgG抗体価を平均値で示した。コントロール群（薬剤非投与群）、実施例39の化合物25mg/kg投与群および50mg/kg投与群における、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルの追加感作15日後の抗2型コラーゲンIgG抗体価を示す図である。コントロール群に対して、実施例39の化合物の25および50mg/kg投与群は、用量依存性が示唆される有意な抑制作用を示した。なお、図中の*は、コントロール群を比較対照としたSteelの多重比較検定において、危険率が5%未満（ $p < 0.05$ ）であることを示す。

[0758] 関節炎スコアおよび抗2型コラーゲンIgG抗体価の結果より、実施例19および39の化合物は関節リウマチの治療剤として有効である。

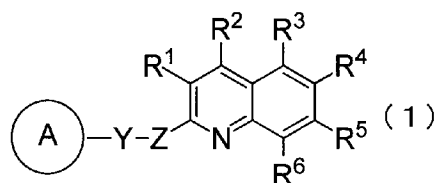
産業上の利用可能性

[0759] 本発明のキノリン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、優れたTLR3、7及び／又は9阻害作用を有しており、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶又はGvHDの予防および／又は治療剤への使用に有用である。本発明は、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GvHD又は敗血症による心筋症の予防及び／又は治療剤を提供し、製薬工業において有用であり、産業上の利用可能性を有している。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（１）：

[化1]



[式中、

環Aは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Aは、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、ヒドロキシC₁₋₃アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシC₁₋₆アルキル基及びベンジルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

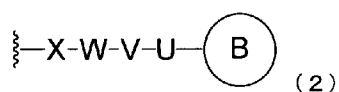
Yは、結合又はフェニレン基を示し、

Zは、結合、C₁₋₆アルキレン基、N-R⁷基又は酸素原子を示し、

ここでR⁷は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

R²又はR⁴のいずれか一方はR⁸基を示し、もう一方は、式（２）：

[化2]

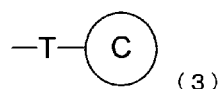


{式中、

環Bは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(3)：

[化3]



(式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよく、

X及びVは、同一又は異なって、結合、酸素原子、 $N-R^{11}$ 、 $C(O)NH$ 基又は $NHC(O)$ 基を示し、

ここで R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

ここで環Bが5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基であるとき、

Uは、結合又はC₁₋₆アルキレン基を示し、

Wは、C₁₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基を示し、ここで前記C₁₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基はオキソ基を1又は2個有してもよく、

但しX、V及びUが同時に結合を示すことはなく、

ここで環Bが5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基であるとき、

X = NH基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NH基、及びU = 結合を示すか、或いは

X = NHC(O)基、W = C₁₋₆アルキレン基、V = NH基、及びU = C₁₋₆アルキレン基を示す}

を示し、

R¹、R³、R⁵、R⁶及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子；C₁₋₃アルキル基；C₁₋₃アルキルオキシ基；C₁₋₃アルキル基で置換されてもよい5又は6員の飽和ヘテロ環基；或いは、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル基を示し、

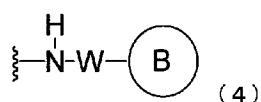
但し、

Yがフェニレン基を示し、

Zが結合を示し、そして

R²が式(4)：

[化4]



{式中、

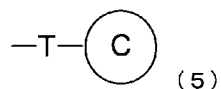
WはC₁₋₆アルキレン基を示し、

環Bは、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルオ

キシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式（５）：

[化5]



（式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す）

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい}

を示す場合を除き、

さらに、 $N^1-(1\text{-ベンジルピペリジン-4-イル})-N^4-[4\text{-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル}]$ スクシンアミド、及び

$N^1-[4\text{-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル}]-N^4-(2\text{-モルホリノエチル})$ スクシンアミドを除く]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項2]

環Aがピペラジニル基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であり、環Bがピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、又はキノリル基であり、そして環Cがシクロプロピル基、フェニル基、ピペリジニル基又はピペラジニル基である、請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3]

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - (キノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - (2 - ピペリジノキノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - (2 - モルホリノキノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N¹ - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - [2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N¹ - [1 - (2 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N⁴ - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N¹ - [1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N⁴ - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N¹ - [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N⁴ - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N¹ - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N

4- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、
N¹- [1- (2, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、
4- [4- (ベンジルアミノ) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミド、
N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、
1-ベンジル-N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボキサミド、
6- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ヘキサナミド、
N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -6- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} ヘキサナミド、
N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、
N- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド) エチル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、
2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラ

ジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、
2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-
メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]
アセトアミド、
N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- { [4-メチル-
2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミ
ノ} アセトアミド、
N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N³- [4-メチル
-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プ
ロパン-1, 3-ジアミン、
N¹, N³-ビス [4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イ
ル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、
N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-
オキソプロピル} -2- [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)
フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、
2- [4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -N- (
2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、
N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル]
-2- [4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリ
ン-4-カルボキサミド、
N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-
オキソプロピル} -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリ
ン-4-カルボキサミド、
2-(4-メチルピペラジン-1-イル) -N-(2-モルホリノエ
チル) キノリン-4-カルボキサミド、
N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル]
-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキ
サミド、

$N - \{3 - [(1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}] - 3 - \text{オキソプロピル}\} - 6, 7 - \text{ジメトキシ} - 2 - [4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{キノリン} - 4 - \text{カルボキサミド、}$
 $N - [3 - ([1, 4' - \text{ビピペリジン}] - 1' - \text{イル}) \text{プロピル}] - 6, 7 - \text{ジメトキシ} - 2 - [4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{キノリン} - 4 - \text{カルボキサミド、}$
 $N^1 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) - N^4 - \{4 - \text{メチル} - 2 - [4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{キノリン} - 6 - \text{イル}\} \text{スクシンアミド、}$
 $N^1 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) - N^4 - [2, 4 - \text{ビス} (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{キノリン} - 6 - \text{イル}] \text{スクシンアミド、}$
 $N^1 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) - N^4 - [4 - \text{メトキシ} - 2 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{キノリン} - 6 - \text{イル}] \text{スクシンアミド、}$
 $2 - [(1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}] - N - \{4 - \text{メチル} - 2 - [4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{キノリン} - 6 - \text{イル}\} \text{アセトアミド、}$
 $N^1 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) - N^4 - (4 - \text{メチル} - 2 - \{[4 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{アミノ}\} \text{キノリン} - 6 - \text{イル}) \text{スクシンアミド、}$
 $N^1 - [4 - \text{ベンジル} - 2 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{キノリン} - 6 - \text{イル}] - N^4 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) \text{スクシンアミド、}$
 $N^1 - (1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) - N^4 - \{4 - \text{メチル} - 2 - [3 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{プロピル}] \text{キノリン} - 6 - \text{イル}\} \text{スクシンアミド、}$
 $2 - [(1 - \text{ベンジルピペリジン} - 4 - \text{イル}) \text{オキシ}] - N - [4 -$

メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド、

2-{[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]アセトアミド、

4-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-4-オキソブタンアミド、

6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルヘキササンアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノ

リン-6-イル] アセトアミド、

1-ベンジル-N-(3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]オキシ}プロピル)ピペリジン-4-アミン、

N-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-メチルキノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

N-{4-メチル-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]キノリン-6-イル}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

tert-ブチル 4-(4-メチル-6-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}キノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、

(E)-3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリルアミド、

3-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオンアミド、

N-(2-{4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}-4-メチルキノリン-6-イル)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド、

(E) -1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アリル} ピペリジン-4-アミン、

1-メチル-N- {3- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロピル} ピペリジン-4-アミン、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- (ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N-メチル-6- [4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノアミド、

ベンジル 6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノエート、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-2-カルボキサミド、

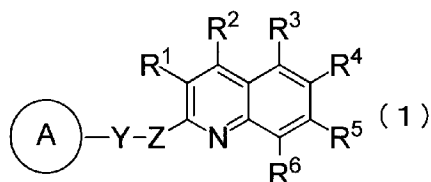
及び

N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
キノリン-4-アミン

からなる群から選択される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒
和物。

[請求項4] 次の一般式 (1) :

[化6]



[式中、

環 A は、5 又は 6 員の飽和含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環 A は、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、ヒドロキシC₁₋₃アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₃アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシC₁₋₆アルキル基及びベンジルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル基からなる群より選択される 1～3 個の置換基を有してもよく、

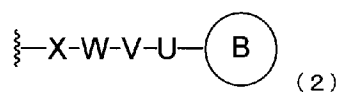
Y は、結合又はフェニレン基を示し、

Z は、結合、C₁₋₆アルキレン基、N-R⁷基又は酸素原子を示し、

ここで R⁷ は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は 2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

R²又は R⁴のいずれか一方は R⁸基を示し、もう一方は、式 (2) :

[化7]

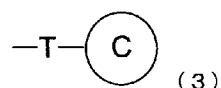


{式中、

環Bは、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、
 或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオ
 キシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(3)：

[化8]



(式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキ
 レン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼン
 スルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の
 飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基
 を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオ
 キシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換
 基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼン
 スルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよ

く、

X及びVは、同一又は異なって、結合、酸素原子、N-R¹¹、C(O)NH基又はNHC(O)基を示し、

ここでR¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

Uは、結合又はC₁₋₆アルキレン基を示し、

Wは、C₁₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基を示し、ここで前記C₁₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基はオキソ基を1又は2個有してもよく、

但しX、V及びUが同時に結合を示すことはない}

を示し、

R¹、R³、R⁵、R⁶及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子；C₁₋₃アルキル基；C₁₋₃アルキルオキシ基；C₁₋₃アルキル基で置換されてもよい5又は6員の飽和ヘテロ環基；或いは、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル基を示し、

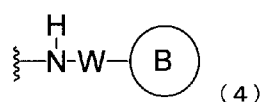
但し、

Yがフェニレン基を示し、

Zが結合を示し、そして

R²が式(4)：

[化9]



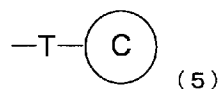
{式中、

WはC₁₋₆アルキレン基を示し、環Bは、C₆₋₁₀アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Bは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルキルオ

キシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、及び式(5)：

[化10]



(式中、

Tは、結合、 $N-R^9$ 基、 $NH-C_{1-6}$ アルキレン基又は C_{1-6} アルキレン基を示し、

ここで R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、

環Cは、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5又は6員の飽和含窒素ヘテロ環基、或いは5～10員の芳香族含窒素ヘテロ環基を示し、

ここで環Cは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基及び $NH-R^{10}$ 基からなる群より選択される1～3個の置換基を有してもよく、

ここで R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は2-ニトロベンゼンスルホニル基を示す)

で示される基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい}

を示す場合を除く]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選択される少なくとも1種の阻害剤。

[請求項5]

環Aがピペラジニル基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であり、環Bがフェニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、又はキノリル基であり、そして環Cがシクロプロピル基、フェニル基、ピペリジニル基又はピペラジニル基である、請

求項4に記載の阻害剤。

[請求項6]

N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^4 - (キノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^4 - (2 - ピペリジノキノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^4 - (2 - モルホリノキノリン - 6 - イル) スクシンアミド、

N^1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N^4 - [2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - [1 - (2 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N^4 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - [1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N^4 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N^4 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N^4 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

N^1 - [1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - N^4 - [4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル] スクシンアミド、

4- [4- (ベンジルアミノ) ピペリジン-1-イル] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -4-オキソブタンアミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

1-ベンジル-N- (3- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} -3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

6- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] ヘキサナミド、

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -6- { [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} ヘキサナミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

N- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド) エチル] -4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-カルボキサミド、

2- [N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-ニトロフェニルスルホンアミド] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- { [4-メチル-

2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アミノ} アセトアミド、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N³- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、

N¹, N³-ビス [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] プロパン-1, 3-ジアミン、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- (2-モルホリノエチル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、

N- [3- ([1, 4'-ビピペリジン] -1'-イル) プロピル] -6, 7-ジメトキシ-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル)

ル) フェニル] キノリン-4-カルボキサミド、
N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル
-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリ
ン-6-イル} スクシニアミド、
N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [2, 4-ビ
ス (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシ
ニアミド、
N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メトキ
シ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル]
スクシニアミド、
2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -N- {4-
メチル-2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
キノリン-6-イル} アセトアミド、
N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- (4-メチル
-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミ
ノ} キノリン-6-イル) スクシニアミド、
N¹- [4-ベンジル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キ
ノリン-6-イル] -N⁴- (1-ベンジルピペリジン-4-イル)
スクシニアミド、
N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- {4-メチル
-2- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] キノリ
ン-6-イル} スクシニアミド、
2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] -N- [4-
メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イ
ル] アセトアミド、
N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリ
ン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ
] アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アセトアミド、

2-{[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]アセトアミド、

4-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-4-オキソブタンアミド、

6-[4-(6-{2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]アセトアミド}-4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルヘキサナアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-N-メチル-N-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]アセトアミド、

1-ベンジル-N-(3-{[4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]オキシ}プロピル)ピペリジン-4-アミン、

N-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]

－4－メチルキノリン－6－イル} －2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド、

N－ [4－メチル－2－ (1－メチルピペリジン－4－イル) キノリン－6－イル] －2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド、

N－ {4－メチル－2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) オキシ] キノリン－6－イル} －2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド、

N－メチル－N－ [4－メチル－2－ (4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－6－イル] －2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド、

tert－ブチル 4－ (4－メチル－6－ {2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド} キノリン－2－イル) ピペラジン－1－カルボキシレート、

(E)－3－ [4－メチル－2－ (4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－6－イル] －N－ (1－メチルピペリジン－4－イル) アクリルアミド、

3－ [4－メチル－2－ (4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－6－イル] －N－ (1－メチルピペリジン－4－イル) プロピオンアミド、

N－ (2－ {4－ [2－ (ベンジルオキシ) エチル] ピペラジン－1－イル} －4－メチルキノリン－6－イル) －2－ [(1－メチルピペリジン－4－イル) アミノ] アセトアミド、

(E)－1－メチル－N－ {3－ [4－メチル－2－ (4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－6－イル] アリル} ピペリジン－4－アミン、

1－メチル－N－ {3－ [4－メチル－2－ (4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－6－イル] プロピル} ピペリジン－4－アミ

ン、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- (ピペリジン-4-イルオキシ) アセトアミド

、

N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド、

2- { [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -N- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] アセトアミド、

N-メチル-6- [4- (4-メチル-6- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノアミド、

ベンジル 6- [4- (6- {2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] アセトアミド} -4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノエート、

N¹- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N⁴- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] スクシンアミド、

N¹- [4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-6-イル] -N⁴- (2-モルホリノエチル) スクシンアミド

、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] キノリン-2-カルボキサミド、

N- {3- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-オキソプロピル} -4- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} キノリン-2-カルボキサミド、

及び

N, 2-ビス [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
キノリン-4-アミン

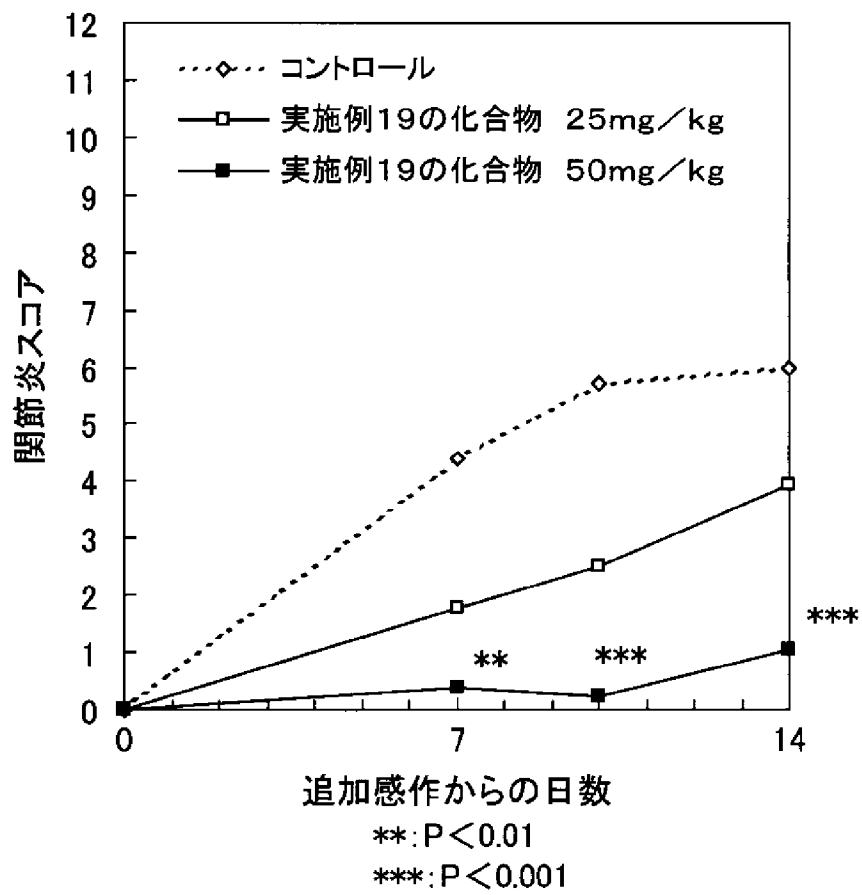
からなる群から選択される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、TLR3、TLR7及びTLR9からなる群から選択される少なくとも1種の阻害剤。

[請求項7] 請求項4～6のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病又は敗血症による心筋症の予防および／又は治療剤。

[請求項8] 自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、ベーチェット症候群又は血管炎である、請求項7に記載の予防及び／又は治療剤。

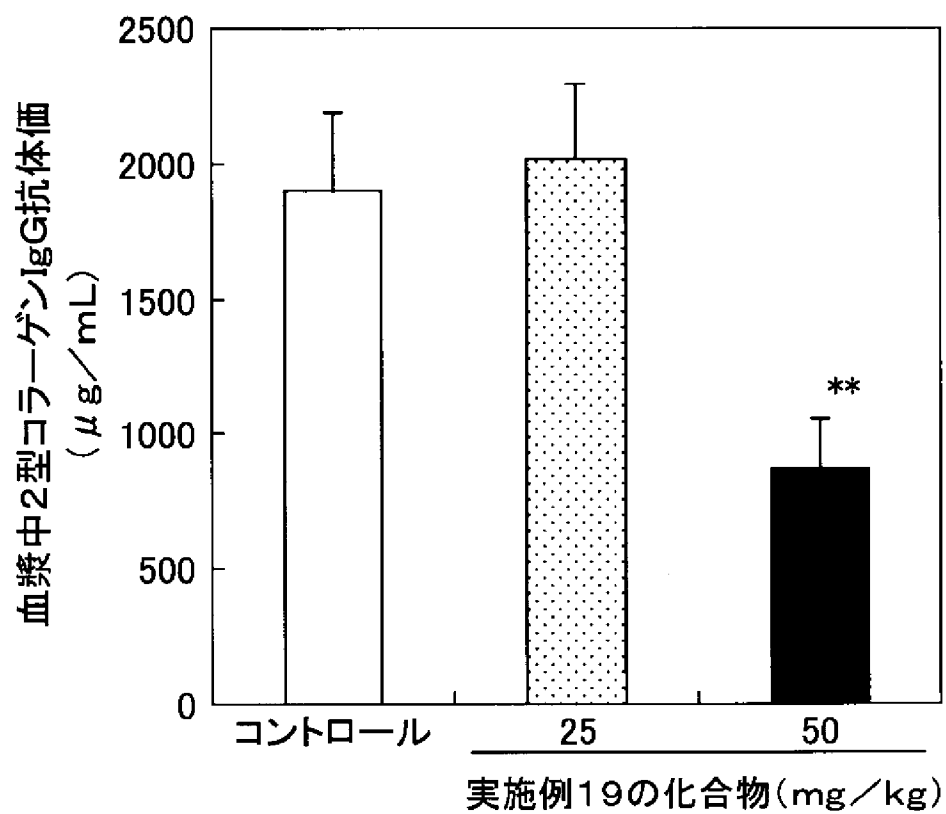
[図1]

図1



[図2]

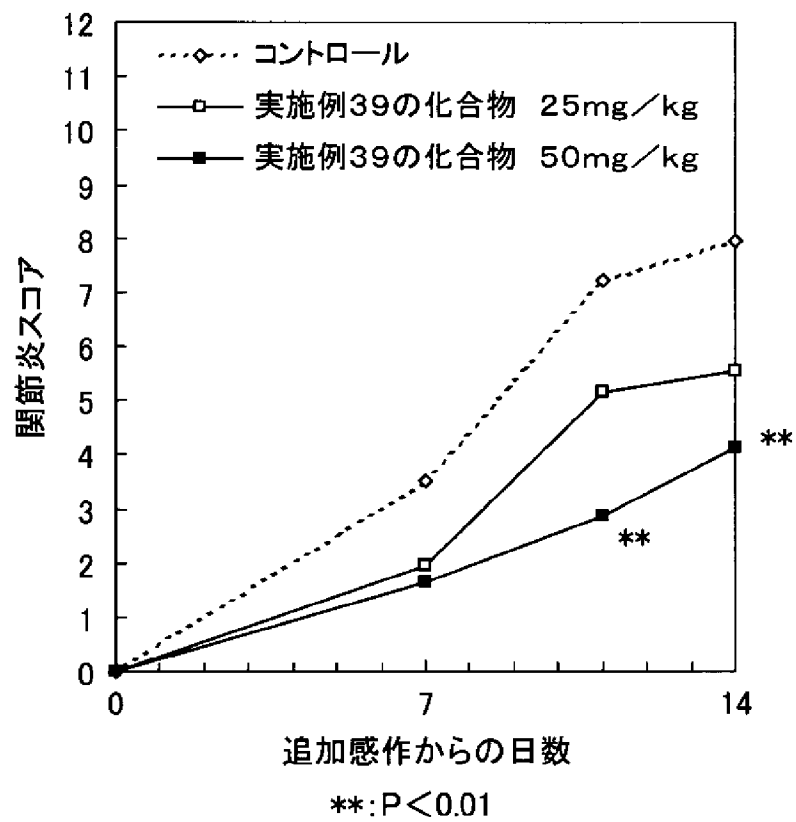
図2



**: P < 0.01

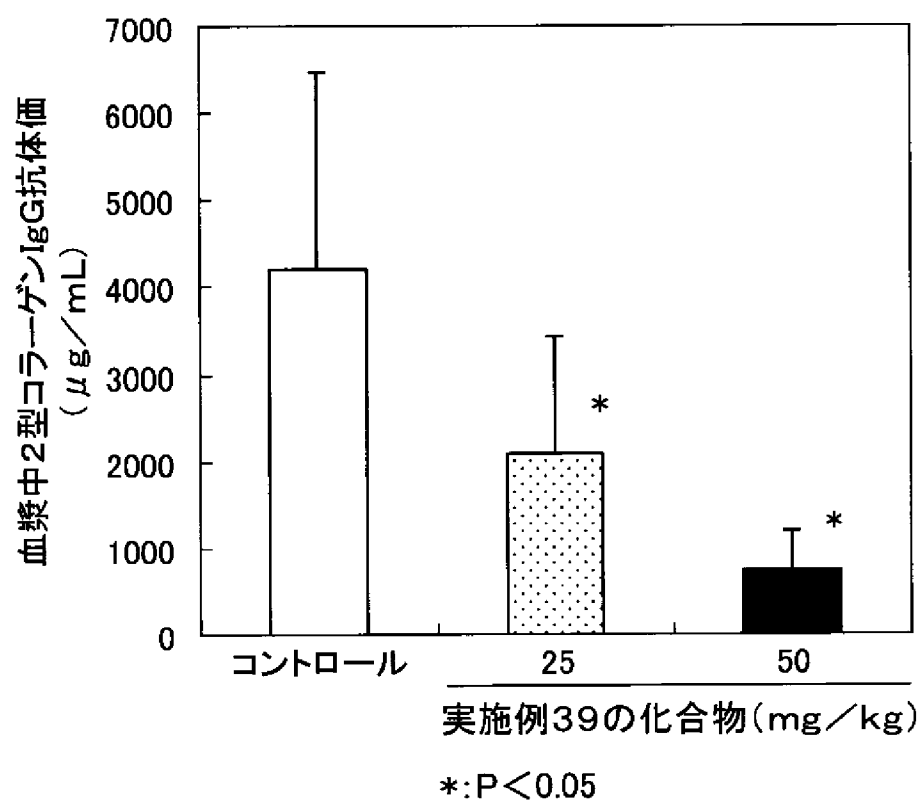
[図3]

図3



[図4]

図4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D215/00-215/60, 401/00-421/14, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-537252 A (Abbot Laboratories), 20 December 2007 (20.12.2007), claims 1 to 14; paragraph [0205]; example 19 & WO 2005/113551 A1 & EP 1751149 A1 & EP 2308873 A1 & US 2005/0256118 A1	1-2, 4-5, 7-8 3, 6
X A	JP 2002-241274 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 August 2002 (28.08.2002), claims 1 to 29; paragraph [0134]; examples 1 to 146 & WO 2001/082925 A1 & EP 1285651 A1 & US 2004/0077628 A1	1-2, 4-5, 7-8 3, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 September, 2013 (13.09.13)

Date of mailing of the international search report
24 September, 2013 (24.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	LIU,H. et al, In vitro studies on a class of quinoline containing histamine H3 antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.11, p.3295-3300, Compd 51,52	1-2 3-8
X A	ZHENG,W. et al, Three classes of glucocerebrosidase inhibitors identified by quantitative high-throughput screening are chaperone leads for Gaucher disease, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, Vol.104, No.32, p.13192-13197, Compd 9	1-2 3-8
X A	SMITH,A.E. et al, Ueber einige β -substituierte Fettsaeureamide mit lokalanaesthetischer Wirkung, Helvetica Chimica Acta, 1955, Vol.38, p.1085-1095, Nr.XXIV	1-2 3-8
X A	JP 2005-519876 A (Merck & Co., Inc.), 07 July 2005 (07.07.2005), claims 1 to 22; examples 1 to 362 & WO 2003/045313 A2 & EP 1450801 A2 & US 2005/0026915 A1	4-5,7-8 1-3,6
X A	WO 2004/103992 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December 2004 (02.12.2004), claims 1 to 13; page 31, lines 15 to 25; examples 1 to 14 & EP 1630162 A1 & US 2006/0287340 A1	4-5,7-8 1-3,6
X A	WO 2004/052370 A2 (7TM PHARMA A/S), 24 June 2004 (24.06.2004), claims 1 to 142; page 90, line 9 to page 93, line 7; examples 1 to 184 & WO 2004/052371 A2 & EP 1572212 A2 & US 2006/0111357 A1	4-5,7-8 1-3,6
X	WO 2008/030455 A2 (COLEY PHARMACEUTICAL GROUP, INC.), 13 March 2008 (13.03.2008), claims 1 to 385; examples 1 to 75 & EP 2081924 A & US 2008/0059317 A1 & US 2010/0160314 A1	1-8
A	JP 2009-29780 A (Coley Pharmaceutical Group, Inc.), 12 February 2009 (12.02.2009), & WO 2008/152471 A1	1-8
A	JP 2007-524615 A (Coley Pharmaceutical GmbH), 30 August 2007 (30.08.2007), & WO 2005/007672 A2 & EP 1635846 A2 & US 2005/0119273 A1 & US 2007/0232622 A1	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/76982 A1 (UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION), 21 December 2000 (21.12.2000), & EP 1377554 A1 & US 6479504 B1	1-8
A	PALIAKOV, E. et al, Fujita-Ban QSAR analysis and CoMFA study of quinoline antagonists of immunostimulatory CpG-oligodeoxy nucleotides, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, Vol.15, No.1, p.324-332	1-8
A	STREKOWSKI, L. et al, Synthesis and Activity of Substituted 2-Phenylquinolin-4-amines, Antagonists of Immunostimulatory CpG-Oligodeoxynucleotides, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol.46, No.7, p.1242-1249	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D215/38(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D215/44(2006.01)i, C07D215/46(2006.01)i,
C07D215/48(2006.01)i, C07D215/50(2006.01)i, C07D215/52(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072999

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The inventions relating to the compounds described in claims 1-3 and the inventions described in claims 4-8 which relate to a medicinal agent use different compounds from each other.

With respect to the common partial skeletal structure among the compounds which constitute the above-mentioned two groups of inventions, compounds each having the partial skeletal structure are disclosed in, for example, documents A-H shown below. Therefore, the common partial skeletal structure is known and does not go beyond the scope of the prior art. Therefore, the common partial skeletal structure does not correspond to a special technical feature as prescribed in PCT Rule 13.2.

Consequently, the present international application involves two invention groups which are not so linked as to form a single general concept.

Document A: JP 2007-537252 A (Abbot Laboratories), 20 December 2007 (20.12.2007)

Document B: JP 2002-241274 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 August 2002 (28.08.2002)

Document C: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20, 3295-3300

Document D: PNAS (2007), 104, 13192-13197

Document E: Helvetica Chimica Acta (1955), 38, 1085-1095

Document F: JP 2005-519876 A (Merck & Co., Inc.), 07 July 2005 (07.07.2005)

Document G: WO 2004/103992 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December 2004 (02.12.2004)

Document H: WO 2004/052370 A2 (7TM PHARMA A/S), 24 June 2004 (24.06.2004)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D215/00-215/60, 401/00-421/14, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2007-537252 A（アボット・ラボラトリーズ）2007. 12. 20, 請求項 1-14, 【0205】, 実施例 19 & WO 2005/113551 A1 & EP 1751149 A1 & EP 2308873 A1 & US 2005/0256118 A1	1-2, 4-5, 7-8 3, 6
X A	JP 2002-241274 A（武田薬品工業株式会社）2002. 08. 28, 請求項 1-29, 【0134】, 実施例 1-146 & WO 2001/082925 A1 & EP 1285651 A1 & US 2004/0077628 A1	1-2, 4-5, 7-8 3, 6

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 3 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

中西 聡

4 P

3 6 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	LIU, H. et al, In vitro studies on a class of quinoline containing histamine H3 antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.11, p.3295-3300, Compd 51,52	1-2 3-8
X A	ZHENG, W. et al, Three classes of glucocerebrosidase inhibitors identified by quantitative high-throughput screening are chaperone leads for Gaucher disease, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, Vol.104, No.32, p.13192-13197, Compd 9	1-2 3-8
X A	SMITH, A.E. et al, Über einige β -substituierte Fettsäureamide mit lokalanästhetischer Wirkung, Helvetica Chimica Acta, 1955, Vol.38, p.1085-1095, Nr.XXIV	1-2 3-8
X A	JP 2005-519876 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2005.07.07, 請求項 1-22, 実施例 1-362 & WO 2003/045313 A2 & EP 1450801 A2 & US 2005/0026915 A1	4-5, 7-8 1-3, 6
X A	WO 2004/103992 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.12.02, 請求項 1-13, 第 31 頁第 15-25 頁, 実施例 1-14 & EP 1630162 A1 & US 2006/0287340 A1	4-5, 7-8 1-3, 6
X A	WO 2004/052370 A2 (7TM PHARMA A/S) 2004.06.24, CLAIMS 1-142, 第 90 頁第 9 行-第 93 頁第 7 行, Example 1-184 & WO 2004/052371 A2 & EP 1572212 A2 & US 2006/0111357 A1	4-5, 7-8 1-3, 6
X	WO 2008/030455 A2 (COLEY PHARMACEUTICAL GROUP, INC.) 2008.03.13, CLAIMS 1-385, Example 1-75 & EP 2081924 A & US 2008/0059317 A1 & US 2010/0160314 A1	1-8
A	JP 2009-29780 A (コーリー ファーマシューティカル グループ, インコーポレイテッド) 2009.02.12, & WO 2008/152471 A1	1-8
A	JP 2007-524615 A (コーリー ファーマシューティカル ゲーエムベーハー) 2007.08.30, & WO 2005/007672 A2 & EP 1635846 A2 & US 2005/0119273 A1 & US 2007/0232622 A1	1-8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 00/76982 A1 (UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION) 200 0.12.21, & EP 1377554 A1 & US 6479504 B1	1-8
A	PALIAKOV,E. et al, Fujita-Ban QSAR analysis and CoMFA study of quinoline antagonists of immunostimulatory CpG-oligodeoxy nucleotides, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, Vol.15, No.1, p.324-332	1-8
A	STREKOWSKI,L. et al, Synthesis and Activity of Substituted 2 -Phenylquinolin-4-amines, Antagonists of Immunostimulatory C pG-Oligodeoxynucleotides, Journal of Medicinal Chemistry, 20 03, Vol.46, No.7, p.1242-1249	1-8

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D215/38(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D215/44(2006.01)i, C07D215/46(2006.01)i,
C07D215/48(2006.01)i, C07D215/50(2006.01)i, C07D215/52(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i

III 欄について

請求項 1 ～ 3 に係る化合物の発明と、請求項 4 ～ 8 に係る医薬発明とは、互いに異なる化合物を用いた発明である。

そして、上記両発明を構成する化合物に共通する部分骨格構造は、当該部分骨格構造を有する化合物が例えば下記文献 A ～ H に記載されているように公知であり、先行技術の域を出ないから、PCT 規則 13.2 に規定する特別な技術的特徴に該当しない。

したがって、この国際出願は、単一の一般的概念を形成するように連関していない 2 の発明群を含むものである。

文献 A : JP 2007-537252 A (アボット・ラボラトリーズ) 2007.12.20

文献 B : JP 2002-241274 A (武田薬品工業株式会社) 2002.08.28

文献 C : Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20, 3295-3300

文献 D : PNAS (2007), 104, 13192-13197

文献 E : Helvetica Chimica Acta (1955), 38, 1085-1095

文献 F : JP 2005-519876 A (メルク エント` カムパ` ニー インコーポレーテッド) 2005.07.07

文献 G : WO 2004/103992 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.12.02

文献 H : WO 2004/052370 A2 (7TM PHARMA A/S) 2004.06.24