

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-538203

(P2008-538203A)

(43) 公表日 平成20年10月16日(2008.10.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 105C	4C065
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/437	
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61K 31/4709 (2006.01)</b>	A61K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 219 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-557114 (P2007-557114)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月22日 (2006. 2. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月17日 (2007. 10. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/006222  
 (87) 国際公開番号 W02006/091647  
 (87) 国際公開日 平成18年8月31日 (2006. 8. 31)  
 (31) 優先権主張番号 60/655, 452  
 (32) 優先日 平成17年2月23日 (2005. 2. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/655, 508  
 (32) 優先日 平成17年2月23日 (2005. 2. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/655, 380  
 (32) 優先日 平成17年2月23日 (2005. 2. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

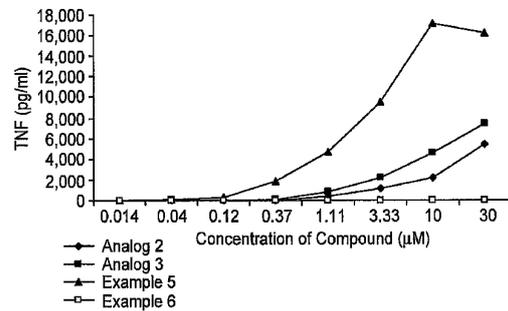
(71) 出願人 508147669  
 コーリー ファーマシューティカル グループ, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニューヨーク・イースト・42nd・ストリート・235  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターフェロンの生合成を優先的に誘導する方法

(57) 【要約】

2位にヒドロキシメチル置換基またはヒドロキシエチル置換基を有する一定のイミダゾ[4,5-c]環化合物、または該化合物、中間体を含有する薬学的組成物を投与することを含む、動物におけるIFN- $\gamma$ の生合成を優先的に誘導する方法、動物におけるIFN- $\gamma$ の生合成を優先的に誘導することを含む、ウイルス性疾患および新生物疾患などの疾患の治療用に、これらの化合物すなわち免疫調節剤を製造する方法、および使用する方法が開示される。

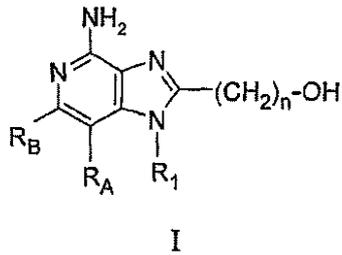


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I ;

## 【化 1】



10

の化合物であって、

式中：

n は、1 または 2 であり；

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は：

水素、  
ハロゲン、  
アルキル、  
アルケニル、  
アルコキシ、  
アルキルチオおよび  
- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>

20

からなる群より各々独立して選択されるか；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、縮合アリール環または N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、前記アリール環またはヘテロアリール環は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されており；

30

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により炭素原子において置換されている縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し；

R は：

ハロゲン、  
ヒドロキシ、  
アルキル、  
アルケニル、  
ハロアルキル、  
アルコキシ、  
アルキルチオ、および  
- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>

40

からなる群より選択され；

R<sub>1</sub> は：

- R<sub>4</sub>、  
- X - R<sub>4</sub>、  
- X - Y - R<sub>4</sub>、  
- X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および  
- X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は：

50

- Z - R<sub>4</sub>、
- Z - X - R<sub>4</sub>、
- Z - X - Y - R<sub>4</sub>、
- Z - X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および
- Z - X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、またはそれらによって末端とされ得、1つまたは複数の - O - 基によって必要に応じて中断され得；

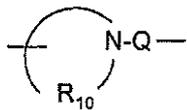
10

Yは：

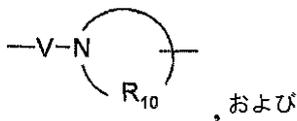
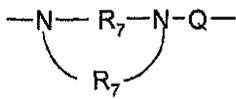
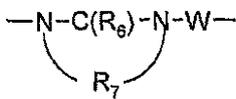
- O -、
- S(O)<sub>0-2</sub> -、
- S(O)<sub>2</sub> - N(R<sub>8</sub>) -、
- C(R<sub>6</sub>) -、
- C(R<sub>6</sub>) - O -、
- O - C(R<sub>6</sub>) -、
- O - C(O) - O -、
- N(R<sub>8</sub>) - Q -、
- C(R<sub>6</sub>) - N(R<sub>8</sub>) -、
- O - C(R<sub>6</sub>) - N(R<sub>8</sub>) -、
- C(R<sub>6</sub>) - N(OR<sub>9</sub>) -、
- O - N(R<sub>8</sub>) - Q -、
- O - N = C(R<sub>4</sub>) -、
- C(=N - O - R<sub>8</sub>) -、
- CH(-N(-O - R<sub>8</sub>) - Q - R<sub>4</sub>) -、

20

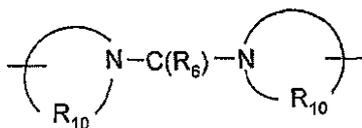
【化2】



30



40



からなる群より選択され；

Zは、結合または - O - であり；

R<sub>4</sub>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリーロキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリー

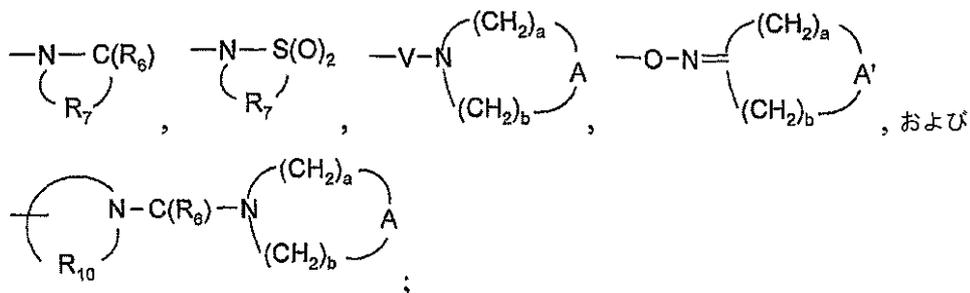
50

ルアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

10

R<sub>5</sub> は：

【化3】



20

からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、=O および =S からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7 アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8 アルキレンであり；

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

30

A' は、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-N(-Q-R<sub>4</sub>)-、および -CH<sub>2</sub>- からなる群より選択され；

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

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

W は、結合、-C(O)-、および -S(O)<sub>2</sub>- からなる群より選択され；

a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して 1 から 6 までの整数である

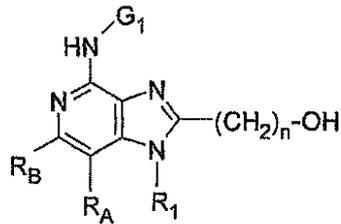
40

化合物または薬学的に受容可能なその塩の有効量を動物に投与することを含む、前記動物において IFN- の生合成を優先的に誘導する方法。

【請求項2】

式 I I ；

## 【化 2】



II

10

の化合物であって、

式中：

$G_1$  は、

- C ( O ) - R '、
- アミノアシル、
- アミノアシル - アミノアシル、
- C ( O ) - O - R '、
- C ( O ) - N ( R ' ' ) R '、
- C ( = N Y ' ) - R '、
- CH ( OH ) - C ( O ) - O Y '、
- CH ( OC<sub>1-4</sub>アルキル) Y<sub>0</sub>、
- CH<sub>2</sub> Y<sub>1</sub>、および
- CH ( CH<sub>3</sub> ) Y<sub>1</sub>

20

からなる群より選択され；

R ' ' は水素であり得るという条件で、R ' および R ' ' は、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ヘテロアリール-C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、-O-C(O)-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

30

- アミノアシルは、ラセミ、D-およびL-アミノ酸からなる群より選択される - アミノ酸から誘導される - アミノアシル基であり；

Y ' は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびベンジルからなる群より選択され；

Y<sub>0</sub> は、C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキレニル、アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキレニル、モノ-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキレニル、およびジ-N, N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキレニルからなる群より選択され；

Y<sub>1</sub> は、モノ-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ-N, N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、および4-C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジン-1-イルからなる群より選択され；

40

n は、1または2であり；

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は：

- 水素、
- ハロゲン、
- アルキル、
- アルケニル、
- アルコキシ、
- アルキルチオおよび

50

- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>

からなる群より各々独立して選択されるか；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、縮合アリアル環または N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、前記アリアル環またはヘテロアリアル環は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されており；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されている縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し；

10

R は：

ハロゲン、  
 ヒドロキシ、  
 アルキル、  
 アルケニル、  
 ハロアルキル、  
 アルコキシ、  
 アルキルチオ、および

- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>

からなる群より選択され；

20

R<sub>1</sub> は：

- R<sub>4</sub>、  
 - X - R<sub>4</sub>、  
 - X - Y - R<sub>4</sub>、  
 - X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および  
 - X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は：

- Z - R<sub>4</sub>、  
 - Z - X - R<sub>4</sub>、  
 - Z - X - Y - R<sub>4</sub>、  
 - Z - X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および  
 - Z - X - R<sub>5</sub>、

30

からなる群より選択され；

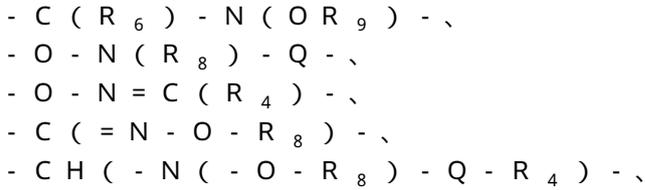
X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、またはそれによって末端とされ得、1 つまたは複数の - O - 基によって必要に応じて中断され得；

Y は：

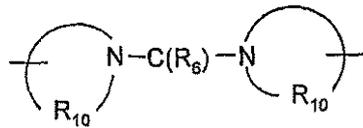
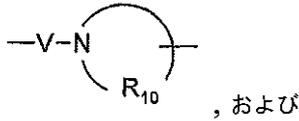
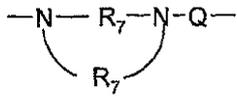
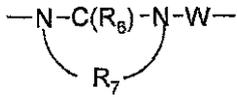
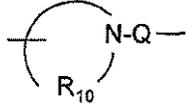
40

- O -、  
 - S ( O )<sub>0 - 2</sub> -、  
 - S ( O )<sub>2</sub> - N ( R<sub>8</sub> ) -、  
 - C ( R<sub>6</sub> ) -、  
 - C ( R<sub>6</sub> ) - O -、  
 - O - C ( R<sub>6</sub> ) -、  
 - O - C ( O ) - O -、  
 - N ( R<sub>8</sub> ) - Q -、  
 - C ( R<sub>6</sub> ) - N ( R<sub>8</sub> ) -、  
 - O - C ( R<sub>6</sub> ) - N ( R<sub>8</sub> ) -、

50



## 【化5】



10

20

30

40

50

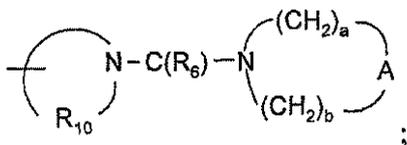
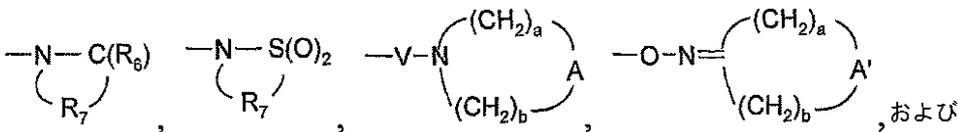
からなる群より選択され；

Zは、結合または - O - であり；

R<sub>4</sub>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

R<sub>5</sub>は：

## 【化6】



からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、= O および = S からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7 アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリー  
ルアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8 アルキレンであり；

A は、- O -、- C ( O ) -、- C H<sub>2</sub> -、- S ( O )<sub>0 - 2</sub> -、および - N ( Q - R<sub>4</sub> ) - からなる群より選択され；

A' は、- O -、- S ( O )<sub>0 - 2</sub> -、- N ( - Q - R<sub>4</sub> ) -、および - C H<sub>2</sub> - からなる群より選択され；

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

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

W は、結合、- C ( O ) -、および - S ( O )<sub>2</sub> - からなる群より選択され；

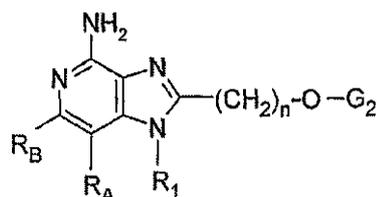
a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して 1 から 6 までの整数である

化合物または薬学的に受容可能なその塩の有効量を動物に投与することを含む、前記動物において I F N - の生合成を優先的に誘導する方法。

【請求項 3】

式 I I I ；

【化 7】



III

の化合物であって、

式中：

G<sub>2</sub> は、

- X<sub>2</sub> - C ( O ) - R'、
- アミノアシル、
- アミノアシル - アミノアシル、
- X<sub>2</sub> - C ( O ) - O - R'、および
- C ( O ) - N ( R'' ) R'

からなる群より選択され；

X<sub>2</sub> は、結合； - C H<sub>2</sub> - O -； - C H ( C H<sub>3</sub> ) - O -； - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - O - からなる群より；および - X<sub>2</sub> - C ( O ) - O - R' の場合は、- C H<sub>2</sub> - N H - をさらに加えたものからなる群より選択され；

R'' は水素であり得るという条件で、R' および R'' は、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および 2 - フェニルエチルからなる群より独立して選択され、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、ハロ - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、ハロ - C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、- O - C ( O ) - C H<sub>3</sub>、-

10

20

30

40

50

$C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-S(O)_2-NH_2$ からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

- アミノアシルは、ラセミ、D-およびL-アミノ酸からなる群より選択される - アミノ酸から誘導される - アミノアシル基であり；

n は 1 または 2 であり；

$R_A$  および  $R_B$  は：

水素、

ハロゲン、

アルキル、

アルケニル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

$-N(R_9)_2$

からなる群より各々独立して選択されるか；

または  $R_A$  および  $R_B$  が一緒になって、縮合アリアル環または N および S からなる群より選択された1個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリアル環を形成し、前記アリアル環またはヘテロアリアル環は、非置換であるか、または1つまたは複数の R 基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの R 基により置換されており；

または  $R_A$  および  $R_B$  が一緒になって、N および S からなる群より選択された1個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または1つまたは複数の R 基により置換されている縮合飽和の5員環から7員環を形成し；

R は：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオ、および

$-N(R_9)_2$

からなる群より選択され；

$R_1$  は：

-  $R_4$ 、

-  $X-R_4$ 、

-  $X-Y-R_4$ 、

-  $X-Y-X-Y-R_4$ 、および

-  $X-R_5$ 、

からなる群より選択され；

$R_3$  は：

-  $Z-R_4$ 、

-  $Z-X-R_4$ 、

-  $Z-X-Y-R_4$ 、

-  $Z-X-Y-X-Y-R_4$ 、および

-  $Z-X-R_5$ 、

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必

10

20

30

40

50

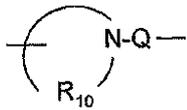
要に応じて中断されるか、またはそれによって末端とされ得、1つまたは複数の - O - 基によって必要に応じて中断され得；

Y は：

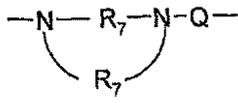
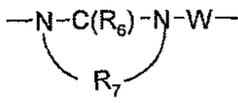
- O - 、
- S ( O ) <sub>0 - 2</sub> - 、
- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - O - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- O - C ( O ) - O - 、
- N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( O R <sub>9</sub> ) - 、
- O - N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- O - N = C ( R <sub>4</sub> ) - 、
- C ( = N - O - R <sub>8</sub> ) - 、
- C H ( - N ( - O - R <sub>8</sub> ) - Q - R <sub>4</sub> ) - 、

10

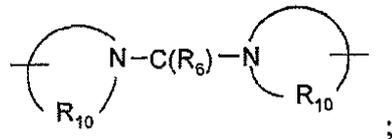
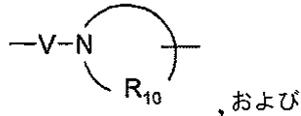
【化 8】



20



30



からなる群より選択され；

Z は、結合または - O - であり；

40

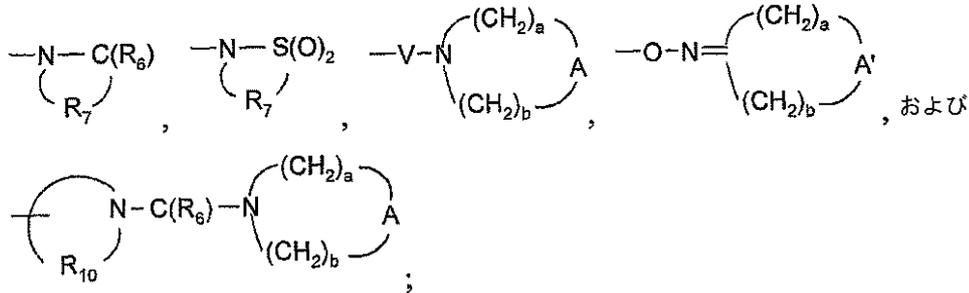
R<sub>4</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、

50

ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

R<sub>5</sub> は：

【化9】



10

からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリーラルキレニル、およびヘテロアリーラルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

20

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8アルキレンであり；

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

A' は、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-N(-Q-R<sub>4</sub>)-、および-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択され；

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

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

30

W は、結合、-C(O)-、および-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択され；

a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して1から6までの整数である、

化合物または薬学的に受容可能なその塩の有効量を動物に投与することを含む、前記動物においてIFN- の生合成を優先的に誘導する方法。

【請求項4】

n が1である、請求項1、2および3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

n が2である、請求項1、2および3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

40

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基および1つのR基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基および1つのR基により置換されている縮合ピリジン環を形成する、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

50

$R_A$  および  $R_B$  は、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し、前記環が、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

$R_A$  および  $R_B$  が、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび  $-N(R_9)_2$  からなる群より各々独立して選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

$R_A$  および  $R_B$  の各々がメチルである、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 11】

$R_1$  が、

- $R_4$ 、
- $X - R_4$ 、
- $X - Y - R_4$ 、
- $X - Y - X^1 - Y^1 - R_4$ 、および
- $X - R_5$  からなる群より選択され；

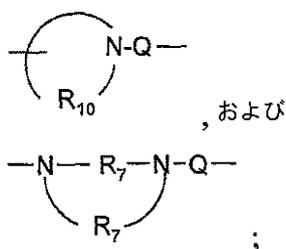
X は、必要に応じてヘテロシクリレンによって中断されるか、またはそれらによって末端とされ得、必要に応じて 1 つの  $-O-$  基によって中断されるアルキレンであり；

Y は：

- $O-$ 、
- $S(O)_2-$ 、
- $S(O)_2 - N(R_8)-$ 、
- $C(O)-$ 、
- $C(O) - O-$ 、
- $O - C(O)-$ 、
- $N(R_8) - Q-$ 、
- $C(O) - N(R_8)-$ 、

20

【化 10】



30

からなる群より選択され；

$X^1$  は、アルキレンおよびアリーレンからなる群より選択され；

$Y^1$  は、

- $S-$ 、
- $C(O)-$ 、
- $C(O) - O-$ 、
- $C(O) - N(R_8)-$ 、
- $S(O)_2 - N(R_8)-$ 、および
- $N(R_8) - C(O)-$

40

からなる群より選択され；

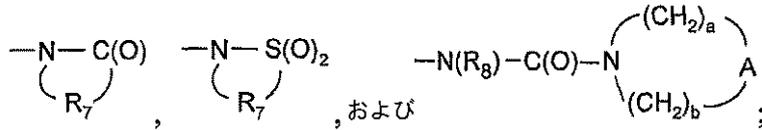
$R_4$  は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、アルキニル、アリールアルキレニル、およびアリールアルケニレニルからなる群より選択され、前記アルキル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニル基が、非置換であるか、または

50

アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、ジアルキルアミノからなる群、ならびにアルキルおよびヘテロシクリルの場合、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

R<sub>5</sub> は：

【化11】



からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、= O および = S からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> ~ 7 アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> ~ 8 アルキレンであり；

A は、- O -、- C ( O ) -、および - N ( R<sub>4</sub> ) - からなる群より選択され；

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

W は、結合および - C ( O ) - からなる群より選択され；

a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して 1 から 6 までの整数である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

R<sub>1</sub> が、C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 5 アルキニル、アリール C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、シクロアルキル C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アリール - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル - O - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ジヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アミノ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル - C ( O ) - O - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アリールが非置換であるか、または 1 つまたは 2 つのハロゲン基で置換されているアリール - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ヘテロアリール - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ジ ( C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル ) アミノ - S ( O )<sub>2</sub> - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アリール - S ( O )<sub>2</sub> - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アリール - N H - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ヘテロアリール - N H - C ( S ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ジ ( C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル ) アミノ - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルアミノ - C ( O ) - N H - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ジ ( C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル ) アミノ - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルアミノ - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、アミノ - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、ヘテロアリールが非置換であるか、またはアリール、ヘテロアリール、およびアルキルからなる群より選択される置換基により置換されているヘテロアリール C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、およびヘテロシクリルが、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびオキソからなる群より選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基により置換されているヘテロシクリル C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレニル、からなる群より選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

R<sub>1</sub> が、メチル、エチル、プロピル、2 - メチルプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、ブチル、ペント - 4 - イニル、2 - フェニルエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシブチル、2 - アミノ - 2 - メチルプロピル、2 - アミノエチル、4 - アミノブチル、2 - (メチルスルホニル)エチル、2 - (プロピルスルホニル)エチル、4 - (メチルスルホニル)ブチル、2, 2 - ジメチル - 3 - (メチルスルホニル)プロピル、3 - (フェニルスルホニル)プロピル、2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]プロピル、4 - アセトキシブチル、2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル、4 - [(メチルスルホニル)アミノ]ブチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、2 - {[ (1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ}エチル、2 - (ベンゼン  
 スルホニルアミノ)エチル、2 - (ジメチルアミノスルホニルアミノ)エチル、4 - (ア  
 ミノスルホニル)ブチル、4 - [(メチルアミノ)スルホニル]ブチル、4 - [(ジメチ  
 ルアミノ)スルホニル]ブチル、2 - [(シクロヘキシルカルボニル)アミノ] - 2 - メ  
 チルプロピル、2 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル、4 - [(シクロプ  
 ロピルカルボニル)アミノ]ブチル、2 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ] - 2  
 - メチルプロピル、2 - メチル - 2 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}プ  
 ロピル、2 - メチル - 2 - [(エチルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 -  
 [(ピリジン - 3 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [(ピリジン  
 - 4 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピ  
 ル、2 - (ベンゾイルアミノ)エチル、2 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルプロピル  
 、2 - [(4 - フルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [(3, 4 -  
 ジフルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [(ピリジン - 3 - イルカ  
 ルボニル)アミノ]エチル、2 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}エチル  
 、4 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}ブチル、2 - メチル - 2 - ({  
 (1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)プロピル、2 - ({ [ (1 - メチル  
 エチル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル、4 - [(4 - ピリジン - 2 - イルピペラ  
 ジン - 1 - イル)ブチル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル、4 - (1, 1  
 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル)ブチル、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオ  
 キソラン - 4 - イル)メチル、3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、  
 3 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - フェニルイソ  
 キサゾール - 5 - イル)プロピル、4 - (3, 5, 5 - トリメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (4  
 H) - イル)ブチル、4 - (3 - メチル - 1 - オキサ - 2, 4 - ジアザスピロ [4. 4  
 ]ノン - 2 - エン - 4 - イル)ブチル、2 - {[ (ピリジン - 3 - イルアミノ)カルボ  
 ノ  
 チオイル]アミノ}エチル、2 - {[ (ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ}エチル、  
 および2 - {[ (フェニルアミノ)カルボニル]アミノ}エチルからなる群より選択され  
 る、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

【請求項14】

R<sub>1</sub>が、アルキル、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびヒ  
 ドロキシアルキルからなる群より選択される、請求項1から11のいずれか一項に記載の  
 方法。

【請求項15】

R<sub>1</sub>が、メチル、エチル、プロピル、2 - メチルプロピル、2 - アミノ - 2 - メチルプ  
 ロピル、3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 -  
 フルオロ - 2 - メチルプロピル、および2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群  
 より選択される、請求項14に記載の方法。

40

【請求項16】

R<sub>1</sub>が、(1 - ヒドロキシシクロブチル)メチル、(1 - ヒドロキシシクロペンチル)  
 メチル、および(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチルからなる群より選択される、請  
 求項14に記載の方法。

【請求項17】

R<sub>1</sub>が、ヘテロシクリルアルキレニルであり、ヘテロシクリルが、非置換であるか、ま  
 たはアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびオキソからなる群より独  
 立して選択される、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

50

立して選択される1つまたは複数の置換基により置換されている、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

ヘテロシクリルが、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニルからなる群より選択され、それらの各々が、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびオキソからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基により置換されている、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

ヘテロシクリルが、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニルからなる群より選択され、それらの各々が、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびオキソからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基により置換されており；アルキレニルが、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレニルである、請求項18に記載の方法。

10

【請求項20】

R<sub>1</sub>が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチルおよび(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルからなる群より選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

R<sub>1</sub>が、(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルである、請求項17に記載の方法。

20

【請求項22】

R<sub>1</sub>が、-X-Y-R<sub>4</sub>であり、式中Xは、1つの-O-基によって中断され得るC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり；Yは、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-、および-S(O)<sub>2</sub>からなる群より選択され、式中R<sub>8</sub>は、水素およびメチルから選択され；R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、イソキノリニル、N-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項23】

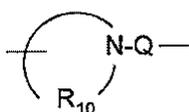
R<sub>1</sub>が、2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル、4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]ブチル、2-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-メチルプロピル、2-{[(1-メチルエチル)カルボニル]アミノ}エチル、4-{[(1-メチルエチル)カルボニル]アミノ}ブチル、2-メチル-2-{[(1-メチルエチル)カルボニル]アミノ}プロピル、2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル、4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル、2-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル、および2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピルからなる群より選択される、請求項22に記載の方法。

40

【請求項24】

R<sub>1</sub>が、-X-Y-R<sub>4</sub>であり、式中Xは、1つの-O-基によって中断され得るC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり；Yは、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-、-S(O)<sub>2</sub>-、および

【化12】

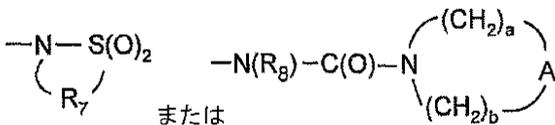


50

からなる群より選択され、式中Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 $R_{10}$ はペンチレンであり、 $R_8$ は、水素またはメチルであり； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、イソキノリニル、N-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ベンジル、1-フェニルエチル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

$R_1$ が、 $-X-R_5$ であり、式中Xは、 $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $R_5$ は、



である、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

$R_1$ が、4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ブチル、4-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]ブチル、および2-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]エチルからなる群より選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

$R_3$ が、アリール、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレンオキシからなる群より選択され、アリール、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレンオキシは、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により置換される、請求項1から7、または請求項8、9もしくは10に従属する場合を除く請求項11から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

$R_3$ が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-3-イル、またはチアゾール-4-イルメトキシであり、それらはいずれも、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により置換され得る、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

$R_3$ が、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、6-フルオロピリジン-3-イル、5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、2-エトキシフェニル、キノリン-3-イル、またはチアゾール-4-イルメトキシからなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

$R_3$ が、チエン-3-イル、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、またはキノリン-3-イルであり、それらはいずれも、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により置換され得る、請求項1から7、または請求項8、9もしくは10に従属する場合を除く請求項11から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

$R_3$ が、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中Xは、フェニレンであり、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択され、式中 $R_8$ は、水素およびメチルから選択され；Zは、結合であり； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

からなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される、請求項 1 から 7、または請求項 8、9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

$R_3$  が、 $-Z-X-Y-R_4$  であり、式中 Z は、結合であり、X は、フェニレンであり、Y は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  からなる群より選択され、式中  $R_8$  は、水素およびメチルから選択され；Y が  $-C(O)-N(R_8)-$  または  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  の場合は、 $R_4$  は水素でもあり得るという条件で；さらに Y が、 $-C(O)-$  または  $-N(R_8)-C(O)-$  である場合は、 $R_4$  は、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルであり得るという条件で； $R_4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される、請求項 1 から 7、または請求項 8、9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 33】

$R_3$  が、3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル、または 3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニルである、請求項 32 に記載の方法。

20

【請求項 34】

R が存在しない、請求項 1 から 8、または請求項 9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

$R_3$  も R も存在しない、請求項 1 から 7、または請求項 8、9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

R が、ヒドロキシおよびメトキシからなる群より選択される、請求項 1 から 8、または請求項 9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 37】

$R_3$  が存在しない、請求項 1 から 7、または請求項 8、9 もしくは 10 に従属する場合を除く請求項 11 から 26 のいずれか一項に従属する請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記化合物または塩の有効量が、前記化合物または塩の治療的有效量と薬学的に受容可能な担体とを含む薬学的組成物として投与される、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の方法に従って、動物において IFN- $\alpha$  の合成を優先的に誘導することを含む、ウイルス性疾患の治療を必要とする動物におけるウイルス性疾患を治療する方法。

40

【請求項 40】

請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の方法に従って、動物において IFN- $\alpha$  の合成を優先的に誘導することを含む、新生物疾患の治療を必要とする動物における新生物疾患を治療する方法。

【請求項 41】

前記化合物または塩が、全身投与される、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本願は、米国仮特許出願番号 60 / 6 5 5 4 5 2 号、60 / 6 5 5 5 0 8 号、60 / 6 5 5 3 8 0 号および 60 / 6 5 5 4 9 5 号（それぞれ 2005 年 2 月 23 日に 出 願 され た ） 対 し て 優 先 権 を 主 張 す る 。 こ れ ら の 仮 特 許 出 願 の 各 々 は 、 参 考 と し て 本 明 細 書 に 援 用 さ れ る 。

## 【 背 景 技 術 】

## 【 0 0 0 2 】

背景

ある一定の化合物は、免疫応答調節剤として有用であることが判明しており、それらは種々の疾患の治療に有用となっている。しかしながら、サイトカイン生合成の誘導または他の手段により免疫応答を調節する能力を有する化合物への関心および必要性は存在し続けている。

10

## 【 発 明 の 開 示 】

## 【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

## 【 0 0 0 3 】

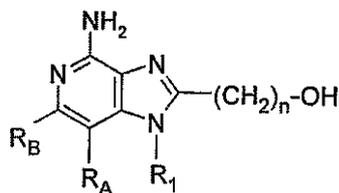
要旨

本発明は、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_1$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、および  $n$  が、下記に定義されている式 I、II、および / または III :

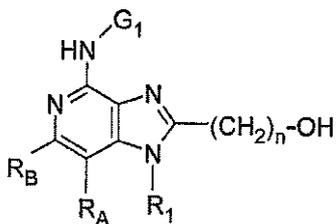
## 【 0 0 0 4 】

## 【 化 1 4 】

20

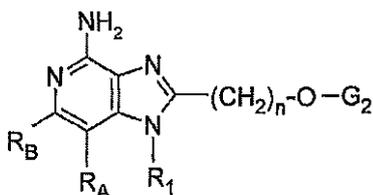


I



II

30



III

40

の化合物の有効量を投与することを含む、動物においてインターフェロン（ ）（IFN - ）の生合成を優先的に誘導する方法を提供する。

## 【 0 0 0 5 】

今回、驚くべきことに、式 I の 2 - ( ヒ ド ロ キ シ ア ル キ ル ) 置 換 化 合 物 に よ り 誘 導 さ れ た T N F - の 量 は 、 2 位 に ア ル キ ル 置 換 基 ま た は ア ル キ ル エ ー テ ル 置 換 基 を 有 す る 密 接 に 関 連 し た ア ナ ロ グ に よ り 誘 導 さ れ た T N F - の 量 よ り も 実 質 的 に 少 な く 、 式 I 、 式 I

50

I、および/または式 I I I、および/または薬学的に受容可能なそれらの塩として投与できる式 I の化合物は、I F N - の生合成を誘導する能力を依然として保持できることが発見されている。例えば、下記の図 1 ~ 8 を参照されたい。誘導された T N F - の量の減少は、試験濃度の広範囲に亘って見られる。幾つかの実施形態において、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物により誘導された T N F - の量は、2 位にアルキル置換基またはアルキルエーテル置換基を有するアナログにより誘導された T N F - の量よりも少なくとも 2 倍少ない。他の実施形態において、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物により誘導された T N F - の量は、2 位にアルキル置換基またはアルキルエーテル置換基を有するアナログにより誘導された T N F - の量よりも少なくとも 3 倍少ない。さらに他の実施形態において、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物により誘導された T N F - の量は、2 位にアルキル置換基またはアルキルエーテル置換基を有するアナログにより誘導された T N F - の量よりも少なくとも 4 倍少ない。

10

**【0006】**

式 I、式 I I、および式 I I I の化合物または塩類は、インターフェロン - を優先的に誘導する能力のため、免疫応答調節剤として特に有用であり、したがって、炎症誘発性サイトカイン類（例えば、T N F - ）をもまた誘導する化合物、またはより高い濃度で炎症誘発性サイトカイン類を誘導する化合物以上に利益を提供する。

**【0007】**

本明細書に記載された試験方法に従って試験された際、I F N - 誘導に関する有効最低濃度が、T N F - 誘導に関する有効最低濃度より低い場合に、化合物は I F N - を優先的に誘導すると言われる。幾つかの実施形態において、I F N - 誘導に関する有効最低濃度は、T N F - 誘導に関する有効最低濃度よりも少なくとも 3 倍低い。幾つかの実施形態において、I F N - 誘導に関する有効最低濃度は、T N F - 誘導に関する有効最低濃度よりも少なくとも 6 倍少ない。他の実施形態において、I F N - 誘導に関する有効最低濃度は、T N F - 誘導に関する有効最低濃度よりも少なくとも 9 倍少ない。幾つかの実施形態において、本明細書に記載された試験方法に従って試験された場合、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物により誘導された T N F - の量は、該試験法における T N F - のバックグラウンド濃度であるか、またはそれ以下である。

20

**【0008】**

本発明はさらに、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物または塩（または本明細書に記載された実施形態の任意のもの）の有効量が、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物または塩（または本明細書に記載された実施形態の任意のもの）の治療的有効量および薬学的に受容可能な担体を含む薬学的組成物として投与される、動物における I F N - の生合成を優先的に誘導する方法を提供する。

30

**【0009】**

本発明はさらに、式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物または塩（または本明細書に記載された実施形態の任意のもの）の有効量または式 I、式 I I、および/または式 I I I の化合物または塩（または本明細書に記載された実施形態の任意のもの）の有効量を含む薬学的組成物を動物に投与することにより、動物における I F N - の生合成を優先的に誘導することを含む、動物におけるウイルス性感染または疾患を治療する方法、および/または新生物疾患を治療する方法を提供する。

40

**【0010】**

さらに、式 I、式 I I、および式 I I I の化合物ならびにこれら化合物の合成に有用な中間体を合成する方法を提供する。

**【0011】**

本明細書に用いられる「1つの」、「前記」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは複数」は、交換可能に使用される。

**【0012】**

用語の「含む」およびその変型は、これらの用語が、説明および請求項に記載されている場合、限定する意味は持たない。

50

## 【 0 0 1 3 】

本発明の上記概要は、開示された各々の実施形態または本発明の全ての実施法を記載している意図はない。以下の説明はより具体的に、例示的な実施形態を例示する。説明を通して幾つかの箇所において、種々の組合わせで使用できる実施例のリストによりガイダンスが提供される。各々の場合、列挙されたリストは、代表的なグループとしてのみ役立つものであって、限定的なリストとして解釈してはならない。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

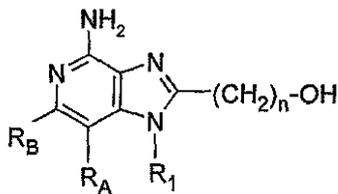
## 【 0 0 1 4 】

発明の例示的な実施形態の詳細な説明

本発明は、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_1$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、および  $n$  が、下記に定義されている式 I、  
I I、および / または I I I :

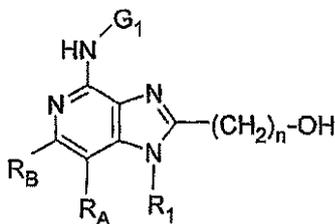
## 【 0 0 1 5 】

## 【 化 1 5 】

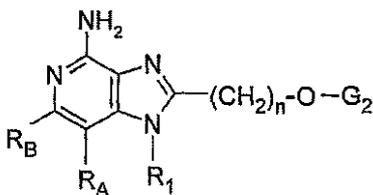


I

20



II



III

30

の化合物；および薬学的に受容可能なそれらの塩類の有効量を投与することを含み、動物において I F N - の生合成を優先的に誘導する方法を提供する。

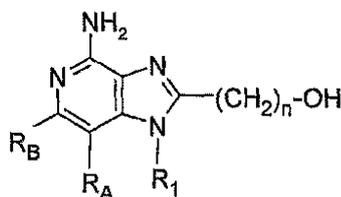
## 【 0 0 1 6 】

一実施形態において、本発明は、以下の式 I ;

40

## 【 0 0 1 7 】

## 【 化 1 6 】



I

50

の化合物の有効量を動物に投与することを含む、動物において I F N - の生合成を優先的に誘導する方法を提供し、

式中：

n は、1 または 2 であり；

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は：

水素、

ハロゲン、

アルキル、

アルケニル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>

からなる群より各々独立して選択されるか；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、縮合アリール環または N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、該アリール環またはヘテロアリール環は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されており；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により炭素原子において置換されている縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し；

R は：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオ、および

- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>、

からなる群より選択され；

R<sub>1</sub> は：

- R<sub>4</sub>、

- X - R<sub>4</sub>、

- X - Y - R<sub>4</sub>、

- X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および

- X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は：

- Z - R<sub>4</sub>、

- Z - X - R<sub>4</sub>、

- Z - X - Y - R<sub>4</sub>、

- Z - X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および

- Z - X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、またはそれによって末端とされ得、1 つまたは複数の - O - 基によって必要に応じて中断され得；

10

20

30

40

50

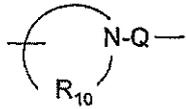
Y は :

- O - 、
- S ( O ) <sub>0 ~ 2</sub> - 、
- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - O - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- O - C ( O ) - O - 、
- N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( O R <sub>9</sub> ) - 、
- O - N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- O - N = C ( R <sub>4</sub> ) - 、
- C ( = N - O - R <sub>8</sub> ) - 、
- CH ( - N ( - O - R <sub>8</sub> ) - Q - R <sub>4</sub> ) - 、

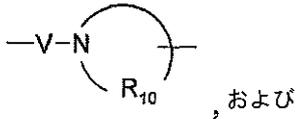
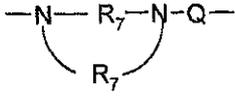
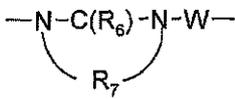
10

【 0 0 1 8 】

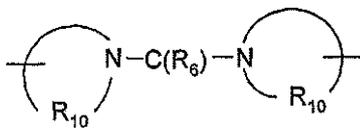
【 化 1 7 】



20



30



からなる群より選択され ;

Z は、結合または - O - であり ;

R <sub>4</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基が、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテ

40

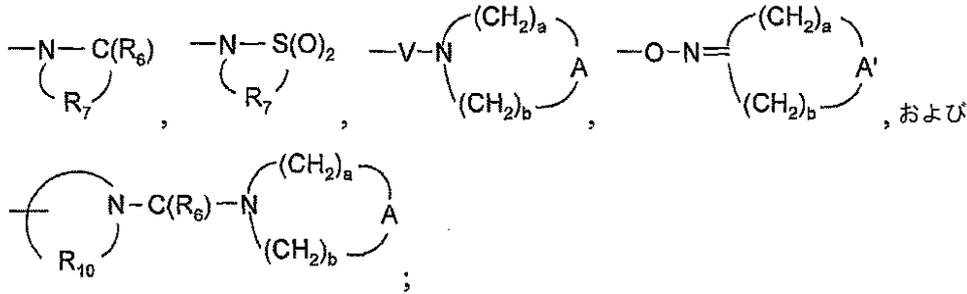
50

ロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

R<sub>5</sub> は：

【0019】

【化18】



10

からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、=O および =S からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7 アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリー  
ルアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8 アルキレンであり；

20

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

A' は、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-N(-Q-R<sub>4</sub>)-、および-CH<sub>2</sub>- から  
なる群より選択され；

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

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

W は、結合、-C(O)-、および-S(O)<sub>2</sub>- からなる群より選択され；

30

a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して 1 から 6 までの整数であり

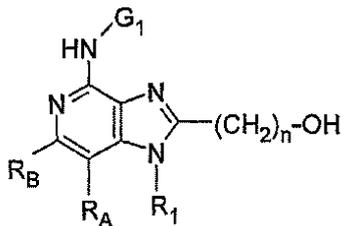
；  
または薬学的に受容可能なその塩を前記動物に投与することを含む。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、プロドラッグである以下の式 I I：

【0021】

【化19】



40

II

の化合物の有効量を動物に投与することを含む、動物において I F N - の生合成を優先的に誘導する方法を提供し、

式中：

G<sub>1</sub> は、

-C(O)-R'、

50

- アミノアシル、
- アミノアシル - - アミノアシル、
- C(O) - O - R'、
- C(O) - N(R'') R'、
- C(=NY') - R'、
- CH(OH) - C(O) - OY'、
- CH(OC<sub>1-4</sub>アルキル) - Y<sub>0</sub>、
- CH<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>、および
- CH(CH<sub>3</sub>)Y<sub>1</sub>、

からなる群より選択され；

10

R'' は水素であり得るという条件で、R' および R'' は、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、それらの各々は、非置換であり得、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール - C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ヘテロアリール - C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ハロ - C<sub>1-4</sub>アルキレニル、ハロ - C<sub>1-4</sub>アルコキシ、-O-C(O)-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

20

- アミノアシルは、ラセミ、D-、およびL-アミノ酸からなる群より選択される - アミノ酸から誘導される - アミノアシル基であり；

Y' は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびベンジルからなる群より選択され；

Y<sub>0</sub> は、C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ - C<sub>1-6</sub>アルキレニル、アミノ - C<sub>1-4</sub>アルキレニル、モノ - N - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ - C<sub>1-4</sub>アルキレニル、およびジ - N , N - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ - C<sub>1-4</sub>アルキレニルからなる群より選択され；

Y<sub>1</sub> は、モノ - N - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ - N , N - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、モルホリン - 4 - イル、ペペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、および4 - C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジン - 1 - イルからなる群より選択され；

n は、1または2であり；

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は：

30

- 水素、
- ハロゲン、
- アルキル、
- アルケニル、
- アルコキシ、
- アルキルチオおよび
- N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、

からなる群より各々独立して選択されるか；

またはR<sub>A</sub> およびR<sub>B</sub> が一緒になって、縮合アリール環またはNおよびSからなる群より選択された1個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、該アリール環またはヘテロアリール環は、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基および1つのR基により置換されており；

40

またはR<sub>A</sub> およびR<sub>B</sub> が一緒になって、NおよびSからなる群より選択された1個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されている縮合飽和の5員環から7員環を形成し；

R は：

- ハロゲン、
- ヒドロキシ、
- アルキル、

50

アルケニル、  
 八口アルキル、  
 アルコキシ、  
 アルキルチオ、および  
 $-N(R_9)_2$ 、

からなる群より選択され；

$R_1$  は：

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

10

よりなる群から選択され；

$R_3$  は：

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

20

よりなる群から選択され；

$X$  は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、またはそれによって末端とされ得、1つまたは複数の  $-O-$  基によって必要に応じて中断され得；

$Y$  は：

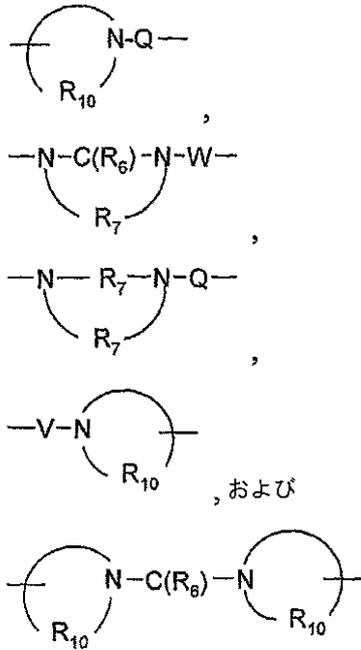
-  $O-$ 、  
 -  $S(O)_{0-2}$ 、  
 -  $S(O)_2 - N(R_8)$ 、  
 -  $C(R_6)$ 、  
 -  $C(R_6) - O-$ 、  
 -  $O - C(R_6)$ 、  
 -  $O - C(O) - O-$ 、  
 -  $N(R_8) - Q-$ 、  
 -  $C(R_6) - N(R_8)$ 、  
 -  $O - C(R_6) - N(R_8)$ 、  
 -  $C(R_6) - N(OR_9)$ 、  
 -  $O - N(R_8) - Q-$ 、  
 -  $O - N = C(R_4)$ 、  
 -  $C(=N - O - R_8)$ 、  
 -  $CH(-N(-O - R_8) - Q - R_4)$ 、

30

40

【0022】

## 【化 2 0】



10

からなる群より選択され；

20

Z は、結合または - O - であり；

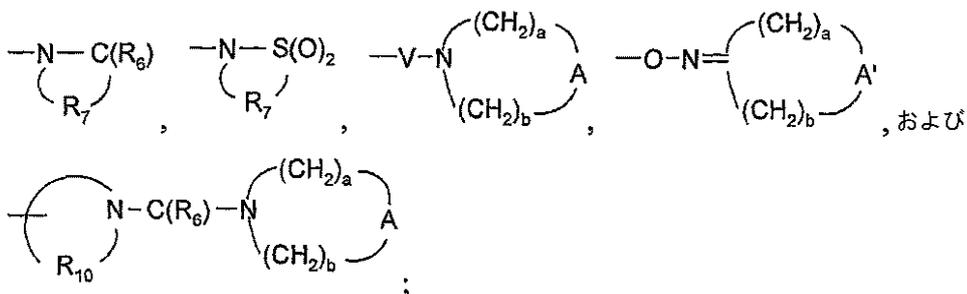
R<sub>4</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはまたはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

30

R<sub>5</sub> は：

## 【 0 0 2 3】

## 【化 2 1】



40

からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、= O および = S からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7 アルキレンであり；

50

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコシアルキレニル、ヒドロシアルキレニル、アリー  
ルアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8 アルキレンであり；

A は、- O -、- C ( O ) -、- C H<sub>2</sub> -、- S ( O )<sub>0 - 2</sub> -、および - N ( Q - R<sub>4</sub> ) - からなる群より選択され；

A' は、- O -、- S ( O )<sub>0 - 2</sub> -、- N ( - Q - R<sub>4</sub> ) -、および - C H<sub>2</sub> - から  
なる群より選択され；

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

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

W は、結合、- C ( O ) -、および - S ( O )<sub>2</sub> - からなる群より選択され；

a および b は、a + b が 7 であるという条件で、独立して 1 から 6 までの整数であり

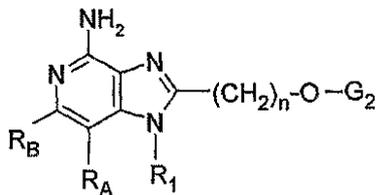
；  
または薬学的に受容可能なその塩を動物に投与することを含む。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、本発明は、以下の式 I I I :

【 0 0 2 5 】

【 化 2 2 】



III

の化合物の有効量を動物に投与することを含む、動物において I F N - の生合成を優先  
的に誘導する方法を提供し、

式中：

G<sub>2</sub> は、

- X<sub>2</sub> - C ( O ) - R'、
- アミノアシル、
- アミノアシル - アミノアシル、
- X<sub>2</sub> - C ( O ) - O - R'、および
- C ( O ) - N ( R' ) R'、

からなる群より選択され；

X<sub>2</sub> は、結合； - C H<sub>2</sub> - O -； - C H ( C H<sub>3</sub> ) - O -； - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - O - から  
なる群より；および - X<sub>2</sub> - C ( O ) - O - R' の場合は、- C H<sub>2</sub> - N H - からなる  
群より選択され；

R' は水素であり得るという条件で、R' および R' は、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>3</sub> - 7  
シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および 2 - フェニルエチルからなる群より  
独立して選択され、それらの各々は、非置換であり得、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニ  
トロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、アリール、ヘテロ  
アリール、アリール - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、  
ハロ - C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、ハロ - C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、- O - C ( O ) - C H<sub>3</sub>、-  
C ( O ) - O - C H<sub>3</sub>、- C ( O ) - N H<sub>2</sub>、- O - C H<sub>2</sub> - C ( O ) - N H<sub>2</sub>、- N H  
2、および - S ( O )<sub>2</sub> - N H<sub>2</sub> からなる群より独立して選択される 1 つまたは複数の置

10

20

30

40

50

換基により置換され得；

- アミノアシルは、ラセミ、D - および L - アミノ酸からなる群より選択される -  
アミノ酸から誘導される - アミノアシル基であり；

n は 1 または 2 であり；

R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は：

水素、  
ハロゲン、  
アルキル、  
アルケニル、  
アルコキシ、  
アルキルチオおよび  
- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>、

10

からなる群より各々独立して選択されるか；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、縮合アリール環または N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリール環を形成し、該アリール環またはヘテロアリール環は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されており；

または R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が一緒になって、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されている縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し；

20

R は：

ハロゲン、  
ヒドロキシ、  
アルキル、  
アルケニル、  
ハロアルキル、  
アルコキシ、  
アルキルチオ、および  
- N ( R<sub>9</sub> )<sub>2</sub>、

30

からなる群より選択され；

R<sub>1</sub> は：

- R<sub>4</sub>、  
- X - R<sub>4</sub>、  
- X - Y - R<sub>4</sub>、  
- X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および  
- X - R<sub>5</sub>、

からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は：

- Z - R<sub>4</sub>、  
- Z - X - R<sub>4</sub>、  
- Z - X - Y - R<sub>4</sub>、  
- Z - X - Y - X - Y - R<sub>4</sub>、および  
- Z - X - R<sub>5</sub>、

40

からなる群より選択され；

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、またはそれによって末端とされ得、1 つまたは複数の - O - 基によって必要に応じて中断され得；

50

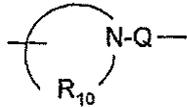
Y は :

- O - 、
- S ( O ) <sub>0 ~ 2</sub> - 、
- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - O - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - 、
- O - C ( O ) - O - 、
- N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- O - C ( R <sub>6</sub> ) - N ( R <sub>8</sub> ) - 、
- C ( R <sub>6</sub> ) - N ( O R <sub>9</sub> ) - 、
- O - N ( R <sub>8</sub> ) - Q - 、
- O - N = C ( R <sub>4</sub> ) - 、
- C ( = N - O - R <sub>8</sub> ) - 、
- CH ( - N ( - O - R <sub>8</sub> ) - Q - R <sub>4</sub> ) - 、

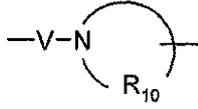
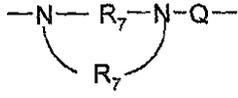
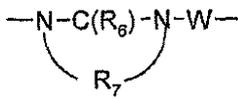
10

【 0 0 2 6 】

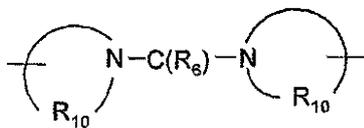
【 化 2 3 】



20



30



からなる群より選択され ;

Z は、結合または - O - であり ;

R <sub>4</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはまたはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群より、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およ

40

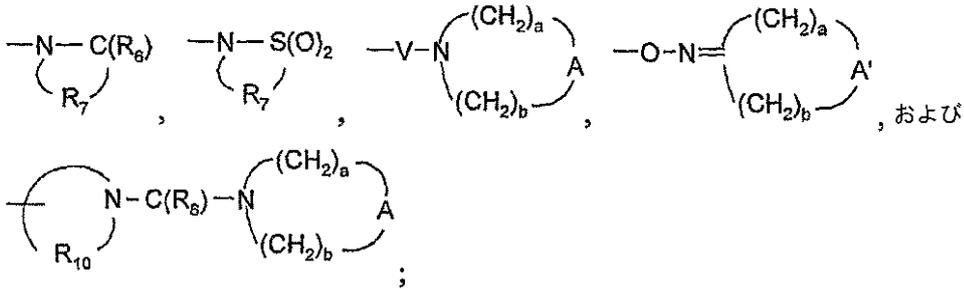
50

びヘテロシクリルの場合は、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；

R<sub>5</sub> は：

【0027】

【化24】



10

からなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、=Oおよび=Sからなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、C<sub>2</sub> - 7アルキレンであり；

R<sub>8</sub> は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリーラルキレニル、およびヘテロアリーラルキレニルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub> は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、C<sub>3</sub> - 8アルキレンであり；

20

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

A'は、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-N(-Q-R<sub>4</sub>)-、および-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択され；

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

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

Wは、結合、-C(O)-、および-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択され；

30

aおよびbは、a+bが7であるという条件で、独立して1から6までの整数である、

または薬学的に受容可能なその塩の有効量を動物に投与することを含む。

【0028】

本明細書に用いられる「TNF- の量よりも実質的に少ない」とは、本明細書に記載されている試験方法を用いて測定された最大TNF- 応答において少なくとも2倍の減少があることを意味する。

【0029】

本明細書に用いられる用語の「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」および接頭語「アルク-」は、直鎖および分枝鎖の双方を包含し、環式基、例えば、シクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。他に規定されない限り、これらの基は、1個から20個の炭素原子を含有し、2個から20個の炭素原子を含有するアルケニル基を有し、2個から20個の炭素原子を含有するアルキニル基を有する。幾つかの実施形態において、これらの基は、全部で10個までの炭素原子、8個までの炭素原子、6個までの炭素原子、4個までの炭素原子を有する。環式基は、単環式または多環式である可能性があり、好ましくは、3個から10個の環炭素原子を有する。代表的な環式基としては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、アダマンチル、および置換ならびに非置換ボルニル、ノルボルニル、およびノルボルネニルが挙げられる。

40

【0030】

50

他に規定されない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」は、上記に定義された「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」基の二価の形態である。用語の「アルキレニル」、「アルケニレニル」、および「アルキニレニル」は、それぞれ「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」が置換される場合に使用される。例えば、アリールアルキレニル基は、アリール基が結合されるアルキレン部分を含む。

**【0031】**

用語の「ハロアルキル」は、ペルフルオロ化基を含む1個または複数個のハロゲン基により置換される基を包含する。これは、接頭語「ハロ-」を含む他の基も当てはまる。好適なハロアルキル基の例は、クロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロなどである。

10

**【0032】**

本明細書に用いられる用語の「アリール」は、炭素環式芳香環系または環系を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フルオレニルおよびインデニルが挙げられる。

**【0033】**

他に指定されない限り、用語の「ヘテロ原子」とは、O、S、またはNの原子を言う。

**【0034】**

用語の「ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の環ヘテロ原子（例えば、O、S、N）を含有する芳香環系または環系を含む。幾つかの実施形態において、用語の「ヘテロアリール」は、2~12個の炭素原子、1~3つの環、1~4個のヘテロ原子、ならびにヘテロ原子としてO、S、およびNを含有する環または環系を含む。代表的なヘテロアリール基としては、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、カルバゾリル、ベンゾキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフトリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、キナゾリニル、ピラジニル、1-オキシドピリジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどが挙げられる。

20

**【0035】**

用語の「ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の環ヘテロ原子（例えば、O、S、N）を含有する非芳香環系または環系を含み、上記のヘテロアリール基の完全飽和および部分的不飽和誘導体を含む。幾つかの実施形態において、用語の「ヘテロシクリル」は、2~12個の炭素原子、1~3つの環、1~4個のヘテロ原子、ならびにヘテロ原子としてO、S、およびNを含有する環または環系を含む。代表的なヘテロシクリル基としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ホモピペリジニル（アゼパニル）、1, 4-オキサゼパニル、ホモピペラジニル（ジアゼパニル）、1, 3-ジオキソラニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロイソキノリン-(1H)-イル、オクタヒドロイソキノリン-(1H)-イル、ジヒドロキノリン-(2H)-イル、オクタヒドロキノリン-(2H)-イル、ジヒドロ-1H-イミダゾリル、3-アザピシクロ[3.2.2]ノン-3-イルなどが挙げられる。

30

40

**【0036】**

用語の「ヘテロシクリル」は、二環式および三環式のヘテロ環式環系を含む。このような環系は、縮合および/または架橋環およびスピロ環を含む。縮合環としては、飽和環または部分的飽和環に加えて、芳香環、例えば、ベンゼン環を挙げることができる。スピロ環としては、1個のスピロ原子によって結合された2つの環および2個のスピロ原子によって結合された3つの環が挙げられる。

**【0037】**

50

「ヘテロシクリル」が、窒素原子を含有する場合、ヘテロシクリル基の結合点は、窒素原子であり得る。

【0038】

用語の「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」は、上記に定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の二価の形態である。用語の「アリーレニル」、「ヘテロアリーレニル」、および「ヘテロシクリレニル」は、それぞれ「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」が置換されている場合に用いられる。例えば、アルキルアリーレニル基は、アルキル基が結合されているアリーレン部分を含む。

【0039】

基（または置換基または変化体）が、本明細書に記載された任意の式において1つ超存在する場合、各基（または置換基または変化体）は、明白に述べられていようとなかろうとも独立して選択される。例えば、式  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  に関して、各  $R_8$  基は、独立して選択される。別の例において、 $R_1$  および  $R_3$  の各々が  $R_4$  基を含む場合、各  $R_4$  基は、独立して選択される。さらなる例において、2つの Y 基が存在し、各 Y 基が、1つまたは複数の  $R_8$  基を含む場合、各 Y 基および各  $R_8$  基は独立して選択される。

【0040】

本明細書に記載された化合物は、異性体（例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー）、塩類、溶媒和物、多型体など、任意の化合物の薬学的に受容可能な形態で、本発明の方法に従って投与できる。特に、化合物が光学的に活性である場合、本発明の方法は、化合物の各々のエナンチオマーならびにエナンチオマーのラセミ混合物の使用を特に含む。当然のことながら、用語の「化合物」は、明白に述べられていようとなかろうとも（時には、「塩類」は明白に述べられているが）、任意のまたは全てのこのような形態を含む。

【0041】

用語の「プロドラッグ」とは、上記任意の塩、溶媒和、多型、または異性体など、免疫応答修飾化合物を生じさせるためにインビボで変換できる化合物を意味する。プロドラッグそれ自体は、上記の任意の塩、溶媒和、多型、または異性体など、免疫応答修飾化合物であり得る。この変換は、化学的（例えば、血中での、例えば、加溶媒分解または加水分解）または酵素生体内変換によるなど、種々の機序により生じ得る。プロドラッグ使用の検討は、T. Higuchi および W. Stella 著「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series の14巻、および Bioreversible Carriers in Drug Design、編集者 Edward B. Roche、American Pharmaceutical Association and Pergamon 社、1987年により提供されている。

【0042】

本明細書に示された任意の化合物に関して、任意のその実施形態における以下の各々の変形体（例えば、X、Y、Z、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、Q、 $G_1$ 、 $G_2$  など）は、当業者により解され得るように、それらの任意の実施形態において任意の1つまたは複数の他の変形体と組み合わせることができ、本明細書に記載された任意の式のものと同関連し得る。変形体の生じた組み合わせの各々は、本発明の任意の方法に従って投与できる一化合物または複数の化合物を記載し、生じた方法は、本発明の実施形態である。

【0043】

上記任意の方法の一定の実施形態に関して、nは1である。

【0044】

上記任意の方法の一定の実施形態に関して、nは2である。

【0045】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$

10

20

30

40

50

は、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基および1つのR基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する。これら一定の実施形態において、縮合ベンゼン環は、7位にR<sub>3</sub>基により置換される。

【0046】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>が縮合ベンゼン環を形成する場合を除き、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基により置換されているか、または1つのR<sub>3</sub>基および1つのR基により置換されている縮合ピリジン環を形成する。

10

【0047】

上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>が、縮合環またはピリジン環を形成する場合を除き、上記任意の実施形態など、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、NおよびSからなる群より選択された1個のヘテロ原子を場合によっては含有する縮合飽和の5員環から7員環を形成し、該環が、非置換であるか、または1つまたは複数のR基により置換されている。

【0048】

上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>が縮合環、ピリジン環、または飽和5員環から7員環を形成する場合を除いて上記任意の実施形態など、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび-N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>からなる群より各々独立して選択される。これら一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、各々メチルである。

20

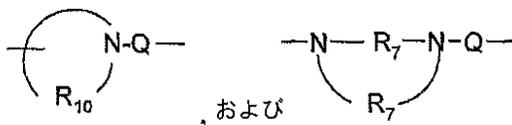
【0049】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は、-R<sub>4</sub>、-X-R<sub>4</sub>、-X-Y-R<sub>4</sub>、-X-Y-X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-R<sub>4</sub>、および-X-R<sub>5</sub>よりなる群から選択され；式中、Xは、ヘテロシクリレンにより必要に応じて中断されるか、または末端となっているか、1つの-O-基により必要に応じて中断されるアルキレンであり；Yは、-O-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-Q-、-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-

30

【0050】

【化25】

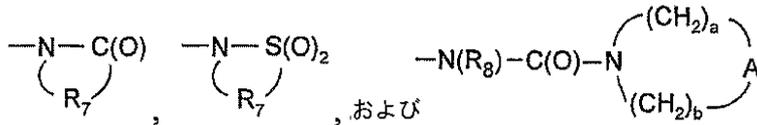


からなる群より選択され；X<sup>1</sup>は、アルキレンおよびアリーレンからなる群より選択され；Y<sup>1</sup>は、-S-、-C(O)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-、および-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-からなる群より選択され；R<sub>4</sub>は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、アルキニル、アリールアルキレニル、およびアリールアルケニレニルからなる群より選択され、該アルキル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニル基が、非置換とすることもできるし、またはアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、ジアルキルアミノからなる群、ならびにアルキル、ならびにヘテロシクリルの場合、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換され得；R<sub>5</sub>は、

40

【0051】

## 【化 2 6】



からなる群より選択され； $R_6$ は、 $=O$ および $=S$ からなる群より選択され； $R_7$ は、 $C_{2-7}$ アルキレンであり； $R_8$ は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され； $R_{10}$ は、 $C_{3-8}$ アルキレンであり； $A$ は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、および $-N(Q-R_4)-$ からなる群より選択され； $Q$ は、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、および $-C(O)-S-$ からなる群より選択され； $W$ は、結合および $-C(O)-$ からなる群より選択され；および $a$ および $b$ は、 $a+b$ が7であるという条件で、独立して1から6までの整数である。

## 【0052】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルキニル、アリール $C_{1-4}$ アルキレニル、シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキル- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、アリール- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキル- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル- $O$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキル- $S(O)_2$ - $NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキレニル、ジヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキレニル、ハロ $C_{1-4}$ アルキレニル、アミノ $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキル- $C(O)-O$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、アリールが非置換であるか、または1つまたは2つのハロゲン基で置換されているアリール- $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ヘテロアリール- $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $S(O)_2$ - $NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、アリール- $S(O)_2$ - $NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、アリール- $NH$ - $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ヘテロアリール- $NH$ - $C(S)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C(O)-NH$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、アミノ- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ アルキレニル、ヘテロアリールが非置換であるか、またはアリール、ヘテロアリール、およびアルキルからなる群より選択される置換基により置換されているヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキレニル、およびヘテロシクリルが、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびオキソからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基により置換されているヘテロシクリル $C_{1-4}$ アルキレニルからなる群より選択される。

## 【0053】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、メチル、エチル、プロピル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ブチル、ペント-4-イニル、2-フェニルエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-フルオロ-2-メチルプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-アミノ-2-メチルプロピル、2-アミノエチル、4-アミノブチル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-(プロピルスルホニル)エチル、4-(メチルスルホニル)ブチル、2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピル、3-(フェニルスルホニル)プロピル、2-メチル-2-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]プロピル、4-アセトキシブチル、2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル、4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル、2-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、2-[(1-メチルエチル)スルホニル]アミノエチル、2-(ベンゼンスルホニルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノスルホニルアミノ)エチル、4-(アミノスルホニル)

ブチル、4 - [ (メチルアミノ)スルホニル]ブチル、4 - [ (ジメチルアミノ)スルホニル]ブチル、2 - [ (シクロヘキシルカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [ (シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル、4 - [ (シクロプロピルカルボニル)アミノ]ブチル、2 - [ (シクロプロピルカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - メチル - 2 - { [ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}プロピル、2 - メチル - 2 - [ (エチルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [ (ピリジン - 3 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [ (ピリジン - 4 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピル、2 - (ベンゾイルアミノ)エチル、2 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルプロピル、2 - [ (4 - フルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [ (3, 4 - ジフルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [ (ピリジン - 3 - イルカルボニル)アミノ]エチル、2 - { [ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}エチル、4 - { [ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}ブチル、2 - メチル - 2 - ( { [ (1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)プロピル、2 - ( { [ (1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)エチル、4 - [ (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)ブチル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル、4 - (1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル)ブチル、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル、3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - フェニルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - ピリジン - 3 - イルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、4 - (3, 5, 5 - トリメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (5 H) - イル)ブチル、4 - (3 - メチル - 1 - オキサ - 2, 4 - ジアザスピロ [4.4]ノン - 2 - エン - 4 - イル)ブチル、2 - { [ (ピリジン - 3 - イルアミノ)カルボノチオイル]アミノ}エチル、2 - { [ (ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ}エチル、および2 - { [ (フェニルアミノ)カルボニル]アミノ}エチルからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

## 【0054】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義される  $R_1$  がこの定義を含まない場合を除き、 $R_1$  は、アルキル、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、メチル、エチル、 $n$  - プロピル、 $n$  - ブチル、2 - メチルプロピル、2 - アミノ - 2 - メチルプロピル、3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル、および2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群より選択される。あるいは、これら一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、(1 - ヒドロキシシクロブチル)メチル、(1 - ヒドロキシシクロペンチル)メチル、および(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチルからなる群より選択される。

## 【0055】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、ヘテロシクリルアルキレニルであり、ヘテロシクリルが、非置換であるか、またはアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、およびオキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換されている。これら一定の実施形態ならびに定義される  $R_1$  がヘテロシクリルを含む任意の上記実施形態に関して、ヘテロシクリルは、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、およびモルホリニルからなる群より選択され、それらの各々は、非置換であるか、またはアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、およびオキソからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基により置換されている。 $R_1$  が、ヘテロシクリルアルキレニルであるこれら一定の実施形態に関して、ヘテロシクリルは、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、およびモルホリニルからなる群より選択され、アルキレニルは  $C_{1-4}$  アルキレニルである。これら一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチ

ルおよび(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルからなる群より選択される。あるいは、これら一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は、(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルである。

【0056】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義されるR<sub>1</sub>がこの定義を含まない場合を除き、R<sub>1</sub>は、-X-Y-R<sub>4</sub>であり、Xは、1つの-O-基によって中断され得るC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり；Yは、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-、および-S(O)<sub>2</sub>からなる群より選択され、式中R<sub>8</sub>は、水素およびメチルから選択され；R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、N-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は、2-[ (シクロプロピルカルボニル) アミノ ] エチル、4-[ (シクロプロピルカルボニル) アミノ ] ブチル、2-[ (シクロヘキシルカルボニル) アミノ ] -2-メチルプロピル、2- { [ (1-メチルエチル) カルボニル ] アミノ } エチル、4- { [ (1-メチルエチル) カルボニル ] アミノ } ブチル、2-メチル-2- { [ (1-メチルエチル) カルボニル ] アミノ } プロピル、2-[ (メチルスルホニル) アミノ ] エチル、4-[ (メチルスルホニル) アミノ ] ブチル、2-メチル-2-[ (メチルスルホニル) アミノ ] プロピル、2-メチル-2- ( { [ 1-(メチルエチル) アミノ ] カルボニル } アミノ ) プロピル、2-メチル-2-[ 2-(メチルスルホニル) エトキシ ] プロピル、および2, 2-ジメチル-3-(メチルスルホニル) プロピルからなる群より選択される。

10

20

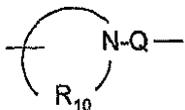
【0057】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義されるR<sub>1</sub>がこの定義を含まない場合を除き、R<sub>1</sub>は、-X-Y-R<sub>4</sub>であり、式中Xは、1つの-O-基によって中断され得るC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり；Yは、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-、-S(O)<sub>2</sub>-、および

【0058】

【化27】

30

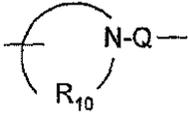


からなる群より選択され、式中Qは、-C(O)-、-C(O)-NH-、または-S(O)<sub>2</sub>-であり、R<sub>10</sub>はペンチレンであり、R<sub>8</sub>は、水素またはメチルであり；R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、イソキノリニル、N-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ベンジル、1-フェニルエチル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、Xは、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり、Yは、-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-、-N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-、および-N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)-であり、R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ピリジニル、ベンジル、1-フェニルエチル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。あるいは、これら一定の実施形態に関して、Xは、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり、Yは、

40

【0059】

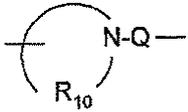
【化28】



であり、式中Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $S(O)_2-$ であり、 $R_{10}$ はペンチレンであり、 $R_4$ は $C_{1-4}$ アルキルである。Yが

【0060】

【化29】



10

であるこれら一定の実施形態に関して、Xはメチレンである。あるいは、これら一定の実施形態に関して、Yは、 $-NH-S(O)_2-N(R_8)-$ であり、 $R_8$ は、メチルであり、 $R_4$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。Yが $-NH-S(O)_2-N(R_8)-$ であるこれら一定の実施形態に関して、Xは、 $C_{2-6}$ アルキレンである。

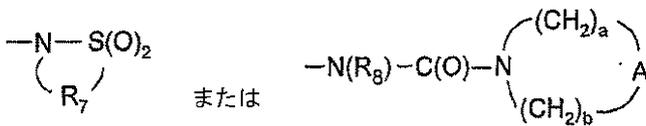
【0061】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義される $R_1$ がこの定義を含まない場合を除き、 $R_1$ は、 $-X-R_5$ であり、式中Xは、 $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $R_5$ は、

20

【0062】

【化30】

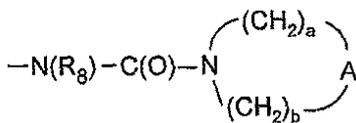


である。これら一定の実施形態に関して、 $R_5$ は、

【0063】

30

【化31】

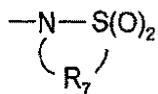


であり、式中 $R_8$ は、水素であり、Aは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-N(Q-R_4)$ であり、aおよびbは、各々2である。これら一定の実施形態に関して、 $Q-R_4$ はメチルである。あるいは、これら一定の実施形態に関して、 $R_5$ は

【0064】

【化32】

40



である。これら一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ブチル、4-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]ブチル、および2-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]エチルからなる群より選択される。

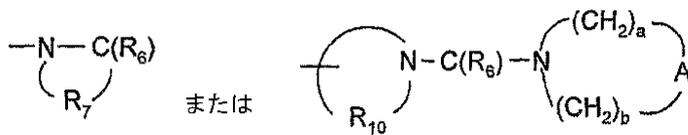
【0065】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義される $R_1$ がこの定義を含まない場合を除き、 $R_1$ は、 $-X-R_5$ であり、式中Xは、 $C_{1-4}$ アルキレンであり、 $R_5$ は、

50

【 0 0 6 6 】

【 化 3 3 】



であり、式中  $R_6$  は、 $=O$  であり、 $R_7$  は、プロピレンであり、 $R_{10}$  は、ペンチレンであり、 $A$  は、 $-O-$  であり、 $a$  および  $b$  は、各々 2 である。これら一定の実施形態に関して、 $X$  は、エチレンまたはブチレンである。

10

【 0 0 6 7 】

$R_3$  基を有する上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、アリール、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレンオキシからなる群より選択され、アリール、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレンオキシは、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されている。これら一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、キノリン - 3 - イル、またはチアゾール - 4 - イルメトキシであり、それらのいずれも、非置換であり得るか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換され得る。これら一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、6 - フルオロピリジン - 3 - イル、5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル、2 - エトキシフェニル、キノリン - 3 - イル、またはチアゾール - 4 - イルメトキシからなる群より選択される。

20

【 0 0 6 8 】

$R_3$  基を有する上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、定義される  $R_3$  がこの定義を含まない場合を除き、 $R_3$  は、チエン - 3 - イル、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、またはキノリン - 3 - イルであり、それらのいずれも、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されている。

30

【 0 0 6 9 】

定義される  $R_3$  がこの定義を含まない場合を除き、 $R_3$  基を有する上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、 $-Z-X-Y-R_4$  であり、式中  $X$  はフェニレンであり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  からなる群より選択され、式中  $R_8$  は、水素またはメチルから選択され；および  $R_4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、2 - (4 - モルホリンカルボニル)フェニルである。

40

【 0 0 7 0 】

定義される  $R_3$  がこの定義を含まない場合を除き、 $R_3$  基を有する上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、 $-X-Y-R_4$  であり、式中  $X$  はフェニレンであり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  からなる群より選択され、式中  $R_8$  は、水素またはメチルから選択され； $Y$  が、 $-C(O)-N(R_8)-$  または  $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$  である場合、 $R_4$  はまた、水素であり得るというさらなる条件で；さらに  $Y$  が、 $-C(O)-N(R_8)-$  ま

50

たは - N ( R<sub>8</sub> ) - C ( O ) - N ( R<sub>8</sub> ) - である場合、R<sub>4</sub> は、モルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、またはピロリジン - 1 - イルであり得るといふさらなる条件で ; R<sub>4</sub> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、Y は、- C ( O ) - NH - であり、R<sub>4</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。これら一定の実施形態に関して、R<sub>4</sub> は水素である。あるいは、これら一定の実施形態に関して、Y は、- NH - C ( O ) - であり、R<sub>4</sub> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。あるいは、これら一定の実施形態に関して、Y は、- C ( O ) - であり、R<sub>4</sub> は、モルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、またはピロリジン - 1 - イルである。これら一定の実施形態に関して、R<sub>3</sub> は、3 - (メチルスルホニルアミノ)フェニル、3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル、または 3 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)フェニルである。

【0071】

R 基を含む任意の上記実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R は存在しない。

【0072】

R 基および R<sub>3</sub> 基を含む上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>3</sub> または R のいずれも存在しない。

【0073】

R 基を含む上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R は、ヒドロキシおよびメトキシからなる群より選択される。

【0074】

R<sub>3</sub> 基を含む上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、R<sub>3</sub> は存在しない。

【0075】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、該化合物または塩の有効量は、該化合物または塩および薬学的に受容可能な担体の治療的有效量を含む薬学的組成物として投与される。

【0076】

一定の実施形態に関して、本発明は、任意の上記方法に従って、動物において IFN - の生合成を優先的に誘導することを含む、それを必要とする動物におけるウイルス性疾患を治療する方法を提供する。

【0077】

一定の実施形態に関して、本発明は、上記任意の方法に従って、動物において IFN - の生合成を優先的に誘導することを含む、それを必要とする動物における新生物疾患を治療する方法を提供する。

【0078】

上記任意の実施形態など、上記任意の方法の一定の実施形態に関して、該化合物または塩は、全身に投与される。

【0079】

一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は、N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有する縮合アリール環またはヘテロアリール環を形成し、該縮合アリール環またはヘテロアリール環が、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されている。

【0080】

一定の実施形態に関して、R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基により置換されているか、または 1 つの R<sub>3</sub> 基および 1 つの R 基により置換されている縮合アリール環を形成する。

【0081】

10

20

30

40

50

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、非置換であるか、または1つまたは複数の  $R$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの  $R$  基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する。

【0082】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、非置換である縮合ベンゼン環を形成する。

【0083】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1つまたは複数の  $R$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの  $R$  基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する。

10

【0084】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1つの  $R_3$  基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する。これら一定の実施形態に関して、 $R_3$  基は、7位にある。

【0085】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1つまたは複数の  $R$  基により置換されている縮合ベンゼン環を形成する。

【0086】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、 $N$  および  $S$  からなる群より選択された1個のヘテロ原子を含有するヘテロアリアル環を形成し、該ヘテロアリアル環が、非置換であるか、または1つまたは複数の  $R$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの  $R$  基により置換されている。

20

【0087】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、非置換であるか、または1つまたは複数の  $R$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの  $R$  基により置換されている縮合ピリジン環を形成する。

【0088】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、非置換である縮合ピリジン環を形成する。

【0089】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、非置換であるか、または1つまたは複数の  $R$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基により置換されているか、または1つの  $R_3$  基および1つの  $R$  基により置換されている縮合ピリジン環を形成する。これら一定の実施形態に関して、該縮合ピリジン環は、

30

【0090】

【化34】



であり、式中、強調された結合は、環が縮合される位置である。これら一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1つの  $R_3$  基により置換されている縮合ピリジン環を形成する。これら一定の実施形態に関して、該縮合ピリジン環は、

40

【0091】

【化35】



であり、式中、強調された結合は、環が縮合される位置である。これら一定の実施形態に関して、 $R_3$  基は、7位にある。

【0092】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1つまたは複数の  $R$  基により置換されて

50

いる縮合ピリジン環を形成する。

【0093】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、必要に応じて N および S からなる群より選択された 1 個のヘテロ原子を含有し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により炭素原子に置換されている縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成する。

【0094】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し、該環は、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により置換されている。これら一定の実施形態に関して、該縮合環はシクロヘキセン環であり、二重結合は、該環が縮合されている位置にある。これら一定の実施形態に関して、該縮合シクロヘキセン環は非置換である。

10

【0095】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、1 個の窒素原子を含有する縮合飽和の 5 員環から 7 員環を形成し、非置換であるか、または 1 つまたは複数の R 基により炭素原子に置換されている。これら一定の実施形態に関して、該縮合環はテトラヒドロピリジン環である。これら一定の実施形態に関して、該縮合テトラヒドロピリジン環は、

【0096】

【化36】



20

であり、式中、強調された結合は、環が縮合される位置を示している。これら一定の実施形態に関して、該縮合テトラヒドロピリジン環は非置換である。

【0097】

一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、および  $-N(R_9)_2$  からなる群より各々独立して選択される。これら一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、各々独立してアルキルである。これら一定の実施形態に関して、 $R_A$  および  $R_B$  は、各々メチルである。

【0098】

一定の実施形態に関して、R は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、および  $-N(R_9)_2$  からなる群より選択される。

30

【0099】

一定の実施形態に関して、R は、ヒドロキシおよびメトキシからなる群より選択される。

【0100】

一定の実施形態に関して、R は存在しない。

【0101】

一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、 $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ 、 $-X-Y-X-Y-R_4$ 、および  $-X-R_5$  よりなる群から選択される。

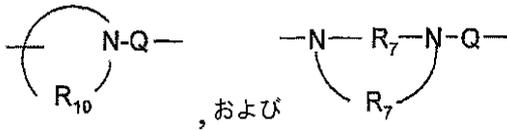
40

【0102】

一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、 $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ 、 $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 、および  $-X-R_5$  よりなる群から選択され；式中 X は、ヘテロクリレンにより必要に応じて中断されているか、または末端となっているか、1 つの -O- 基により必要に応じて中断されているアルキレンであり；Y は、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-Q-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、

【0103】

## 【化 3 7】

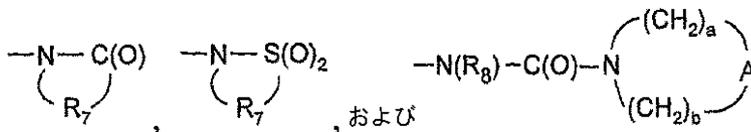


からなる群より選択され； $X^1$  は、アルキレンおよびアリーレンからなる群より選択され； $Y^1$  は、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、および $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{O})-$ からなる群より選択され； $R_4$  は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、アルキニル、アリールアルキレニル、およびアリールアルケニレニルからなる群より選択され、該アルキル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニル基が、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、ジアルキルアミノ、およびアルキルおよびヘテロシクリルの場合、オキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換でき； $R_5$  は、

10

## 【0104】

## 【化 3 8】



20

からなる群より選択され； $R_6$  は、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ からなる群より選択され； $R_7$  は、 $\text{C}_2 \sim 7$ アルキレンであり； $R_8$  は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され； $R_{10}$  は、 $\text{C}_3 \sim 8$ アルキレンであり； $A$  は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、および $-\text{N}(\text{Q}-\text{R}_4)-$ からなる群より選択され； $Q$  は、結合、 $-\text{C}(\text{R}_6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{R}_8)-\text{W}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、および $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-$ からなる群より選択され； $W$  は、結合および $-\text{C}(\text{O})-$ からなる群より選択され；および $a$ および $b$ は、 $a+b$ が7であるという条件で、独立して1から6までの整数である。

30

## 【0105】

一定の実施形態において、 $R_1$  は、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 5$ アルキニル、アリール $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、シクロアルキル $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アリール $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ジヒドロキシ $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ハロ $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アミノ $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アリールが非置換であるか、または1つまたは2つのハロゲン基で置換されているアリール $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ジ( $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル)アミノ $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アリール $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アリール $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ヘテロアリール $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ジ( $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル)アミノ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルアミノ $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ジ( $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル)アミノ $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルアミノ $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、アミノ $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1 \sim 4$ アルキレニル、ヘテロアリールが非置換であるか、またはアリール、ヘテロアリール、およびアルキルからなる群より選択される置換基により置換されているヘテロアリール

40

50

C<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、およびヘテロシクリルが、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびオキソからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基により置換されているヘテロシクリルC<sub>1</sub> - 4 アルキレニル、からなる群より選択される。

【0106】

一定の実施形態において、R<sub>1</sub>は、メチル、エチル、プロピル、2 - メチルプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、ブチル、ペント - 4 - イニル、2 - フェニルエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、4 - ヒドロキシブチル、2 - アミノ - 2 - メチルプロピル、2 - アミノエチル、4 - アミノブチル、2 - (メチルスルホニル)エチル、2 - (プロピルスルホニル)エチル、4 - (メチルスルホニル)ブチル、2, 2 - ジメチル - 3 - (メチルスルホニル)プロピル、3 - (フェニルスルホニル)プロピル、2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]プロピル、4 - アセトキシブチル、2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル、4 - [(メチルスルホニル)アミノ]ブチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、2 - {[ (1 - メチルエチル)スルホニル]アミノ}エチル、2 - (ベンゼンスルホニルアミノ)エチル、2 - (ジメチルアミノスルホニルアミノ)エチル、4 - (アミノスルホニル)ブチル、4 - [(メチルアミノ)スルホニル]ブチル、4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]ブチル、2 - [(シクロヘキシルカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル、4 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ]ブチル、2 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - メチル - 2 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}プロピル、2 - メチル - 2 - [(エチルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [(ピリジン - 3 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [(ピリジン - 4 - イルカルボニル)アミノ]プロピル、2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピル、2 - (ベンゾイルアミノ)エチル、2 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルプロピル、2 - [(4 - フルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [(3, 4 - ジフルオロベンゾイル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - [(ピリジン - 3 - イルカルボニル)アミノ]エチル、2 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}エチル、4 - {[ (1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}ブチル、2 - メチル - 2 - ([ (1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル)アミノ)プロピル、2 - ([ (1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル)アミノ)エチル、4 - [(4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)ブチル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル、4 - (1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル)ブチル、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル、3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - フェニルイソキサゾール - 5 - イル)プロピル、3 - (3 - ピリジン - 3 - イソキサゾール - 5 - イル)プロピル、4 - (3, 5, 5 - トリメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (5 H) - イル)ブチル、4 - (3 - メチル - 1 - オキサ - 2, 4 - ジアザスピロ [4.4] ノン - 2 - エン - 4 - イル)ブチル、2 - {[ (ピリジン - 3 - イルアミノ)カルボノチオイル]アミノ}エチル、2 - {[ (ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ}エチル、および2 - {[ (フェニルアミノ)カルボニル]アミノ}エチルからなる群より選択される。

【0107】

一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は - R<sub>4</sub>である。

【0108】

一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は、アルキル、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される。

【0109】

一定の実施形態に関して、R<sub>1</sub>は、メチル、エチル、プロピル、2 - メチルプロピル、2 - アミノ - 2 - メチルプロピル、3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル、2, 3 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル、および2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群より選択される。

【0110】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、(1 - ヒドロキシシクロブチル)メチル、(1 - ヒドロキシシクロペンチル)メチル、および(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチルからなる群より選択される。

【0111】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、ヘテロシクリルアルキレニルであり、ヘテロシクリルが、非置換であるか、またはアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびオキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換されている。

10

【0112】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、ヘテロシクリルアルキレニルであり、ヘテロシクリルが、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニルからなる群より選択され、アルキレニルは、 $C_{1-4}$ アルキレニルである。

【0113】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチルおよび(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル)メチルからなる群より選択される。

20

【0114】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、(4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチルである。

【0115】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-Y-R_4$ である。

【0116】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-Y-R_4$ であり、式中Xは、1つの - O - 基によって中断され得る $C_{1-6}$ アルキレンであり；Yは、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ 、および $-S(O)_2$ からなる群より選択され、式中 $R_8$ は、水素およびメチルから選択され； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、イソキノリニル、N - メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。

30

【0117】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、2 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル、4 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ]ブチル、2 - [(シクロヘキシルカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロピル、2 - {[(1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}エチル、4 - {[(1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}ブチル、2 - メチル - 2 - {[(1 - メチルエチル)カルボニル]アミノ}プロピル、2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル、4 - [(メチルスルホニル)アミノ]ブチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、2 - メチル - 2 - [2 - (メチルスルホニル)エトキシ]プロピル、および2, 2 - ジメチル - 3 - (メチルスルホニル)プロピルからなる群より選択される。

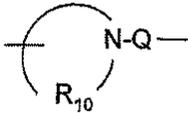
40

【0118】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-Y-R_4$ であり、式中Xは、1つの - O - 基によって中断され得る $C_{1-6}$ アルキレンであり；Yは、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、および

【0119】

## 【化39】



からなる群より選択され、式中Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 $R_{10}$ はペンチレンであり、 $R_8$ は、水素またはメチルであり； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、イソキノリニル、N-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ベンジル、1-フェニルエチル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。

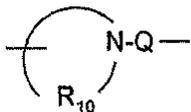
10

## 【0120】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-Y-R_4$ であり、式中Xは、 $C_{1-4}$ アルキレンであり；Yは、

## 【0121】

## 【化40】



20

であり； $R_4$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。これら一定の実施形態に関して、 $R_{10}$ は、ペンチレンであり、Qは、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、および $-C(O)-NH-$ からなる群より選択される。

## 【0122】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-Y-R_4$ であり、式中Yは、 $-NH-S(O)_2-N(R_8)-$ であり、 $R_8$ は、メチルであり、 $R_4$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0123】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-R_5$ である。

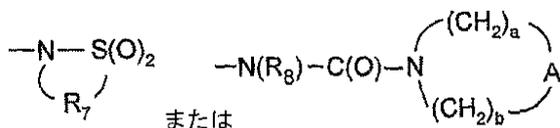
## 【0124】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-R_5$ であり、式中Xは、 $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $R_5$ は、

30

## 【0125】

## 【化41】



である。

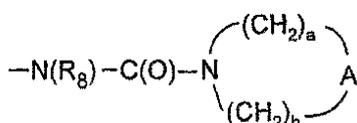
## 【0126】

一定の実施形態に関して、 $R_1$ は、 $-X-R_5$ であり、式中Xは、 $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $R_5$ は、

40

## 【0127】

## 【化42】



であり、式中 $R_8$ は、水素であり、Aは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-N(Q-R_4)-$ であり、aおよびbは、各々2である。

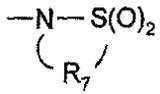
## 【0128】

50

一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、 $-X-R_5$  であり、式中  $X$  は、 $C_{1-6}$  アルキレンであり、 $R_5$  は、

【0129】

【化43】



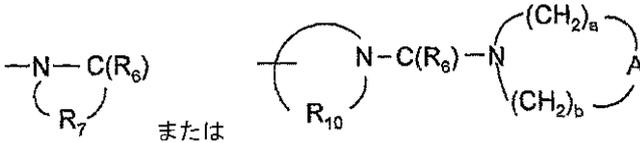
であり、 $R_7$  は、プロピレンである。

【0130】

一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、 $-X-R_5$  であり、式中  $X$  は、 $C_{1-4}$  アルキレンであり、 $R_5$  は、

【0131】

【化44】



であり、式中  $R_6$  は、 $=O$  であり、 $R_7$  は、プロピレンであり、 $R_{10}$  は、ペンチレンであり、 $A$  は、 $-O-$  であり、 $a$  および  $b$  は、各々 2 である。

【0132】

一定の実施形態に関して、 $R_1$  は、4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ブチル、4-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]ブチル、および 2-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]エチルからなる群より選択される。

【0133】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、 $-Z-R_4$ 、 $-Z-X-R_4$ 、 $-Z-X-Y-R_4$ 、 $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 、 $-Z-X-R_5$  からなる群より選択される。一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、 $-Z-R_4$  である。

【0134】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、アリアル、アリアルアルキレンオキシ、ヘテロアリアル、およびヘテロアリアルアルキレンオキシからなる群より選択され、アリアル、アリアルアルキレンオキシ、ヘテロアリアル、およびヘテロアリアルアルキレンオキシが、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシルアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換される。

【0135】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、アリアル、アリアルアルキレンオキシ、およびヘテロアリアルからなる群より選択され、アリアル、アリアルアルキレンオキシ、およびヘテロアリアルが、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシルアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換される。

【0136】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、チエン-3-イル、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、またはキノリン-3-イルであり、それらのいずれも、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、およびヒドロキシルアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により置換され得る。

【0137】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-3-イル、またはチアゾール-4-イルメトキシであり、それらのいずれも、非置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により置換され得る。

【0138】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、6-フルオロピリジン-3-イル、5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、2-エトキシフェニル、キノリン-3-イル、またはチアゾール-4-イルメトキシからなる群より選択される。

【0139】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ である。

【0140】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ であり、式中 $R_8$ は、水素およびメチルから選択され； $Z$ は、結合であり；および $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、モルホリン-4-イル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。

10

【0141】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択され、式中 $R_8$ は、水素およびメチルから選択され； $Z$ は、結合であり； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。

20

【0142】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $Z$ は、結合であり、 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択され、式中 $R_8$ は、水素およびメチルから選択され； $Y$ が、 $-C(O)-N(R_8)-$ または $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ である場合、 $R_4$ はまた、水素であり得るという条件で、；さらに $Y$ が、 $-C(O)-$ または $-N(R_8)-C(O)-$ である場合は、 $R_4$ は、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルであり得るという条件で； $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ならびにアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基によって置換されているフェニルからなる群より選択される。

30

【0143】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $Z$ は、結合であり、 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-C(O)-NH-$ であり、 $R_4$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

40

【0144】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $Z$ は、結合であり、 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-NH-C(O)-$ であり、 $R_4$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

【0145】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、 $-Z-X-Y-R_4$ であり、式中 $Z$ は、結合であり、 $X$ は、フェニレンであり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ であり、 $R_4$ は、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルである。

【0146】

一定の実施形態に関して、 $R_3$ は、3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル、3-(

50

ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル、または 3 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)フェニルである。

【0147】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は、2 - (4 - モルホリンカルボニル)フェニルである。

【0148】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  は存在しない。

【0149】

一定の実施形態に関して、 $R_3$  または  $R$  のいずれも存在しない。

【0150】

一定の実施形態に関して、 $R_4$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリーロキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリーロキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリーロキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリーロキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基が、非置換であり得るか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリーロキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合、オキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換できる。

10

20

【0151】

一定の実施形態に関して、 $R_4$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、およびヘテロシクリル基が、非置換であり得るか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロシクリルの場合、オキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換できる。

30

【0152】

一定の実施形態に関して、 $R_4$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択され、該アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニル基が、非置換であり得るか、またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ならびにアルキルおよびアルケニルの場合、オキソからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換できる。

40

【0153】

一定の実施形態に関して、 $R_4$  は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、アルキニル、アリールアルキレニル、およびアリールアルケレニルからなる群より選択され、該アルキル、アリール、アリールアルキレニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキレニル基が、非

50

置換であり得るか、またはアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、ジアルキルアミノ、ならびにアルキルおよびヘテロシクリルの場合、オキソをさらに加えたものからなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換できる。

## 【0154】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、イソキノリニル、*N*-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ベンジル、1-フェニルエチル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基により置換されているフェニルからなる群より選択される。

10

## 【0155】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、イソキノリニル、*N*-メチルイミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、フェニル、およびクロロ、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、およびメチルからなる群より選択される置換基により置換されているフェニルからなる群より選択される。

## 【0156】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、モルホリン-4-イル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基により置換されているフェニルからなる群より選択される。

20

## 【0157】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される置換基により置換されているフェニルからなる群より選択される。

## 【0158】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルである。

## 【0159】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

30

## 【0160】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0161】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0162】

一定の実施形態に関して、 $R_4$ は、水素である。

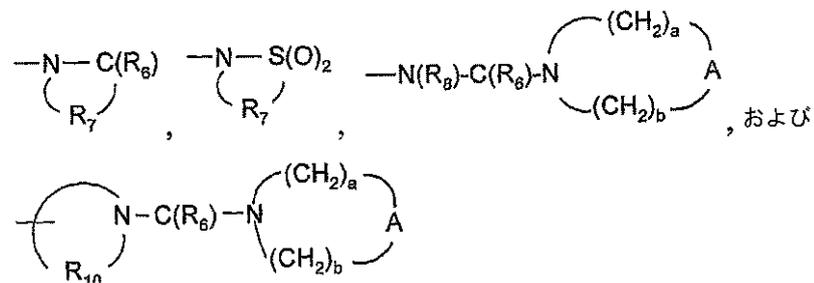
## 【0163】

一定の実施形態に関して、 $R_5$ は、

## 【0164】

## 【化45】

40

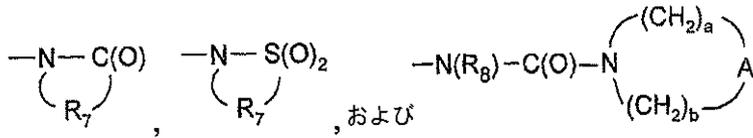


からなる群より選択される。

## 【0165】

50

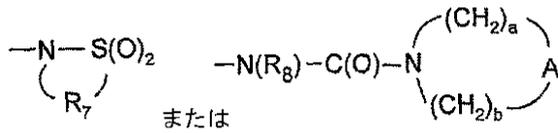
一定の実施形態に関して、 $R_5$  は、  
 【0166】  
 【化46】



からなる群より選択される。

【0167】

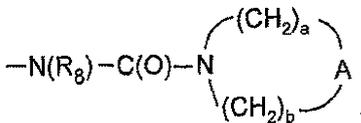
一定の実施形態に関して、 $R_5$  は、  
 【0168】  
 【化47】



である。

【0169】

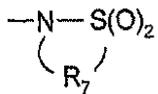
一定の実施形態に関して、 $R_5$  は、  
 【0170】  
 【化48】



であり、式中 $R_8$ は、水素であり、Aは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-N(Q-R_4)$ であり、 $a$ および $b$ は、各々2である。

【0171】

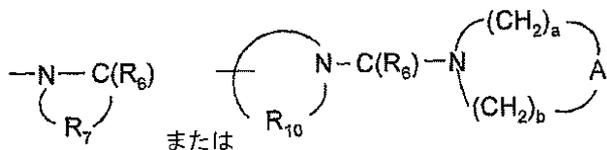
一定の実施形態に関して、 $R_5$  は、  
 【0172】  
 【化49】



であり、式中 $R_7$ は、プロピレンである。

【0173】

一定の実施形態に関して、 $R_5$  は、  
 【0174】  
 【化50】



であり、式中 $R_6$ は、 $=O$ であり、 $R_7$ は、プロピレンであり、 $R_{10}$ は、ペンチレンであり、Aは、 $-O-$ であり、 $a$ および $b$ は、各々2である。

【0175】

一定の実施形態に関して、 $R_6$ は、 $=O$ および $=S$ からなる群より選択される。

【0176】

一定の実施形態に関して、 $R_6$ は、 $=O$ である。

10

20

30

40

50

- 【0177】  
一定の実施形態に関して、 $R_6$  は、 $=S$  である。
- 【0178】  
一定の実施形態に関して、 $R_7$  は、 $C_{2-7}$  アルキレンである。
- 【0179】  
一定の実施形態に関して、 $R_7$  は、 $C_{2-4}$  アルキレンである。
- 【0180】  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニル、およびヘテロアリールアルキレニルからなる群より選択される。 10
- 【0181】  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、および  $C_{1-4}$  アルコキシ  $C_{1-4}$  アルキレニルからなる群より選択される  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。
- 【0182】  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、水素およびメチルから選択される。
- 【0183】  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、メチルである。
- 【0184】  
一定の実施形態に関して、 $R_8$  は、水素である。 20
- 【0185】  
一定の実施形態に関して、 $R_9$  は、水素およびアルキルからなる群より選択される。
- 【0186】  
一定の実施形態に関して、 $R_{10}$  は、 $C_{3-8}$  アルキレンである。
- 【0187】  
一定の実施形態に関して、 $R_{10}$  は、 $C_{4-6}$  アルキレンである。
- 【0188】  
一定の実施形態に関して、 $R_{10}$  は、ペンチレンである。
- 【0189】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および  $-N(Q-R_4)-$  からなる群より選択される。 30
- 【0190】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または  $-S(O)_2-$  である。
- 【0191】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または  $-N(Q-R_4)-$  である。
- 【0192】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-O-$  または  $-S(O)_2-$  である。
- 【0193】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-O-$  である。 40
- 【0194】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-CH_2-$  である。
- 【0195】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-N(Q-R_4)-$  である。
- 【0196】  
一定の実施形態に関して、 $A$  は、 $-N(CH_3)-$  である。
- 【0197】  
一定の実施形態に関して、 $A'$  は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-N(Q-R_4)-$ 、および  $-CH_2-$  からなる群より選択される。 50

## 【0198】

上記任意の式 I I の実施形態など、一定の実施形態に関して、 $G_1$  は、 $-C(O)-R'$ 、 $-$ アミノアシル、 $-$ アミノアシル- $-$ アミノアシル、 $-C(O)-O-R'$ 、 $-C(O)-N(R'' )R'$ 、 $-C(=NY')$ - $R'$ 、 $-CH(OH)-C(O)-OY'$ 、 $-CH(OC_{1-4}$ アルキル)- $Y_0$ 、 $-CH_2Y_1$ 、および $-CH(CH_3)Y_1$  からなる群より選択され； $R'$  および  $R''$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および 2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、 $R''$  はまた水素であり得るという条件で、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ヘテロアリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-S(O)_2-NH_2$  からなる群より独立して選択される 1 つまたは複数の置換基により置換でき； $-$ アミノアシルは、ラセミ、D-、および L-アミノ酸からなる群より選択される  $-$ アミノ酸から誘導される  $-$ アミノアシル基であり； $Y'$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびベンジルからなる群より選択され； $Y_0$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキレニル、アミノ- $C_{1-4}$  アルキレニル、モノ-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキレニル、およびジ-N, N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキレニルからなる群より選択され； $Y_1$  は、モノ-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ-N, N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、および 4- $C_{1-4}$  アルキルピペラジン-1-イルからなる群より選択される。

10

20

## 【0199】

上記任意の式 I I の実施形態など、一定の実施形態に関して、 $G_1$  は、 $-C(O)-R'$ 、 $-$ アミノアシル、および $-C(O)-O-R'$  からなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、 $R'$  は、1個から10個の炭素原子を含有する。これら一定の実施形態に関して、 $-$ アミノアシルは、全部で少なくとも2個の炭素原子および全部で11個までの炭素原子を含有するラセミ、D-およびL-アミノ酸からなる群より選択される  $-$ アミノ酸から誘導される  $-C_{2-11}$  アミノアシル基であり、また、O、S、およびNからなる群より選択される1個または複数個のヘテロ原子を含むことができる。

30

## 【0200】

上記任意の式 I I I の実施形態など、一定の実施形態に関して、 $G_2$  は、 $-X_2-C(O)-R'$ 、 $-$ アミノアシル、 $-$ アミノアシル- $-$ アミノアシル、 $-X_2-C(O)-O-R'$ 、および $-X_2-C(O)-N(R'' )R'$  からなる群より選択される。これら一定の実施形態に関して、 $X_2$  は、結合； $-CH_2-O-$ ； $-CH(CH_3)-O-$ ； $-CH(CH_3)_2-O-$ ；および $-X_2-C(O)-O-R'$  の場合、 $-CH_2-NH-$  からなる群より選択され； $R''$  は水素であり得るという条件で、 $R'$  および  $R''$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および 2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ヘテロアリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-S(O)_2-NH_2$  からなる群より独立して選択される 1 つまたは複数の置換基により置換でき； $-$ アミノアシルは、ラセミ、D-、および L-アミノ酸からなる群より選択される  $-$ アミノ酸から誘導される  $-$ アミノアシル基である。

40

## 【0201】

上記任意の式 I I I の実施形態などの一定の実施形態に関して、 $G_2$  は、 $-C(O)-R'$  および  $-$ アミノアシルからなる群より選択され、 $R'$  は、非置換であるか、または

50

ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキレニル、ヘテロアリール- $C_{1-4}$ アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$ アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-S(O)_2-NH_2$ からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換できる $C_{1-6}$ アルキルまたはフェニルである。

## 【0202】

上記任意の式IIIの実施形態など、一定の実施形態に関して、 $G_2$ は、 $-アミノ-C_{2-5}$ アルカノイル、 $C_{2-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、および $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルからなる群より選択される。

10

## 【0203】

$-アミノアシル$ 基を含む上記任意の実施形態など、一定の実施形態に関して、 $-アミノアシル$ は、ラセミ、D-、およびL-アミノ酸からなる群より選択される天然アミノ酸から誘導される $-アミノアシル$ 基である。

## 【0204】

$-アミノアシル$ 基を含む上記任意の実施形態など、一定の実施形態に関して、 $-アミノアシル$ は、タンパク質に見られる誘導される $-アミノアシル$ 基であり、該アミノ酸が、ラセミ、D-、およびL-アミノ酸からなる群より選択される。

20

## 【0205】

一定の実施形態に関して、式II(任意のその実施形態を含む)のヒドロキシ基の水素原子は、 $G_2$ によって置換され、 $G_2$ は $G_2$ の上記任意の実施形態におけるものとして定義される。

## 【0206】

一定の実施形態に関して、Qは、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-C(R_6)-S-$ 、および $-C(R_6)-N(OR_9)-$ からなる群より選択される。

## 【0207】

一定の実施形態に関して、Qは、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、および $-C(R_6)-S-$ からなる群より選択される。

30

## 【0208】

一定の実施形態に関して、Qは、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、および $-C(R_6)-N(R_8)-$ からなる群より選択される。

## 【0209】

一定の実施形態に関して、Qは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、および $-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択される。これら一定の実施形態において、式中 $R_8$ は、水素またはメチルである。

## 【0210】

一定の実施形態に関して、Qは、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、および $-C(O)-NH-$ からなる群より選択される。

40

## 【0211】

一定の実施形態に関して、Qは、 $-C(O)-$ である。

## 【0212】

一定の実施形態に関して、Qは、 $-S(O)_2-$ である

一定の実施形態に関して、Qは、および $-C(O)-N(R_8)-$ である。

## 【0213】

一定の実施形態に関して、Qは、 $-C(O)-N(R_8)-$ であり、式中 $R_8$ は、水素またはメチルである。

50

## 【0214】

一定の実施形態に関して、Vは、 $-C(R_6)-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択される。

## 【0215】

一定の実施形態に関して、Vは、 $-C(R_6)-$ である。

## 【0216】

一定の実施形態に関して、Wは、結合、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択される。

## 【0217】

一定の実施形態に関して、Wは、結合である。

10

## 【0218】

一定の実施形態に関して、Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンからなる群より選択され、該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基が、必要に応じてアリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンによって中断されるか、または末端とされ得、必要に応じて1つまたは複数の $-O-$ 基によって中断され得る。

## 【0219】

一定の実施形態に関して、Xは、ヘテロシクリレンによって必要に応じて中断されるか、または末端となり、1つの $-O-$ 基によって必要に応じて中断されるアルキレンである。

20

## 【0220】

一定の実施形態に関して、Xは、1つの $-O-$ 基によって中断され得る $C_{1-6}$ アルキレンである。

## 【0221】

一定の実施形態に関して、Xは、 $C_{1-6}$ アルキレンである。

## 【0222】

一定の実施形態に関して、Xは、 $C_{2-6}$ アルキレンである。

## 【0223】

一定の実施形態に関して、Xは、 $C_{1-4}$ アルキレンである。

## 【0224】

一定の実施形態に関して、Xは、フェニレンである。

30

## 【0225】

一定の実施形態に関して、Xは、メチレンである。

## 【0226】

一定の実施形態に関して、Xは、エチレンである。

## 【0227】

一定の実施形態に関して、Xは、ブチレンである。

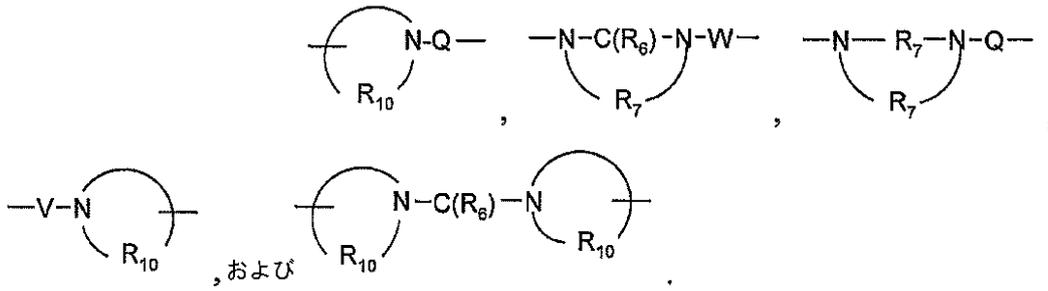
## 【0228】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-N(R_8)-Q-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 、 $-O-N(R_8)-Q-$ 、 $-O-N=C(R_4)-$ 、 $-C(=N-O-R_8)-$ 、 $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$ 、

40

## 【0229】

## 【化51】



10

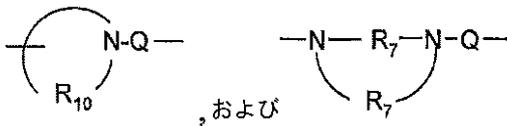
からなる群より選択される。

## 【0230】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、

## 【0231】

## 【化52】



20

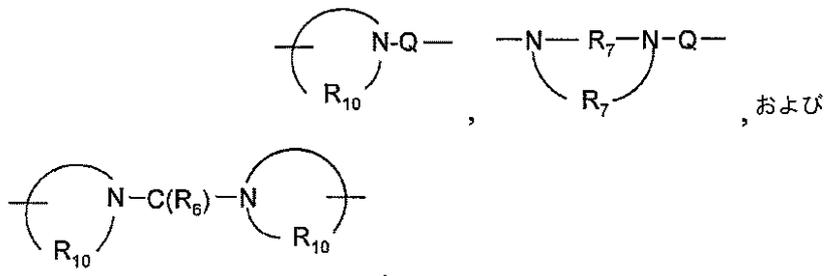
からなる群より選択される。

## 【0232】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-$ 、

## 【0233】

## 【化53】



30

からなる群より選択される。

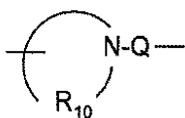
## 【0234】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、および

40

## 【0235】

## 【化54】



からなる群より選択される。これら一定の実施形態において、Qは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり、 $\text{R}_{10}$ は、ペンチレンであり、 $\text{R}_8$ は、水素またはメチルである。

## 【0236】

50

一定の実施形態に関して、Yは、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択される。これら一定の実施形態において、 $R_8$ は、水素およびメチルである。

【0237】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択され、式中 $R_8$ は、水素およびメチルである。

【0238】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 、 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ からなる群より選択される。これら一定の実施形態において、 $R_8$ は、水素およびメチルである。

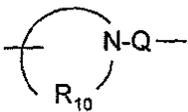
10

【0239】

一定の実施形態に関して、Yは、

【0240】

【化55】



20

である。これら一定の実施形態に関して、 $R_{10}$ は、ペンチレンであり、Qは、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、および $-C(O)-NH-$ からなる群より選択される。

【0241】

一定の実施形態に関して、Yは、 $-NH-S(O)_2-N(R_8)-$ である。これら一定の実施形態において、 $R_8$ は、メチルである。

【0242】

一定の実施形態に関して、 $Y^1$ は、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-N(R_8)-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、および $-N(R_8)-C(O)-$ からなる群より選択される。

【0243】

一定の実施形態に関して、Zは、結合または $-O-$ である。

30

【0244】

一定の実施形態に関して、Zは、結合である。

【0245】

一定の実施形態に関して、Zは、 $-O-$ である。

【0246】

一定の実施形態に関して、 $a+b$ が7であるという条件で、 $a$ および $b$ は、独立して1から6の整数である。

【0247】

一定の実施形態に関して、 $a$ および $b$ は、各々独立して1から3である。

40

【0248】

一定の実施形態に関して、 $a$ および $b$ は、各々2である。

【0249】

一定の実施形態に関して、 $a$ は、1、2、または3であり、 $b$ は、2である。

【0250】

一定の実施形態に関して、 $n$ は、1または2である。

【0251】

一定の実施形態に関して、 $n$ は、1である。

【0252】

一定の実施形態に関して、 $n$ は、2である。

50

## 【0253】

一定の実施形態に関して、化合物1-[4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-7-(チアゾール-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾール[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール、薬学的に受容可能なその塩類、薬学的に受容可能な担体と組合わせてこの化合物またはその塩を含有する薬学的組成物、および本明細書に記載された方法におけるこの化合物の使用が提供される。

## 化合物の調製

本発明の化合物は、特に本明細書に含まれた記載に鑑みて、化学業界に周知のものと類似した工程を含む合成ルートにより合成できる。出発物質は、Aldrich Chemicals (ミルウォーキー、ウィスコンシン州、米国)などの商品源から一般に入手できるか、または当業者に周知の方法(例えば、Louis F. FieserおよびMary Fieser、Reagents for Organic Synthesis、1~19巻、Wiley、ニューヨーク、(1967~1999編集); Alan R. Katritsky、Otto Meth-Cohn、Charles W. Rees、Comprehensive Organic Functional Group Transformations、1~6巻、Pergamon社、オックスフォード、英国、(1995); Barry M. TrostおよびIan Fleming、Comprehensive Organic Synthesis、1~8巻、Pergamon社、オックスフォード、英国、(1991); または補遺を含む(またBeilsteinオンラインデータベースにより入手できる)Beilsteins Handbuch der organischen Chemie、4、Auffl. 編集Springer-Verlag、ベルリン、ドイツ国、に一般に記載された方法により調製された)を用いて容易に調製される。

10

20

## 【0254】

例示的目的に関して、下記に示された反応スキームは、本発明の化合物ならびに重要中間体を合成するための可能性のあるルートを提供する。個々の反応ステップのより詳細な記載については、下記の実施例節を参照されたい。当業者は、他の合成ルートが本発明の化合物を合成するために使用できることを認識するであろう。特定の出発物質および試薬は、下記に検討された反応スキームに示されているが、他の出発物質および試薬は、種々の誘導体および/または反応条件を提供するために容易に置換できる。さらに、下記の方法により調製された多くの化合物は、当業者に周知の従来の方法を用いた本開示に鑑みてさらに修飾できる。

30

## 【0255】

本発明の化合物の調製において、中間体の他の官能基を反応させる際に特定の官能性を保護する必要が時にはあり得る。このような保護の必要性は、特定の官能基の性質および反応ステップの条件に依って変わり得る。好適なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル、および9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)が挙げられる。好適なヒドロキシ保護基としては、アセチルおよびt-ブチルジメチルシリル基などのシリル基が挙げられる。保護基の一般的な説明およびそれらの使用に関して、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、ニューヨーク、米国、1991年を参照されたい。

40

## 【0256】

分離および精製の従来の方法および技法は、本発明の化合物、ならびにそれらに関連した種々の中間体を単離するために使用できる。このような技法としては、例えば、全てのタイプのクロマトグラフィ(高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)、シリカゲルなどの通常の吸着剤を用いるカラムクロマトグラフィ、および薄層クロマトグラフィ)、再結晶、および微分抽出(すなわち、液体-液体)技法を挙げることができる。

## 【0257】

50

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、 $R_1$ 、 $R$ 、 $m$ 、および  $n$  が上記に定義されたとおりであり、アルキルがメチルまたはエチルである反応スキーム I に従って調製できる。

【0258】

反応スキーム I において、式 X のエーテル置換 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを開裂して、式 I のヒドロキシアルキル置換 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを提供する。該反応を、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中の三臭化ホウ素の溶液を、周囲温度または周囲温度下、例えば、0 でジクロロメタンなどの好適な溶媒中、式 X の化合物の溶液または懸濁液に加えることによって好適に実施する。生成物または薬学的に受容可能なその塩は、従来の方法を用いて単離できる。

10

【0259】

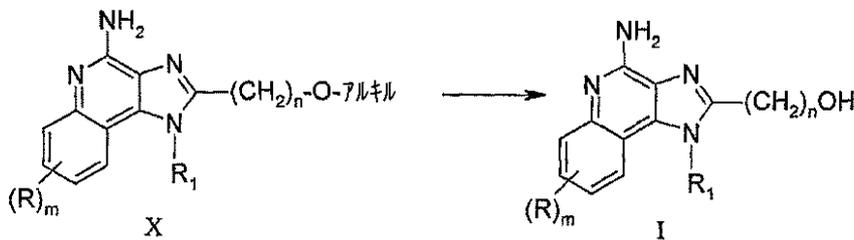
式 X の多数の化合物が知られており；その他は、公知の合成法を用いて調製できる。例えば、米国特許第 6,069,149 号；米国特許第 6,331,539 号；米国特許第 6,451,810 号；米国特許第 6,541,485 号；米国特許第 6,756,382 号；米国特許第 6,677,349 号；米国特許第 6,573,273 号；米国特許第 6,664,264 号；米国特許第 6,664,265 号；米国特許第 6,677,347 号；米国特許第 6,660,735 号；米国特許第 6,683,088 号；および米国特許第 6,667,312 号、ならびにそれらに引用されている文献を参照されたい。

【0260】

【化56】

20

反応スキーム I



幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、 $R_1$ 、 $G_1$ 、および  $n$  が上記に定義されたとおりである反応スキーム I に従って調製できる。式 I の化合物は、上記の方法に従って調製できる。式 I の化合物のアミノ基は、従来の方法により、アミド、カルバメート、尿素、アミジン、または別の加水分解性基に変換できる。このタイプの化合物は、 $-C(O)-R'$ 、 $-$ アミノアシル、 $-$ アミノアシル- $-$ アミノアシル、 $-C(O)-O-R'$ 、 $-C(O)-N(R'')R'$ 、 $-C(=NY')$ 、 $-CH(OH)-C(O)-OY'$ 、 $-CH(OC_{1-4}アルキル)-Y_0$ 、 $-CH_2Y_1$ 、および  $-CH(CH_3)Y_1$  などの基によりアミノ基水素原子の置換により作製でき；式中  $R'$  および  $R''$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および 2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、 $R''$  はまた水素であり得るという条件で、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ヘテロアリール- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキレニル、ハロ- $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および  $-S(O)_2-NH_2$  からなる群より独立して選択される 1 つまたは複数の置換基により置換でき； $-$ アミノアシルの各々は、ラセミ、D-および L-アミノ酸からなる群より選択される  $-$ アミノ酸から誘導される  $-$ アミノアシル基であり； $Y'$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびベンジルからなる群より選択され； $Y_0$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキレニル、アミノ- $C_{1-4}$  アルキレニル、モノ-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキレニル、およびジ-N,N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキレニルからなる群より選択され； $Y_1$  は、モノ-N- $C_{1-6}$  アルキ

30

40

50

ルアミノ、ジ-N, N-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、および4-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルピペラジン-1-イルからなる群より選択される。式IIの特に有用な化合物は、1個から10個の炭素原子を含有するカルボン酸から誘導されるアミド、アミノ酸から誘導されるアミド、1個から10個の炭素原子を含有するカルバメートである。該反応は、例えば、式Iの化合物と、周囲温度でジクロロメタンなどの好適な溶媒中トリエチルアミンなどの塩基存在下、クロロギ酸エチルまたは塩化アセチルなどのクロロホルメートまたは酸クロリドとを組み合わせることにより実施できる。

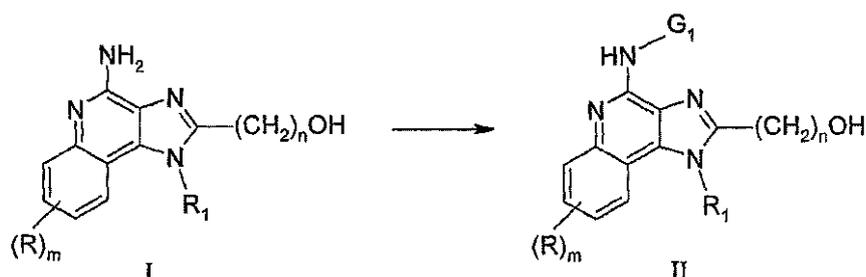
【0261】

あるいは、式Iの化合物上のヒドロキシ基は、従来の方法を用いてt-ブチルジメチルシリルなどの好適なシリル基を用いて保護できる。次にG<sub>1</sub>基を、従来の方法を用いて導入でき、次いで酸性条件下でヒドロキシ保護基を除去して式IIの化合物を提供できる。

【0262】

【化57】

### 反応スキーム II



幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、R<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、およびnが上記に定義されたとおりである反応スキームIIに従って調製できる。式Iの化合物は、上記の方法に従って調製できる。式Iの化合物のアルコール基の水素原子は、X<sub>2</sub>-C(O)-R'、-アミノアシル、-アミノアシル-アミノアシル、-X<sub>2</sub>-C(O)-O-R'、および-C(O)-N(R'')R'などの基により従来の方法を用いて置換でき；式中X<sub>2</sub>は、結合；-CH<sub>2</sub>-O-；-CH(CH<sub>3</sub>)-O-；-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-；および、X<sub>2</sub>-C(O)-R'の場合、-CH<sub>2</sub>-NH-からなる群より独立して選択され；R'およびR''は、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、フェニル、ベンジル、および2-フェニルエチルからなる群より独立して選択され、R''はまた水素であり得るという条件で、それらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレニル、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレニル、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレニル、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ、-O-C(O)-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基により置換でき；-アミノアシルの各々は、ラセミ、D-およびL-アミノ酸からなる群より選択される-アミノ酸から誘導される-アミノアシル基である。式IIIの特に有用な化合物は、1個から6個の炭素原子を含有するカルボン酸から作製されたエステル類、非置換または置換安息香酸エステル類、または天然アミノ酸から作製されたエステル類である。例えば、該反応は、トリフェニルホスフィンおよびカルボン酸を、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、式Iの化合物の溶液または懸濁液に添加し、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレートを追加することによる Mitsunobu 反応条件下、カルボン酸またはアミノ酸により式Iの化合物を処理することによって実施できる。該反応は、0 などの周囲温度下で操作できる。

【0263】

10

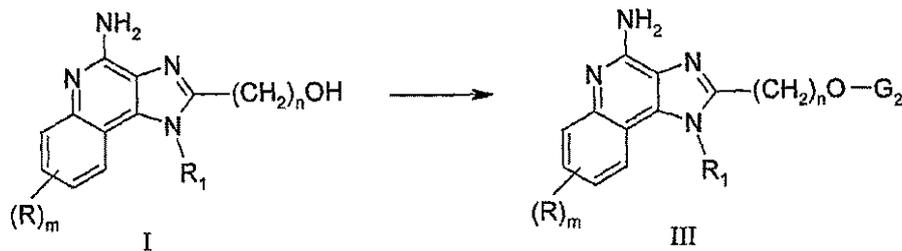
20

30

40

## 【化58】

## 反応スキーム III



幾つかの実施形態において、本発明の化合物はまた、以下の実施例に記載された合成法を用いて調製できる。

薬学的組成物および生物学的な活性

本発明の薬学的組成物は、薬学的に受容可能な担体と組合わせて上記の化合物または塩の治療的有効量を含有する。

## 【0264】

用語の「治療的有効量」および「有効量」とは、サイトカイン誘導、免疫調節、抗腫瘍活性、および/または抗ウイルス活性などの治療的効果または予防的効果を誘導するのに十分な化合物または塩の量を意味する。サイトカイン誘導は、IFN- $\gamma$ の生合成を優先的に誘導することを含み得る。本発明の薬学的組成物に使用される化合物または塩の正確な量は、化合物または塩の物理化学的性質、担体の性質、および目的とする投薬措置などの当業者に公知の因子によって変わる。

## 【0265】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、対象に化合物または塩、1キログラム当たり約100ナノグラム( $ng/kg$ )から1キログラム当たり約50ミリグラム( $mg/kg$ )、好ましくは、1キログラム当たり約10マイクログラム( $\mu g/kg$ )から約5 $mg/kg$ の用量を提供する上で十分な活性成分またはプロドラッグを含有する。

## 【0266】

他の実施形態において、本発明の組成物は、Dubois法に従って算定された、例えば、約0.01 $mg/m^2$ から約5.0 $mg/m^2$ までの用量を提供するために十分な活性成分またはプロドラッグを含有し、対象の体表面積( $m^2$ )は、対象の体重を用いて算定され： $m^2 = (wt \text{ kg}^{0.425} \times \text{身長 cm}^{0.725}) \times 0.007184$ であるが、幾つかの実施形態において、該方法は、この範囲外の用量で化合物または塩または組成物を投与することにより実施できる。これら幾つかの実施形態において、該方法は、対象に対して約0.1 $mg/m^2$ から約2.0 $mg/m^2$ までの用量、例えば、約0.4 $mg/m^2$ から約1.2 $mg/m^2$ の用量を提供する上で十分な化合物の投与を含む。

## 【0267】

種々の剤形が、錠剤、舐剤、カプセル剤、非経口製剤(例えば、静脈内用製剤)、シロップ剤、クリーム剤、軟膏、エアロゾル剤、経皮用パッチ、経粘膜用パッチなど、種々の剤形が使用できる。これらの剤形は、従来の方法を用いて従来の薬学的に受容可能な担体および添加物により調製でき、活性成分を担体と組合わせるステップを一般に含む。

## 【0268】

本発明の化合物または塩類は、治療措置における単一の治療剤として投与できるし、本明細書に記載された化合物または塩類を、互いに組合わせて、またはさらに免疫応答調節剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗体類、タンパク質類、ペプチド類、オリゴヌクレオチド類など、他の活性剤と組合わせて投与できる。

## 【0269】

本発明の化合物または塩類は、下記に説明される試験に従って実施された実験において一定のサイトカイン類の産生を誘導することが示されている。これらの結果は、該化合物または塩類が、多くの異なる方法での免疫応答を調節するために有用であり、それらが種々の疾患の治療に有用であることを示している。本発明の化合物または塩類は、インター

10

20

30

40

50

フェロン - を優先的に誘導する能力のため、免疫応答調節剤として特に有用であり、したがって、炎症誘発性サイトカイン類（例えば、TNF - ）もまた誘導するか、またはより高い濃度で炎症誘発性サイトカイン類を誘導する化合物以上の利益を提供する。インターフェロン - および炎症誘発性サイトカイン類は、一定の病態を治療する上で有益であるが、優先的に誘導されたインターフェロン - は、患者により良好に耐受性を示すと考えられている。というのは、炎症誘発性サイトカイン類の有意により低い濃度により、患者が体験する副作用がより少なくなるか、または重症度をより低下させる得るからである。例えば、対象が、疾患（例えば、C型肝炎、転移性癌）を治療中に、炎症誘発性サイトカイン類の有意な濃度を誘導する化合物により該疾患の治療を受ける場合、該化合物はまた、重症なおよび/または広範な炎症、組織破壊、または嘔吐などの副作用もまた引き起こして対象がその治療を受けることができなくなるか、または受けたがらなくなる可能性がある。あるいは、対象が、インターフェロン - を優先的に誘導する化合物により治療を受ける場合、該化合物は、TNF - などの炎症誘発性サイトカイン類からの有害な副作用の危険性を少なくして疾患を治療できる。したがって、病態を治療する能力を維持し、かつ副作用を軽減することによって、INF - を優先的に誘導する化合物は、より高い濃度でTNF - などの炎症誘発性サイトカイン類もまた誘導すると思われる化合物以上の利益を提供する。

10

20

30

40

50

#### 【0270】

IFN - の生合成を優先的に誘導する本発明の化合物または塩類の能力は、例えば、広範な炎症などの副作用を軽減、またはさらに排除し得ることから、全身投与される場合に特に有利であり得る。本発明の化合物は、限定はしないが、経口投与および静脈内投与など、多くの方法で全身投与できる。

#### 【0271】

本発明の化合物または塩類により生合成が誘導できるサイトカイン類としては、IFN - 、IP - 10、MCP - 1、および種々の他のサイトカイン類が挙げられる。幾つの場合においては、かなり濃度が減少するが、TNF - 、IL - 12などのサイトカイン類を誘導できる。これらおよび他のサイトカイン類は他にも効果はあるが、ウイルス生産および腫瘍細胞増殖を阻止することができるため、該化合物または塩類は、ウイルス性疾患および新生物疾患の治療に有用となる。したがって、本発明は、本発明の化合物または塩類の有効量を動物に投与することを含む、動物においてサイトカイン生合成を誘導する方法を提供する。該化合物または塩が、サイトカイン生合成の誘導を目的として投与される動物は、下記の疾患、例えば、ウイルス性疾患および新生物疾患を有することが考えられ、該化合物または塩の投与により治療的処置が提供できる。あるいは、該化合物または塩の投与が、予防的処置を提供できるように、動物が疾患を獲得する前に該化合物または塩をその動物に投与することができる。

#### 【0272】

サイトカイン類の産生を誘導する能力に加えて、本発明の化合物または塩類は、先天性免疫応答の他の態様に影響を及ぼすことができる。例えば、該化合物または塩類は、樹状細胞の成熟またはBリンパ球の増殖および分化を引き起こすことができる。

#### 【0273】

疾患の予防的処置であっても治療的処置であっても、さらに影響を及ぼすのが先天的免疫であっても、獲得免疫であっても、該化合物または塩または組成物は、単独で、または1つもしくは複数の活性化合物と組合わせて、例えば、ワクチンアジュバントとして投与できる。他の成分と共に投与される場合、該化合物または塩または組成物および他の1つの成分または複数の成分は、別々に投与でき；溶液中などで一緒ではあるが独立して；または、例えば、コロイド懸濁液中、(a)共有結合または(b)非共有結合などで、一緒に互いに結合させて投与できる。

#### 【0274】

本明細書に特定された該化合物または塩類または組成物が、治療剤として使用できる病態としては、限定はしないが、以下のものが挙げられる：

( a ) 例えば、アデノウイルス、ヘルペスウイルス ( 例えば、HSV - I、HSV - II、CMV、またはVSV )、ポックスウイルス ( 例えば、天然痘またはワクシニアなどのオルソポックスウイルス、または伝染性軟属腫 )、ピコルナウイルス ( 例えば、ライノウイルスまたはエンテロウイルス )、オルソミクソウイルス ( 例えば、インフルエンザウイルス )、パラミクソウイルス ( 例えば、パラインフルエンザウイルス、マンブスウイルス、麻疹ウイルス、および呼吸器合胞体ウイルス ( RSV ) )、コロナウイルス ( 例えば、SARS )、パポウイルス ( 例えば、性器イボ、通常のイボ、または足底イボを引き起こすものなどのパピローマウイルス )、ヘパドナウイルス ( 例えば、B型肝炎ウイルス )、フラビウイルス ( 例えば、C型肝炎ウイルスまたはデング熱ウイルス )、またはレトロウイルス ( 例えば、HIVなどのレンチウイルス ) による感染から生じる疾患などのウイルス性疾患 ;

10

( b ) 例えば、大腸菌属、エンテロバクター属、サルモネラ属、ブドウ球菌属、赤痢菌属、リステリア属、アエロバクター属、ヘリコバクター属、クレブシエラ属、プロテウス属、シュドモナス属、連鎖球菌属、クラミジア属、マイコプラズマ属、肺炎球菌属、ナイセリア属、クロストリジウム属、バチルス属、コリネバクテリウム属、マイコバクテリウム属、カンピロバクター属、ピブリオ属、セラチア属、プロビデンシア属、クロモバクテリウム属、ブルセラ属、エルシニア属、ヘモフィラス属、またはボルデテラ属の細菌による感染から生じる疾患などの細菌性疾患 ;

( c ) 限定はしないが、カンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラズマ症、クリプトコックス髄膜炎など、クラミジア属、真菌疾患などの他の感染性疾患、または限定はしないが、マラリア、カリニ肺炎、リーシュマニア症、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、およびトリパノソーマ感染などの寄生虫疾患 ;

20

( d ) 上皮内腫瘍形成、子宮頸部形成異常、光線性角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、腎細胞癌、カボジ肉腫、黒色腫、限定はしないが、急性骨髄性白血病などの白血病、急性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、および毛様細胞性白血病、ならびに他の癌などの新生物疾患 ;

( e ) アトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増加症、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびオーメン ( Ommen ) 症候群などのT<sub>H</sub>2媒介アトピー性疾患 ;

( f ) 全身性紅斑性狼瘡、本態性血小板減少症、多発性硬化症、円板状狼瘡、円形脱毛症などの一定の自己免疫疾患 ; および

30

( g ) 例えば、ケロイド形成および他のタイプの瘢痕 ( 例えば、慢性創傷などの創傷治癒の増強 ) の抑制などの創傷修復と関連する疾患。

#### 【 0 2 7 5 】

さらに、例えば、BCG、コレラ、疫病、腸チフス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、パラインフルエンザ、ポリオ、狂犬病、麻疹、おたふく風邪、風疹、黄熱病、破傷風、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、結核、髄膜炎菌性および肺炎球菌ワクチン、アデノウイルス、HIV、水痘、サイトメガロウイルス、デング熱、ネコ白血病、家禽ペスト、HSV - 1およびHSV - 2、豚コレラ、日本脳炎、呼吸器合胞体ウイルス、ロタウイルス、パピローマウイルス、黄熱病、およびアルツハイマー病に関連する使用のために、本明細書に特定された化合物または塩は、例えば、生ウイルス性、細菌性、または寄生虫性免疫原 ; 不活化ウイルス性、腫瘍由来、原生動物、生物由来、真菌性、または細菌性免疫原 ; トキソイド ; トキシン ; 自己抗原 ; 多糖類 ; タンパク質 ; 糖タンパク質 ; ペプチド類 ; 細胞ワクチン ; DNAワクチン ; 自家性ワクチン ; 組換えタンパク質 ; などの体液および / または細胞媒介の免疫応答を高める任意の物質と関連させた使用目的のワクチンアジュバントとして有用であり得る。

40

#### 【 0 2 7 6 】

本明細書に特定された化合物または塩類は、易感染性免疫機能を有する個体において特に役立つ。例えば、化合物または塩類を、例えば、移植患者、癌患者およびHIV患者において細胞媒介免疫抑制後に生じる日和見感染および腫瘍を治療するために使用でき

50

る。

【0277】

したがって、1つまたは複数の上記疾患または疾患タイプ、例えば、ウイルス疾患または新生物疾患が、本発明の化合物または塩の治療的有効量を動物に投与することによりそれを必要とする（疾患を有する）動物において治療できる。

【0278】

動物はまた、ワクチンアジュバントとして本明細書に記載された化合物または塩の有効量を投与することにより動物に予防接種できる。一実施形態において、ワクチンアジュバントとして本明細書に記載された化合物または塩の有効量を動物に投与することを含む、動物に予防接種する方法を提供する。

10

【0279】

サイトカイン生合成を誘導するのに有効な化合物または塩の量は、樹状細胞およびB細胞などの1つまたは複数の細胞タイプに、例えば、IFN-、IP-10、MCP-1などの1つまたは複数のサイトカイン類のバックグラウンド濃度以上に増加させた（誘導させた）これらのサイトカイン類の量を生じさせる上で十分な量である。この正確な量は、当業界に公知の因子に従って変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは、約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると予想される。他の実施形態において、この量は、例えば、約0.01mg/m<sup>2</sup>から約5.0mg/m<sup>2</sup>の用量であると予想されるが（上記のDubois法によって算定される）、幾つかの実施形態においては、サイトカイン生合成の誘導は、この範囲外の用量で化合物または塩を投与することによって実施できる。これら幾つかの実施形態において、該方法は、約0.1mg/m<sup>2</sup>から約2.0mg/m<sup>2</sup>の用量を対象に、例えば、約0.4mg/m<sup>2</sup>から約1.2mg/m<sup>2</sup>の用量を提供する上で十分な化合物または塩または組成物を投与することを含む。

20

【0280】

本発明は、本発明の化合物または塩または組成物の有効量を動物に投与することを含む、動物におけるウイルス性感染を治療する方法および動物における新生物疾患を治療する方法などのサイトカイン生合成の誘導、特にIFN-の優先的な誘導に応答する疾患を治療する方法を提供する。ウイルス性感染を治療または阻止するのに有効な量は、未処置対照動物と比較してウイルス病巣、ウイルス負荷、ウイルス生産率、および死亡率などのウイルス性感染の1つまたは複数の症状の軽減を生じる量である。このような治療に有効な正確な量は、当業界に公知の因子によって変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは、約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると予想される。新生物病態を治療する上で有効な化合物または塩の量は、腫瘍サイズまたは腫瘍病巣数の減少を生じる量である。正確な量はやはり、当業界に公知の因子によって変わるが、約100ng/kgから約50mg/kg、好ましくは、約10μg/kgから約5mg/kgの用量であると予想される。他の実施形態において、この量は、例えば、約0.01mg/m<sup>2</sup>から約5.0mg/m<sup>2</sup>の用量であると予想されるが（上記のDubois法によって算定される）、幾つかの実施形態においては、これらいずれの方法でも、この範囲外の用量の化合物または塩を投与することによって実施できる。これら幾つかの実施形態において、該方法は、約0.1mg/m<sup>2</sup>から約2.0mg/m<sup>2</sup>の用量を対象に、例えば、約0.4mg/m<sup>2</sup>から約1.2mg/m<sup>2</sup>の用量を提供する上で十分な化合物または塩を投与することを含む。

30

40

【0281】

本明細書に特に記載された製剤および使用方法に加えて、本発明の化合物に好適な他の製剤、使用方法、および投与デバイスは、例えば、国際公開第03/077944号および国際公開第02/036592号、米国特許第6,245,776号、および米国特許出願公開第2003/0139364号、米国特許出願公開第2003/185835号、米国特許出願公開第2004/0258698号、米国特許出願公開第2004/0265351号、米国特許出願公開第2004/076633号、および米国特許出願公開第2

50

005/0009858号に記載されている。

【0282】

本発明の目的および利点は、以下の実施例によってさらに例示されるが、これら実施例に列挙された特定の物質およびその量、ならびに他の条件および詳細は、本発明を過度に限定するものとして解釈してはならない。

【実施例】

【0283】

以下の実施例において、通常の高性能フラッシュクロマトグラフィ（分取HPLC）は、COMBIFLASHシステム（Teledyne Isco社、リンカン、ネブラスカ州、米国より入手できる自動化高性能フラッシュ精製製品）またはHORIZON HPLCシステム（Biota社、シャーロットビル、バージニア州、米国より入手できる自動化高性能フラッシュ精製製品）を用いて実施された。各精製に使用された溶出液は、実施例に示されている。幾つかのクロマトグラフィ分離において、80/18/2 v/v/vのクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム（CMA）溶媒混液は、極性成分の溶出液として使用された。これらの分離において、CMAは、指定された比率でクロロホルムと混合された。

10

【0284】

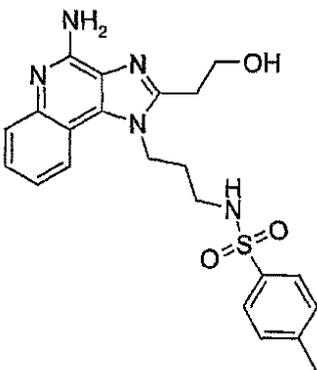
実施例 1

N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

20

【0285】

【化59】



30

三臭化ホウ素（ジクロロメタン中1Mの5.50mL）を、ジクロロメタン中（20mL）、N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド（1.0g、2.2mmol；米国特許第6,677,349号、実施例253）の冷却（0）懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を0で3時間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチした。塩酸（6Nの約10mL）を加え、混合物を50で一晩攪拌した。混合物を水（50mL）および酢酸エチル（100mL）で希釈してから、固体水酸化ナトリウムによりpHを中性にした。層を分離し、水層を酢酸エチル（×2）で抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると黄色固体を得た。この物質を、分取HPLC（最初に1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0から5%のメタノールの勾配、次いで1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中5から10%のメタノールの勾配で溶出するCOMBIFLASHシステム）により精製して白色固体を得た。この物質を、熱アセトニトリルに懸濁し、冷却してから溶媒をデカントした。生じた物質を減圧乾燥すると約200mgのN - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た、m.p. 231 - 232。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S · 0.20CH<sub>4</sub>Oの分析理論値：%C, 59

40

50

. 79 ; % H , 5 . 85 ; % N , 15 . 70 。 実測値 : % C , 59 . 44 ; % H , 5 . 89 ; % N , 15 . 52 。

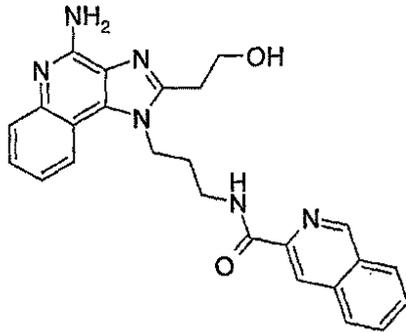
【0286】

実施例 2

N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } イソキノリン - 3 - カルボキサミド

【0287】

【化60】



10

三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M の 5 . 50 mL ) を、ジクロロメタン中 ( 20 mL )、N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } イソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 1 . 0 g、2 . 2 mmol ; 米国特許第 6 , 756 , 382 号、実施例 192 ) の冷却 ( 0 ) 懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を 0 で 45 分間攪拌してから、周囲温度に温めた。5 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を週末にかけて放置した。残渣をメタノール ( 20 mL ) で希釈してから 50 に加熱した。塩酸 ( 6 N の約 10 mL ) を加え、混合物を約 2 . 5 時間攪拌した。混合物を水酸化ナトリウム水により塩基性にしてから、酢酸エチル ( × 2 ) で抽出した。抽出液を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると黄色固体を得た。この物質を、分取 HPLC ( 最初に 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 0 から 5 % のメタノールの勾配、次いで 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 5 から 10 % のメタノールの勾配で溶出する C O M B I F L A S H システム ) により精製して白色固体を得た。この物質を、熱アセトニトリルに懸濁し、冷却してから溶媒をデカントした。生じた物質を減圧乾燥すると約 400 mg の N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } イソキノリン - 3 - カルボキサミドを白色固体として得た、mp 245 - 246 。 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> の分析理論値 : % C , 67 . 73 ; % H , 5 . 59 ; % N , 18 . 80 ; 実測値 : % C , 67 . 38 ; % H , 5 . 54 ; % N , 18 . 84 。

20

30

【0288】

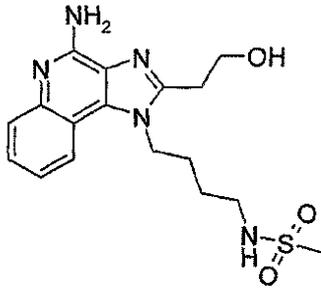
実施例 3

N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] ブチル } メタンスルホンアミド

40

【0289】

## 【化 6 1】



## パート A

10

塩化 3 - メトキシプロピオニル ( 15 , 4 g、126 mmol ) を、ピリジン中、t - ブチル N - { 4 - [ ( 3 - アミノキノリン - 4 - イル ) ブチル } カルバメート ( 38 g、115 mmol、米国特許第 6 , 541 , 485 号、実施例 2、パート B ) の冷却 ( 氷浴 ) 溶液に 20 分間かけて滴下しながら加えた。反応混合物を 4 時間攪拌してから、週末にかけて周囲温度で放置した。塩酸ピリジン ( 3 . 9 g、34 mmol ) を加え、反応混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン ( 250 mL ) および重炭酸ナトリウム ( 250 mL ) で希釈した。層を分離した。分液ロートを少量のメタノールでリンスして壁コーティング残渣を除去した。有機層を合わせて減圧濃縮した。残渣を、分取 HPLC ( 最初に 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 0 から 5 % のメタノールの勾配、次いで 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 5 から 10 % のメタノールの勾配で溶出する COMBIFLASH システム ) により精製すると 18 g の t - ブチル N - { 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] ブチル } カルバメートを得た。

20

## 【 0 2 9 0 】

## パート B

3 - クロロペルオキシ安息香酸 ( 77 % の 20 g ) を、ジクロロメタン ( 170 mL ) 中、パート A ( 18 g、45 . 2 mmol ) の物質の溶液に一度に加えた。2 時間後、濃水酸化アンモニウム ( 150 mL ) を加え、相が十分に混合するまで反応混合物を攪拌した。塩化パラ - トルエンシルホニル ( 10 . 6 g、54 mmol ) を、少量のジクロロメタンと共に一度に加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌してから、水とジクロロメタンとで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン ( x 2 ) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると 23 g の粗製 t - ブチル N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] ブチル } カルバメートを赤色タールとして得た。

30

## 【 0 2 9 1 】

## パート C

パート B の物質を、ジオキサン中の塩酸溶液 ( 4 M の 325 mL ) と組合わせて、周囲温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノール ( 30 mL ) に溶解し、6 M 水酸化ナトリウムを攪拌しながら加えて pH を約 9 にした。ジクロロメタンおよび酢酸エチルによる抽出の試みは、成功しなかった。有機層および水層を合わせて減圧濃縮して、暗橙色固体を得た。この物質を、分取 HPLC ( 最初に 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 0 から 8 % のメタノールの勾配、次いで 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 9 から 35 % のメタノールの勾配で溶出する COMBIFLASH システム ) により精製すると 10 . 65 g の 1 - ( 4 - アミノブチル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミンを橙色固体として得た。

40

## 【 0 2 9 2 】

## パート D

トリエチルアミン ( 10 . 5 mL、75 . 0 mmol ) を、ピリジン ( 50 mL ) 中、パート C の物質の一部 ( 4 . 7 g、15 mmol ) の混合物に加えた。反応混合物を数分

50

間攪拌してから、塩化メタンスルホニル（1.27 mL、16.5 mmol）を滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌してから、50 で2時間攪拌した。さらに塩化メタンスルホニル（0.5当量）を加え、反応混合物を50 で2時間攪拌した。別の部分の塩化メタンスルホニル（0.25当量）を加え、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと水とで希釈した。層を分離して、水層をジクロロメタン（×3）で抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると5 gの粗製N-〔4-〔4-アミノ-2-（2-メトキシエチル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-イル〕ブチル〕メタンスルホンアミドを赤色油として得た。

【0293】

パートE

三臭化ホウ素（ジクロロメタン中1 Mの22.4 mL）を、パートDの物質の一部（3.5 g、約8.9 mmol）およびジクロロメタン中（50 mL）の冷却（氷浴）混合物にゆっくりと加えた。この添加を終了後、氷浴を取り除き、反応混合物を、周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解してから、塩酸（6 Mの50 mL）を加えた。混合物を50 で2時間攪拌してから、減圧濃縮した。残渣をメタノール中アンモニア（7 Mの約50 mL）を加えて酸を中和してから濃縮した。この手法を3回繰り返した。粗製物を、分取HPLC（1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0から10%のメタノールの勾配で溶出するCOMBIFLASHシステム）により精製した。この生成物を熱アセトニトリルと共に攪拌し、一晩放置してから、ろ過により単離し、アセトニトリルで洗浄し、オープン内で減圧乾燥すると1.1 gのN-〔4-〔4-アミノ-2-（2-ヒドロキシエチル）-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-1-イル〕ブチル〕メタンスルホンアミドを得た、mp 206-208。C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値：%C, 54.09；%H, 6.14；%N, 18.55。実測値：%C, 53.83；%H, 6.29；%N, 18.29。

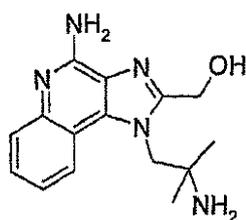
【0294】

実施例4

1-（2-アミノ-2-メトキシプロピル）-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン

【0295】

【化62】



パートA

窒素雰囲気下、トリエチルアミン（6.6 mL、47 mmol）を、無水1-メチル-2-ピロリジノン（40 mL）中、2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン（10.0 g、41.1 mmol）の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を、氷浴により0 に冷却した。無水1-メチル-2-ピロリジノン（5 mL）中、1,2-ジアミノ-2-メチルプロパン（4.1 g、47.3 mmol）の溶液を、反応混合物の温度を4 以下に維持しながら、15分間かけて滴下しながら加えた。添加を完了後、氷浴を取り除き、反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を、激しく攪拌する温水（300 mL）にゆっくりと注いだ。生じた懸濁液を1時間攪拌してから、氷を加えて13 に冷却した。ろ過により固体を単離してから、ろ液が透明になるまで冷水で洗浄して、12.1 gのN<sup>1</sup>-（2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル）-2-メチルプロパン-1,2-ジアミンを湿った黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【0296】

## パートB

水酸化ナトリウム溶液(45 mLの水で溶解された1.8 gの固体水酸化ナトリウム)を、テトラヒドロフラン(96 mL)中、パートA(41.1 mmol)の物質の溶液にゆっくりと加えた。テトラヒドロフラン(30 mL)中、ジ-t-ブチルジカーボネート(10.8 g、49.4 mmol)の溶液を、15分間かけて滴下しながら加えた。反応溶液を周囲温度で攪拌した。6時間後、10%水酸化ナトリウム(2 mL)および追加のジ-t-ブチルジカーボネート(1.5 g)を加え、反应用液を周囲温度で一晩攪拌した。層を分離し、テトラヒドロフランを減圧留去して、混合物を得た。混合物を水(200 mL)で希釈してから、ジクロロメタン(2×100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、炭酸ナトリウム水(2×100 mL)およびブライン(150 mL)で連続洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。残渣を、ヘプタン(75 mL)により65℃で15分間粉碎してから、熱時ろ過した。単離された固体を、ヘプタン(20 mL)により洗浄すると13.2 gのt-ブチルN-{2-[ (2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル}カルバメートを黄色粉末固体として得た。

10

## 【0297】

## パートC

Parr容器に、5% Pt/C(0.5 g)およびアセトニトリル(10 mL)を充填した。アセトニトリル(450 mL)中、パートBの物質の溶液を加えた。該容器を、水素圧(40 psi、2.8×10<sup>5</sup> Pa)下で5時間Parrシェーカ上に置いた。反応混合物を、触媒を除去するためにCELITEフィルター補助剤を通してろ過した。ろ液を次のステップに続けた。

20

## 【0298】

## パートD

アセトニトリル中、パートCのt-ブチルN-{2-[ (2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル}カルバメートの溶液を、氷浴を用いて5℃に冷却した。アセトニトリル(20 mL)中、塩化アセトキシアセチル(4.8 g、35.1 mmol)の溶液を、反応混合物の温度が、5℃で維持されるような速度で滴下しながら加えた。滴下が完了後、氷浴を取り除き、反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮すると、16.7 gの塩酸N-{2-[ (3-アセトキシアセチルアミノ-クロロキノリン-4-イル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル}カルバメートを黄色粉末として得た。

30

## 【0299】

## パートE

パートDの物質(15.7 g)およびメタノール中アンモニア(7 Nの235 mL)の混合物を等しい部分に分けて、圧力容器に入れた。この容器を密封し、160℃で20時間加熱してから、周囲温度に一晩冷却した。反応混合物をろ過した。単離された固体を水洗し、オープン内で60℃で一晩減圧乾燥して6.0 gの黄褐色粉末を得た。一部(1 g)を、活性炭処理してエタノール(75 mL)から再結晶すると、0.5 gの1-(2-アミノ-2-メトキシプロピル)-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを白色顆粒状固体として得た、mp 248-250℃。C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Oの分析理論値：%C, 63.14；%H, 6.71；%N, 24.54。実測値：%C, 63.13；%H, 6.81；%N, 24.64。

40

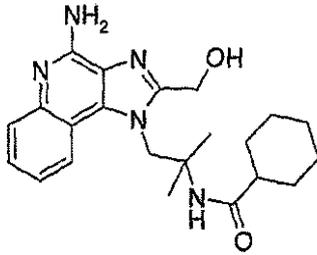
## 【0300】

## 実施例5

N-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]シクロヘキサンカルボキサミド

## 【0301】

## 【化63】



1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 30 mL ) 中、1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 2 . 0 g 、 7 . 0 mmol ) の溶液を、 $-20^{\circ}\text{C}$  に冷却した。1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 2 mL ) 中、塩化シクロヘキサンカルボニル ( 1 . 03 g 、 7 . 0 mmol ) の冷却 (  $-5^{\circ}\text{C}$  ) 溶液を、反応混合物を  $-20^{\circ}\text{C}$  に維持して20分間かけて滴下しながら加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。さらに塩化シクロヘキサンカルボニル ( 0 . 1 g ) を加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を、激しく攪拌しながら水中に注いだ。生じた沈殿物を、ろ過により単離して1 . 7 g の象牙色粉末を得た。高性能液体クロマトグラフィおよびNMRによる分析により、該粉末は、所望の生成物ならびに所望の生成物のヒドロキシ基と塩化シクロヘキサンカルボニルとの反応から形成されたエステルの混合物であることを示した。

## 【0302】

該粉末を、水酸化ナトリウム ( 0 . 21 g ) の水 ( 25 mL ) 溶液と組合わせてエタノール ( 25 mL ) に溶解してから、 $50^{\circ}\text{C}$  で3時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、固体をろ過により単離して1 . 2 g の淡黄褐色粉末を得た。該粉末を、アセトニトリル ( 100 mL ) 、水 ( 2 mL ) およびエタノール ( 25 mL ) の混液に溶解した。この溶液を一晩放置してから、5 mL の容量に濃縮して白色ペーストを得た。該ペーストを、温 (  $70^{\circ}\text{C}$  ) アセトニトリル ( 50 mL ) により30分間粉碎し、加熱還流してから、周囲温度に冷却した。生じた固体をろ過により単離すると1 . 05 g の N - [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] シクロヘキサンカルボキサミドを淡黄色粉末として得た、mp 248 - 250 。  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  の分析理論値：% C , 66 . 81 ; % H , 7 . 39 ; % N , 17 . 71 ; 実測値：% C , 66 . 56 ; % H , 7 . 60 ; % N , 17 . 82 。

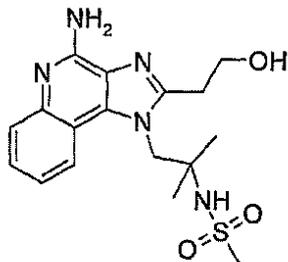
## 【0303】

## 実施例6

N - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] メタンスルホンアミド

## 【0304】

## 【化64】



## パートA

トリエチルアミン ( 39 . 3 mL 、 0 . 282 mol ) を、ジクロロメタン ( 約 500 mL ) 中、N<sup>1</sup> - ( 2 - クロロ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジアミン ( 41 . 42 g 、 0 . 141 mol ) の冷却溶液に加えた。窒素雰囲気下、ジクロロメタン ( 100 mL ) 中、無水メタンスルホン酸 ( 29 . 47 g 、 0 . 1

69 mol) の溶液を、カニユーレを介して45分間かけて反応混合物に加えた。添加を完了後、氷浴を取り除き、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水(x2)およびブラインで連続して洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウムの混合物で乾燥し、ろ過してから減圧濃縮して46.22gの橙色固体を得た。この物質をトルエン(約1L)から再結晶し、ろ過により単離し、冷トルエンによりリンスし、高度真空下60で乾燥すると33.09gのN-{2-[ (2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミドを得た。

## 【0305】

## パートB

水素化用容器に、5% Pt/C (4.14g) およびアセトニトリル(1800mL) 中、N-{2-[ (2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド(54.59g、0.147mol) の溶液を充填した。該容器を、水素圧(48psi、 $3.3 \times 10^5$  Pa) 下に一晩置いた。触媒の追加部分(4.25g) を加え、該容器を、水素圧(48psi、 $3.3 \times 10^5$  Pa) 下に4時間置いた。反応混合物を、CELITEフィルター補助剤を通してろ過し、フィルターケーキを、洗浄液が透明になるまで新鮮なアセトニトリルによりリンスした。

10

## 【0306】

## パートC

窒素雰囲気下、塩化3-メトキシプロピオニル(17.6mL、0.162mol) を、アセトニトリル(2.2L) 中、パートBのN-{2-[ (3-アミノ-2-クロロキノリン-4-イル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド(0.147mol) の溶液に滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度で週末中ずっと攪拌した。生じた沈殿物を、ろ過により単離し、少量のアセトニトリルでリンスしてから、高度真空下、60で乾燥すると55.84gのN-{2-クロロ-4-[2-(メタンスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル]キノリン-3-イル}-3-メトキシプロピオンアミドを得た。

20

## 【0307】

## パートD

Parrr ボンベに、25.0gのN-{2-クロロ-4-[2-(メタンスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル]キノリン-3-イル}-3-メトキシプロピオンアミドおよびメタノール中アンモニア(7Nの300mL) を充填した。第二の容器に、30.21gのN-{2-クロロ-4-[2-(メタンスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル]キノリン-3-イル}-3-メトキシプロピオンアミドおよびメタノール中アンモニア(7Nの400mL) を充填した。両容器を密封してから、170で14時間加熱した。反応混合物を合わせて、溶媒を減圧留去した。残渣を、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水とに分配した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水およびブラインで連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮すると38.16gのN-{2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-1, 1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミドを灰白色泡状物として得た。

30

40

## 【0308】

## パートE

窒素雰囲気下、三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1Mの3.5mL) を、ジクロロメタン中(20mL)、N-{2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-1, 1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド(0.55g、1.40mmol) の冷却(0) 溶液に滴下しながら加えた。反応液を周囲温度に一晩温めた。反応液をメタノール(10mL) でクエンチし、溶媒を減圧留去した。残渣を塩酸(6N) に溶解し、50で約2.5時間攪拌してから、周囲温度に冷却した。反応混合物を、水酸化アンモニウムによりpH11に調整してから、ジクロロメタン(x10) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム

50

で乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると0.47gの白色固体を得た。この物質を、分取HPLC(15倍のカラム容量のクロロホルム中30~50%のCMA勾配で、次いで5倍のカラム容量のクロロホルム中50%のCMAで溶出するHORISON HPFCシステム)により精製してから、高度真空下で乾燥すると250mgのN-{2-[4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミド}を白色固体として得た、m.p. 209-212。

【0309】

【化64A】

10

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.84 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.82 (br s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.27 (br s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  153.6, 152.0, 145.4, 133.5, 126.9, 126.8, 126.5, 121.3, 120.8, 115.6, 60.5, 57.9, 54.1, 44.8, 31.4, 25.8;

MS (ESI)  $m/z$  378 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>;  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ の分析理論値: %C, 54.09; %H, 6.14; %N, 18.55。実測値: %C, 53.76; %H, 6.02; %N, 18.32。

20

【0310】

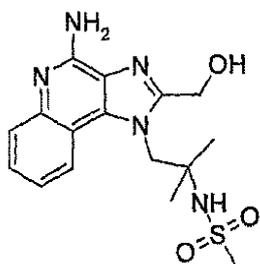
実施例7

N-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミド

【0311】

【化65】

30



パートA

圧力容器に、アセトニトリル(150mL)中、N-{2-[(2-クロロ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド(5g、13mmol)を充填した。触媒を加え(0.5gの5%Pt/C)、該容器を、水素圧(50psi、 $3.4 \times 10^5$ Pa)下に2時間置いた。反応混合物を、CELITEフィルター補助剤の層を通してろ過した。

40

【0312】

パートB

アセトニトリル中、パートAのN-{2-[(3-アミノ-2-クロロキノリン-4-イル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミドを、氷浴中で冷却した。塩化アセトキシアセチル(1.5mL、14mmol)を、5分間かけて添加した。反応混合物を3時間攪拌した。沈殿物をろ過し、アセトニトリルによりリンスすると粗製塩酸N-{2-クロロ-4-[2-(メタンスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル]キノリン-3-イル}アセトキシアセトアミドを得た。

【0313】

パートC

50

水酸化ナトリウム ( 0 . 8 g ) の水 ( 1 5 m L ) 溶液は、全ての固体が溶解するまで、エタノール ( 6 0 m L ) 中、パート B の物質の懸濁液に加えた。反応混合物を 6 0 で一晩加熱してから減圧濃縮した。残渣を、水 ( 5 0 m L ) に溶解し、塩化ナトリウム ( 1 0 g ) を加え、混合物をクロロホルム ( 3 × 3 0 0 m L ) で抽出した。抽出液を減圧濃縮すると約 4 g の粗製 N - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] メタンスルホンアミドを得た。

## 【 0 3 1 4 】

## パート D

パート C の物質を、メタノール中アンモニア溶液 ( 7 N の 5 0 m L ) と組合わせて、1 5 0 で 1 0 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。沈殿物をろ過により単離し、メタノール ( 2 0 m L ) でリンスし、水 ( 5 0 m L ) でスラリーにし、ろ過により単離し、水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥して 2 . 7 g の褐色結晶性固体を得た。この物質をメタノール ( 5 0 m L ) と組合わせ、5 0 で一晩加熱してから、ろ過により単離すると 2 . 3 g の N - [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] メタンスルホンアミドを得た、m p 2 6 2 - 2 6 5 。 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S の分析理論値：% C , 5 2 . 8 8 ; % H , 5 . 8 2 ; % N , 1 9 . 2 7 。 実測値：% C , 5 2 . 6 4 ; % H , 5 . 9 5 ; % N , 1 9 . 5 0 。

10

## 【 0 3 1 5 】

## 実施例 8 ~ 7 2

## パート A

下表 1 の試薬 ( 1 . 1 当量 ) は、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 当量 ) を含有する N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 m L ) 中、1 - ( 4 - アミノブチル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾール [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 7 3 m g ) の溶液を含有する試験管に加えた。該試験管を、シェーカー上に一晩置いた。溶媒を、真空遠心分離により除去した。反応混合物は、以下の手法に従って固体支持の液体 - 液体抽出により分離された。各サンプルを、クロロホルム ( 1 m L ) に溶解してから、脱イオン水 ( 6 0 0 μ L ) により約 2 0 分間平衡化させた珪藻土上に装填した。1 0 分後、珪藻土から採取プレートのウェル内に生成物を溶出させるために、クロロホルム ( 5 0 0 μ L ) を加えた。さらに 1 0 分後、この処理過程は、さらにクロロホルム ( 5 0 0 μ L ) を用いて反復した。次いで溶媒は、真空遠心分離により除去した。

20

30

## 【 0 3 1 6 】

## パート B

残渣 ( 試験管内 ) を、ジクロロメタン ( 1 m L ) と組合わせて、混合物を音波処理して個体を溶解した。溶液を冷却 ( 0 ) してから、三臭化ホウ素 ( ヘプタン中 1 M の 4 0 0 μ L ) と組合せた。混合物を、5 分間振とうし、氷浴中に 3 0 分間置いてから、一晩振とうした。溶媒を、真空遠心分離により除去した。残渣を、メタノール ( 1 m L ) および塩酸 ( 6 N の 5 0 0 μ L ) により希釈した。混合物を 3 0 分間振とうしてから、溶媒を、真空遠心分離により除去した。化合物は、W a t e r s F r a c t i o n L y n x 自動化精製システムを用いて分取高性能液体クロマトグラフィ ( 分取 H P L C ) により精製した。分取 H P L C フラクションを、W a t e r s L C / T O F - M S を用いて分析し、適切なフラクションを遠心分離蒸発させて、所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。逆相分取液体クロマトグラフィを、5 ~ 9 5 % B からの非線形勾配溶出により実施し、A は、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 / 水であり、B は、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 / アセトニトリルである。フラクションは、質量選択的トリガリングにより採取された。下表 1 は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

40

## 【 0 3 1 7 】

【化 6 6】

表 1			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
8	なし		300.1840
9	塩化シロロパナルニル		368.2063

10

【 0 3 1 8 】

## 【化67】

10	塩化イソブチル		370.2224
11	塩化tert-ブチル		384.2390
12	塩化ベンジル		404.2103
13	フェニルクロロメート		420.2056
14	3-シアノベンジルクロライド		429.2031
15	塩化tert-ブチル		432.2377
16	塩化ニコチンイル塩酸塩		405.2071
17	塩化ニコチンイル塩酸塩		405.2058
18	塩化メタンスルホニル		378.1592
19	塩化エタンスルホニル		392.1729
20	1-tert-ブチルエタンスルホニルクロライド		406.1899

10

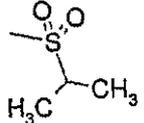
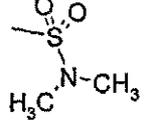
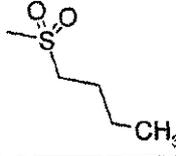
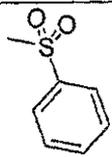
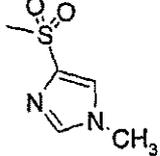
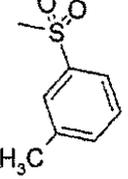
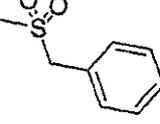
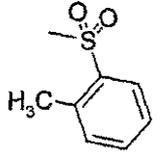
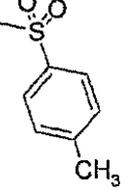
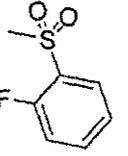
20

30

40

## 【0319】

## 【化 6 8】

21	塩化イソプロピルスルホニル		406.1888
22	塩化ジメチルスルホニル		407.1853
23	1-ブタンルスルホニルクロリド		420.2050
24	塩化ベンゼンスルホニル		440.1741
25	1-メチルイミダゾール-4-ルスルホニルクロリド		444.1806
26	3-メチルベンゼンスルホニルクロリド		454.1895
27	アルファートルエンルスルホニルクロリド		454.1923
28	o-トルエンルスルホニルクロリド		454.1944
29	p-トルエンルスルホニルクロリド		454.1907
30	2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド		458.1664

10

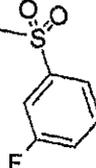
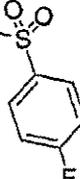
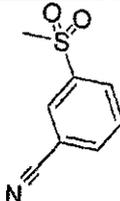
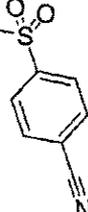
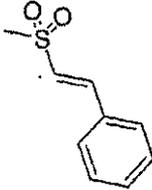
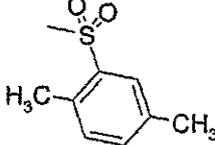
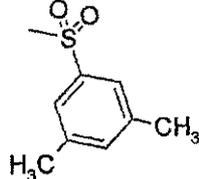
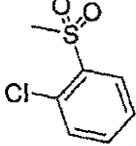
20

30

40

## 【 0 3 2 0 】

## 【化 6 9】

31	3-フルオロベンゼンスルホンクロリド		458.1652
32	4-フルオロベンゼンスルホンクロリド		458.1639
33	3-シアノベンゼンスルホンクロリド		465.1678
34	4-シアノベンゼンスルホンクロリド		465.1668
35	ベンゼン-2-チレンスルホンクロリド		466.1895
36	2,5-ジメチルベンゼンスルホンクロリド		468.2063
37	3,5-ジメチルベンゼンスルホンクロリド		468.2046
38	2-クロロベンゼンスルホンクロリド		474.1351

10

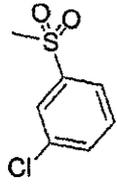
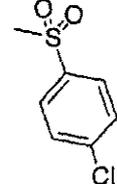
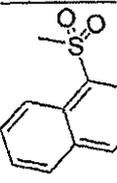
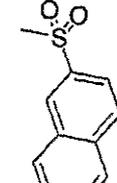
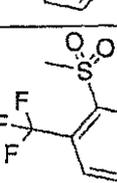
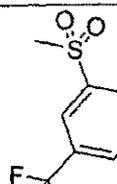
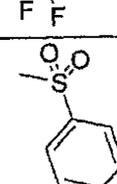
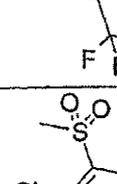
20

30

40

## 【 0 3 2 1 】

## 【化 7 0】

39	3-クロロベンゼンスルホニルクロリド*		474.1385
40	4-クロロベンゼンスルホニルクロリド*		474.1390
41	1-ナフタレンスルホニルクロリド*		490.1891
42	2-ナフタレンスルホニルクロリド*		490.1885
43	2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド*		508.1592
44	3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド*		508.1612
45	4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド*		508.1640
46	2,3-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド*		508.0967

10

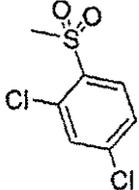
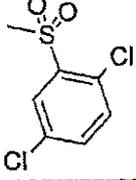
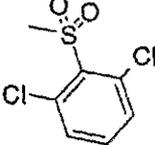
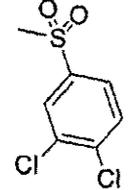
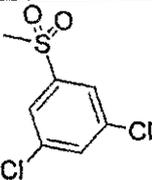
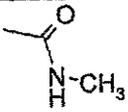
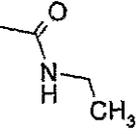
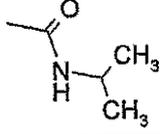
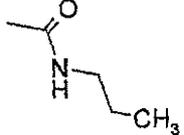
20

30

40

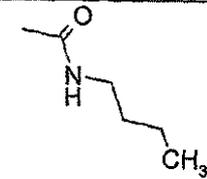
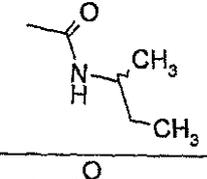
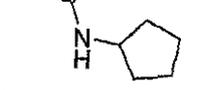
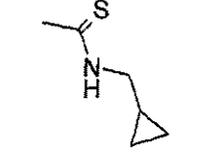
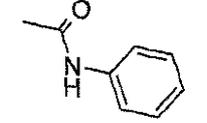
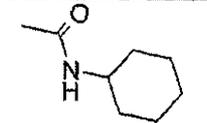
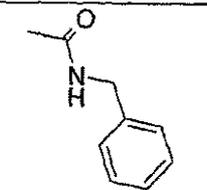
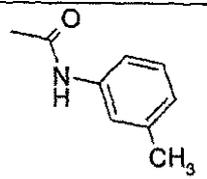
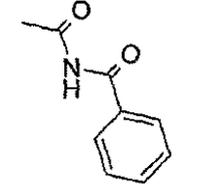
## 【 0 3 2 2 】

## 【化 7 1】

47	2, 4-ジ°クロロベンゼ°ンスルホニルクロリト°		508.0979	
48	2, 5-ジ°クロロベンゼ°ンスルホニルクロリト°		508.0987	10
49	2, 6-ジ°クロロベンゼ°ンスルホニルクロリト°		508.0968	
50	3, 4-ジ°クロロベンゼ°ンスルホニルクロリト°		508.0961	20
51	3, 5-ジ°クロロベンゼ°ンスルホニルクロリト°		508.0985	
52	メチルイソシアネート		357.2073	30
53	エチルイソシアネート		371.2203	
54	イソプロピルイソシアネート		385.2347	
55	n-プロピルイソシアネート		385.2349	40

## 【 0 3 2 3 】

## 【化 7 2】

56	<i>n</i> -ブチルイソシアネート		399.2494
57	<i>sec</i> -ブチルイソシアネート		399.2517
58	シクロヘキシルイソシアネート		411.2516
59	シクロプロピルイソチオシアネート		413.2133
60	フェニルイソシアネート		419.2226
61	シクロヘキシルイソシアネート		425.2701
62	ベンジルイソシアネート		433.2374
63	<i>m</i> -トリルイソシアネート		433.2344
64	ベンゾイルイソシアネート		447.2126

10

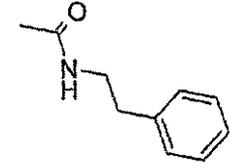
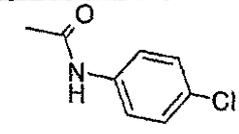
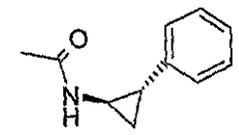
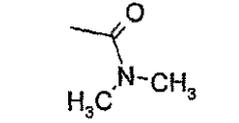
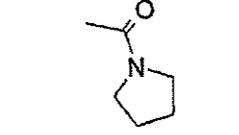
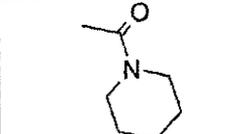
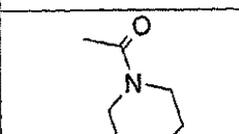
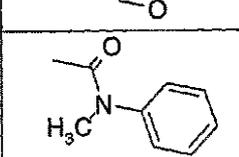
20

30

40

## 【 0 3 2 4 】

## 【化 7 3】

65	2-フェニルエチルイソシアネート		447.2512
66	4-クロロフェニルイソシアネート		453.1797
67	トランス-2-フェニルシクロプロピルイソシアネート		459.2518
68	<i>N,N</i> -ジメチルカルバモイルクロリド		371.2185
69	1-ピロリジンカルバモイルクロリド		397.2382
70	1-ピペリジンカルバモイルクロリド		411.2526
71	4-モルホリンカルバモイルクロリド		413.2330
72	<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -フェニルカルバモイルクロリド		433.2364

## 実施例 7 3 ~ 1 1 0

## パート A

t - ブチル 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピルカルバメート ( 5 g 、 米国特許第 6 , 5 7 3 , 2 7 3 号 、 実施例 1 4 8 ) およびジオキサン中塩酸 ( 4 M の 1 0 0 m L ) を組合わせ、周囲温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノール ( 3 0 m L ) に溶解した。pH を、6 M 水酸化ナトリウムで pH 8 に調整した。溶液を、ジクロロメタン、酢酸エチル、トリエチルアミン、およびブラインで希釈した。有機層を、減圧濃縮して橙色固体を得た。この物質を、分取 H P L C ( 最初に 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 0 % から 1 0 % のメタノールの勾配、次いで 1 % 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中 9 % から 3 0 % のメタノールの勾配で溶出する COMBIFLASH システム ) により精製すると 1 . 5 8 g の 1 - ( 3 - アミノプロピル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミンを黄色固体として得た。

## 【 0 3 2 5 】

## パート B

10

20

30

40

50

下表 2 から試薬 (1.1 当量) を、N, N - ジイソプロピルアミン (1.5 当量) を含有するクロロホルム (1 mL) 中、1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンの溶液を含有する試験管に加えた。この試験管をシェーカー上に一晩置いた。反応混合物を、以下の方法に従って固体支持液体 - 液体抽出により分離した。各反応混合物を、脱イオン水 (600  $\mu$ L) で約 20 分間平衡化された珪藻土上に装填した。10 分後、珪藻土から採取プレートのウェルに生成物を溶出させるために、クロロホルム (500  $\mu$ L) を加えた。さらに 10 分後、この工程をさらにクロロホルム (500  $\mu$ L) により繰り返した。次にこの溶媒を真空遠心分離により留去した。

【0326】

パート C

エーテルを開裂し、生じた生成物を、実施例 8 ~ 72 のパート B の方法を用いて精製した。下表 2 は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

【0327】

【化 74】

表 2			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
73	なし	H	286.1689

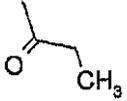
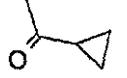
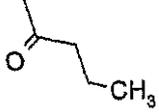
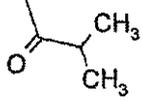
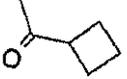
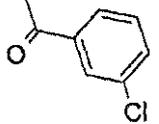
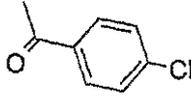
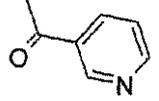
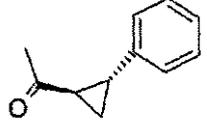
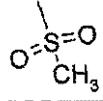
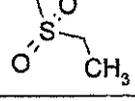
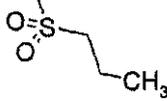
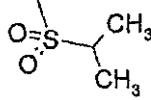
【0328】

10

20

30

## 【化 7 5】

74	塩化プロピオン		342.1956
75	塩化クロロプロパンカルボニル		354.1946
76	塩化ブチル		356.2122
77	塩化イソブチル		356.2119
78	塩化クロロブタンカルボニル		368.2120
79	3-クロロベンゾイルクロリド		424.1570
80	4-クロロベンゾイルクロリド		424.1583
81	塩化ニコチンイル塩酸塩		391.1913
82	トランス-2-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルクロリド		430.2257
83	塩化メタンスルホン		364.1479
84	塩化エタンスルホン		378.1639
85	1-プロパンスルホンクロリド		392.1783
86	塩化イソプロピルスルホン		392.1788

10

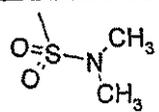
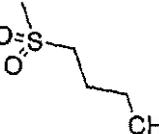
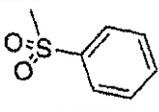
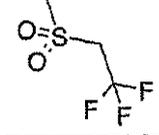
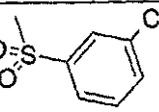
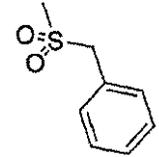
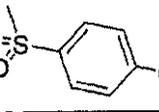
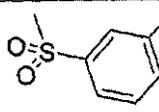
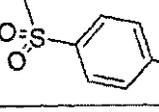
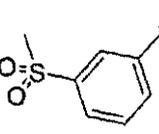
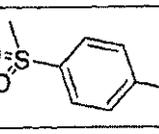
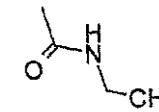
20

30

40

## 【 0 3 2 9 】

## 【化 7 6】

87	塩化ジメチルスルファモイル		393.1715
88	1-ブタンスルホニルクロリド		406.1946
89	塩化ベンゼンスルホニル		426.1633
90	2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロリド		432.1355
91	3-メチルベンゼンスルホニルクロリド		440.1774
92	アルファートルエンスルホニルクロリド		440.1762
93	p-トルエンスルホニルクロリド		440.1790
94	3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド		444.1523
95	4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド		444.1545
96	3-シアノベンゼンスルホニルクロリド		451.1554
97	4-シアノベンゼンスルホニルクロリド		451.1582
98	エチルイソシアネート		357.2050

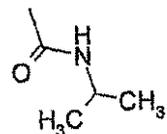
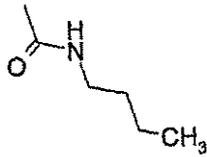
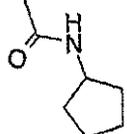
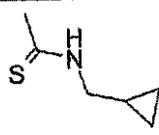
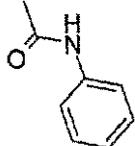
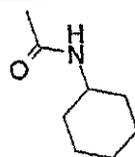
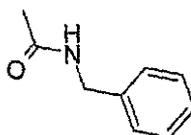
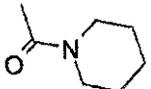
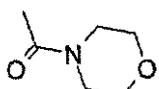
10

20

30

40

## 【化 7 7】

99	イソプロピルイソシアネート		371.2234
100	n-ブチルイソシアネート		385.2364
101	シクロペンチルイソシアネート		397.2359
102	シクロプロピルメチルイソチオシアネート		399.1979
103	フェニルイソシアネート		405.2040
104	シクロヘキシルイソシアネート		411.2526
105	ベンジルイソシアネート		419.2239
106	トランス-2-フェニルシクロプロピルイソシアネート		445.2388
107	1-ピペリジンカルボニルクロリド		397.2384
108	4-モルホリンカルボニルクロリド		399.2173

10

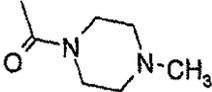
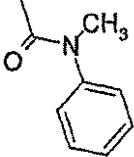
20

30

40

## 【 0 3 3 1 】

## 【化 7 8】

109	4-メチル-1-ピペラジン カルボニルクロリド*		412.2485
110	N-メチル-N-フェニル カルボニルクロリド*		419.2229

10

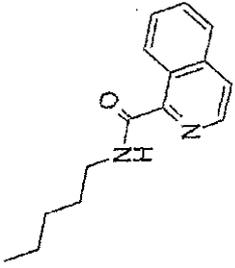
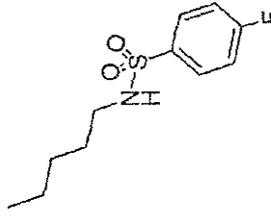
## 実施例 111 ~ 140

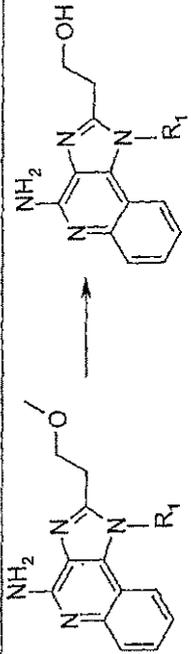
三臭化ホウ素（ヘプタン中 1 M の 400  $\mu$ L）を、ジクロロメタン中（1 mL）、式 X a の化合物（約 25 mg）の冷却（0 ）溶液を含有する管に加えた。この管をボルテックスし、0 で 0.5 時間維持してから、周囲温度で一晩振とうした。反応混合物をメタノール（1 mL）で希釈し、塩酸（6 N の 250  $\mu$ L）を加え、ボルテックスしてから、溶媒を真空遠心分離により留去した。化合物を、実施例 8 ~ 72 に記載された分取 HPLC により精製した。表 3 は、出発物質の構造、出発物質の参考文献、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

## 【 0 3 3 2 】

【化 7 9】

表 3

実施例	式Xaの参照	R <sub>1</sub>	測定質量 (M+H)
111	米国特許第 6,756,382号 実施例57		455.2222
112	米国特許第 6,331,539号 実施例121		458.1657



【 0 3 3 3】

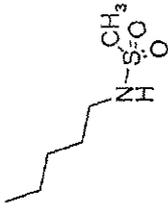
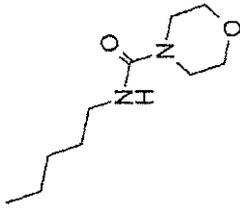
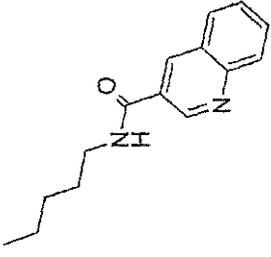
10

20

30

40

【化 8 0】

113	米国特許第 6,331,539号 実施例111	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	378.1599
114	実施例3 A <sup>o</sup> -1C	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	300.1853
115	米国特許第 6,541,485号 実施例121	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	413.2301
116	米国特許第 6,756,382号 実施例182	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	455.2198

10

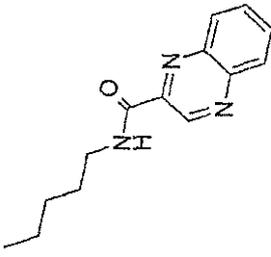
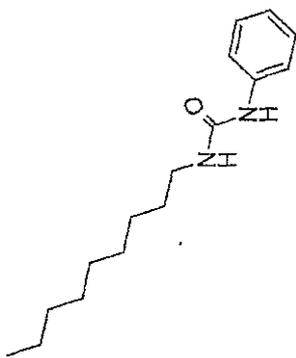
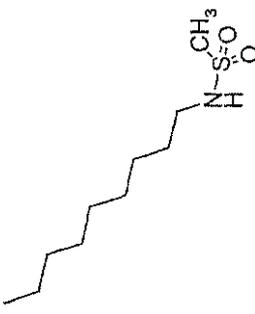
20

30

40

【 0 3 3 4】

【化 8 1】

117	米国特許第 6,756,382号 実施例183		456.2161
118	米国特許第 6,573,273号 実施例145		475.2829
119	米国特許第 6,677,349号 実施例243		434.2253
120	実施例73 A-1A		286.1683

10

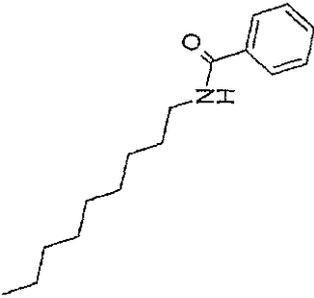
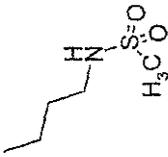
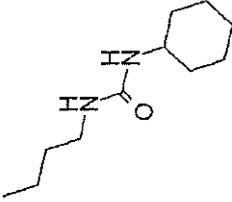
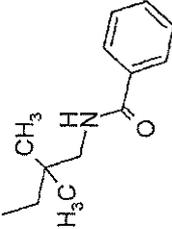
20

30

40

【 0 3 3 5 】

【化 8 2】

121	米国特許第 6,756,382号 実施例187		460.2737
122	米国特許第 6,677,349号 実施例247		364.1446
123	米国特許第 6,573,273号 実施例158		411.2505
124	米国特許第 6,756,382号 実施例190		418.2275

10

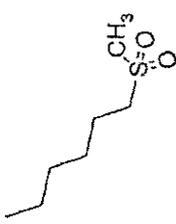
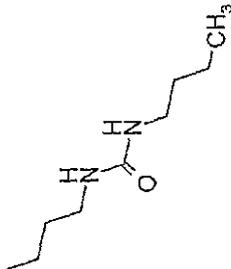
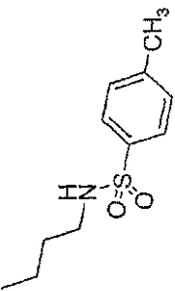
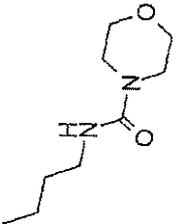
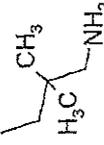
20

30

40

【 0 3 3 6 】

【化 8 3】

125	米国特許第 6,664,264号 実施例16		377.1655
126	米国特許第 6,573,273号 実施例162		385.2358
127	米国特許第 6,677,349号 実施例253		440.1720
128	米国特許第 6,573,273号 実施例163		399.2145
129	米国特許第 6,677,349号 <sup>#</sup>		314.1980

10

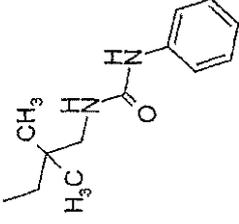
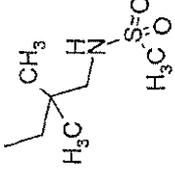
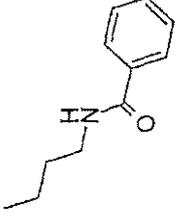
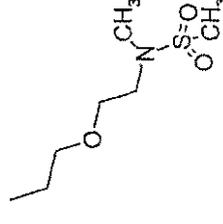
20

30

40

【 0 3 3 7 】

【化 8 4】

130	米国特許第 6,573,273号 実施例169		433.2321
131	米国特許第 6,677,349号 実施例256		392.1757
132	米国特許第 6,756,382号 実施例196		390.1929
133	米国特許第 6,683,088号 実施例3		408.1714

10

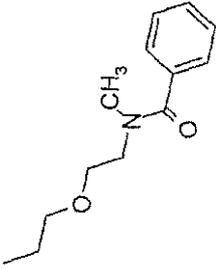
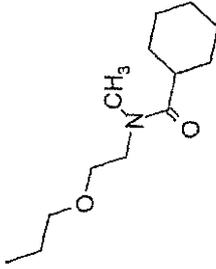
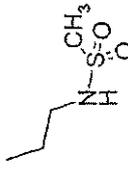
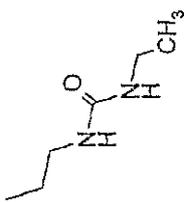
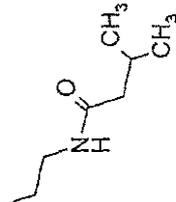
20

30

40

【 0 3 3 8 】

【化 8 5】

134	米国特許第 6,664,265号 実施例8	 <chem>CCOC(=O)NCCCOC</chem>	434.2197
135	米国特許第 6,664,265号 実施例73	 <chem>CCOC(=O)NCCCOC</chem>	440.2672
136	米国特許第 6,677,349号 <sup>#</sup>	 <chem>CCOC(=O)NCCCOC</chem>	350.1316
137	米国特許第 6,573,273号 <sup>#</sup>	 <chem>CCOC(=O)NCCCOC</chem>	343.1884
138	米国特許第 6,451,810号 <sup>#</sup>	 <chem>CCOC(=O)NCCCOC</chem>	356.2078

10

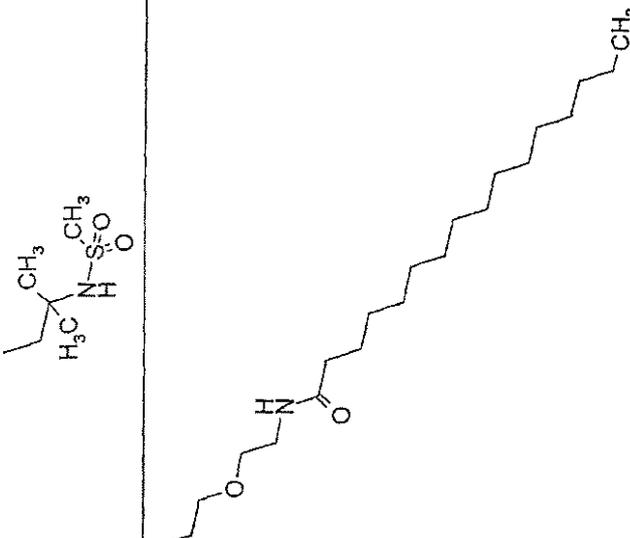
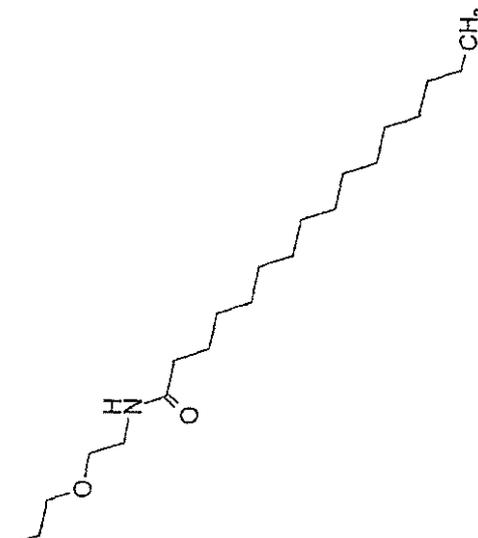
20

30

40

【 0 3 3 9 】

## 【化 8 6】

139	米国特許第 6,677,349号#		378.1595
140	米国特許公開 2004/0091491 IRM3		554.4064

10

20

30

40

# 特に例示されないが、化合物は、開示された合成ルートを用いて容易に調製できる。

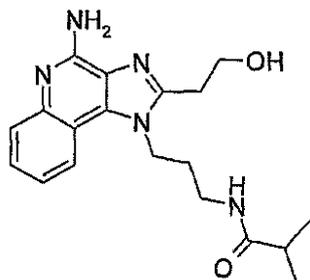
## 【0340】

## 実施例 141

N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 2 - メチルプロピオンアミド

## 【0341】

## 【化 87】



## パート A

二塩酸 1 - ( 3 - アミノプロピル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 6 g , 16 mmol ) を、トリエチルアミン ( 11 . 2 mL , 80 mmol ) およびピリジン ( 100 mL ) と合わせた。塩化イソブチリル ( 1 . 9 g , 18 mmol ) を滴下しながら加え、反応混合物を、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水と合わせて、ジクロロメタン ( 3 × 200 mL ) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITE フィルター補助剤の層を通してろ過してから、減圧濃縮して 6 . 2 g の N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 2 - メチルプロピオンアミドを褐色固体として得た。

10

20

## 【0342】

## パート B

パート A の物質を、ジクロロメタン ( 40 mL ) と合わせて、均一になるまで攪拌してから氷浴中冷却した。三臭化ホウ素 ( ジクロロメタン中 1 M の 40 mL ) をゆっくりと加えた。氷浴を取り除き、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。反応混合物をメタノール ( 50 mL ) と塩酸 ( 6 N の約 50 mL ) とで組み合わせ、50 で 2 時間加熱した。溶液を水酸化ナトリウム ( 6 M ) により pH 9 に調整してから、酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITE フィルター補助剤の層を通してろ過してから、減圧濃縮した。残渣を、分取 HPLC ( ジクロロメタン中 0 ~ 10 % のメタノールの勾配で溶出する HORIZON HPFC システム ) により精製し、アセトニトリルから再結晶し、真空オープン内で乾燥すると 208 mg の N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - 2 - メチルプロピオンアミドを灰白色固体として得た、m . p . 196 - 198 。 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> の分析理論値 : % C , 64 . 20 ; % H , 7 . 09 ; % N , 19 . 70 ; 実測値 : % C , 63 . 99 ; % H , 7 . 28 ; % N , 19 . 63 。

30

## 【0343】

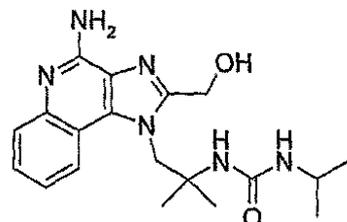
## 実施例 142

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] - 3 - ( 1 - メチルエチル ) 尿素

40

## 【0344】

## 【化 88】



## パート A

50

窒素雰囲気下、1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン (52.20 mL、503.3 mmol)、トリエチルアミン (131.8 mL、958.8 mmol)、およびジクロロメタン (1.0 L) の溶液を、氷水浴中で冷却した。4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (100.0 g、479.4 mmol) を、5 分間かけて一度に加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌してから、周囲温度に徐々に温めた。16 時間後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、水 (500 mL) で 1 時間破碎した。生じた固体をろ過により単離し、真空オープン内で一晚乾燥すると 124.6 g の N<sup>1</sup> - (3 - ニトロキノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジアミンを黄色結晶性固体として得た。

## 【0345】

## パート B

窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.0 mL) 中、N<sup>1</sup> - (3 - ニトロキノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジアミン (60.0 g、231 mmol) を氷浴中で冷却した。イソプロピルイソシアネート (23.8 mL、242 mmol) を、10 分間かけて滴下しながら加えた。反応溶液を室温に徐々に温めた。17 時間後、さらにイソプロピルイソシアネート (約 2 mL) を加えた。さらに 3 時間後、さらにイソプロピルイソシアネート (1 mL) を加えた。さらに 2 時間後、反応混合物を減圧濃縮すると 79.8 g の 1 - {1, 1 - ジメチル - 2 - [(3 - ニトロキノリン - 1 - イル) アミノ] エチル} - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素を明黄色固体として得た。

## 【0346】

## パート C

圧力容器に、パート B の物質、5% Pt/C (4.24 g) およびアセトニトリル (1.5 L) を充填した。この混合物を、水素圧下で 20 時間置いてから、CELITE フィルター補助剤層を通してろ過した。フィルターケーキを追加のアセトニトリルでリンスした。ろ液を減圧濃縮した。残渣をトルエン (750 mL) に溶解してから、減圧濃縮して残留水を除去した。このトルエン濃縮を繰り返した。残渣をジクロロメタン (約 1 L) に溶解し、減圧濃縮してから、高度真空下で乾燥すると 66.4 g の 1 - {1, 1 - ジメチル - 2 - [(3 - アミノキノリン - 1 - イル) アミノ] エチル} - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素を橙色泡状物として得た。

## 【0347】

## パート D

窒素雰囲気下で、ジクロロメタン (1.0 L) 中、1 - {1, 1 - ジメチル - 2 - [(3 - アミノキノリン - 1 - イル) アミノ] エチル} - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素 (66.0 g、209 mmol) およびトリエチルアミン (32.1 mL) の溶液を氷浴中で冷却した。塩化エトキシアセチル (23.6 mL、291 mmol) を、10 分間かけて滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度で徐々に温めた。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、1 - ブタノール (800 mL) とトリエチルアミン (87 mL、627 mmol) とで組合わせて 140 で 3 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、減圧濃縮して淡褐色泡状物を得た。この物質を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、クロロホルム/メタノール/水酸化アンモニウムの 98/2/0.5 で溶出) により精製すると 29.36 g の 1 - [2 - (2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素を淡黄色泡状物として得た。

## 【0348】

## パート E

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (60% の 26.33 g、91.56 mmol) を、クロロホルム (350 mL) 中、パート D の物質の冷却溶液に 5 分間かけて一度に加えた。反応混合物を周囲温度に徐々に温めた。2 時間後、反応混合物を氷浴中で冷却し、水酸化アンモニウム (100 mL) を激しく攪拌しながら加えて均質化した。塩化パラ - トルエンスルホン (15.27 g、80.12 mmol) を、10 分間かけて少量づつ加えた。氷浴を取外し、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) およびク

10

20

30

40

50

クロロホルム (250 mL) で希釈した。層を分離した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム (200 mL) と水 (200 mL) とで洗浄した。水層を合わせて、クロロホルム (100 mL) で抽出し直した。有機層を合わせて、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮して淡褐色泡状物を得た。この泡状物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、クロロホルム/メタノールの 95/5 で溶出) により精製すると 3.75 g の 1 - [2 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素を灰白色固体として得た。

【0349】

パート F

窒素雰囲気下、ジクロロメタン (30 mL) 中、1 - [2 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素 (1.19 g、2.99 mmol) の懸濁液を氷浴中で冷却した。三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M の 7.47 mL) を加えた。反応混合物を周囲温度に徐々に温めてから 18 時間攪拌した。さらに三臭化ホウ素 (2 当量) を加えた。2 時間後、反応混合物を、アセトニトリル (10 mL) で希釈し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (10 mL) とアセトニトリル (10 mL) とで希釈し、さらに 16 時間攪拌し、メタノール (25 mL) でクエンチしてから、減圧濃縮して橙色泡状物を得た。この泡状物を塩酸 (6 N の 25 mL) に溶解し、50 で 2 時間加熱した。溶液を 50% 水酸化ナトリウムで中和した。生じたガム状沈殿物を、クロロホルム (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮して灰白色固体を得た。この物質を、分取 HPLC (クロロホルム中 15 ~ 50% の CMA の勾配で溶出する HORIZON HPFC システム) により精製し、次いでアセトニトリルから再結晶すると 335 g の 1 - [2 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 3 - (1 - メチルエチル) 尿素を白色結晶性固体として得た、m.p. 196 - 199。

【0350】

【化 88A】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 5.72 (s, 1 H), 5.63 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 5.46 (t,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 3.78-3.67 (m, 1 H), 1.17 (bs, 6 H), 1.05 (d,  $J=6.9$  Hz, 6 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.2, 154.2, 152.3, 145.6, 134.3, 126.8, 126.7, 121.5, 120.9, 115.8, 56.5, 54.2, 52.1, 26.4, 23.6;

MS (APCI)  $m/z$  371 (M+H)<sup>+</sup>;  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  の分析理論値: % C, 60.72; % H, 7.13; % N, 22.36; 実測値: % C, 60.44; % H, 7.42; % N, 22.52。

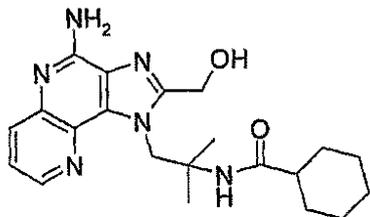
【0351】

実施例 143

N - [2 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] シクロヘキサンカルボキサミド

【0352】

## 【化 89】



## パート A

1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン ( 8 . 4 m L 、 8 0 . 0 m m o l ) を、ジクロロメタン ( 3 5 0 m L ) 中、4 - クロロ - 3 - ニトロ [ 1 , 5 ] ナフチリジン ( 1 5 . 2 g 、 7 2 . 7 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 0 . 2 m L 、 1 4 5 m m o l ) の冷却 ( 0 ) 溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌してから、減圧濃縮した。残渣を、水 ( 3 0 0 m L ) と組み合わせ、攪拌しながら 1 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、ろ過した。単離された固体を水で洗浄してから、高度真空下で乾燥すると 1 8 . 5 g の N<sup>1</sup> - ( 3 - ニトロ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジアミンを明黄色粉末として得た。

10

## 【 0 3 5 3 】

## パート B

窒素雰囲気下、水 ( 5 0 m L ) 中、水酸化ナトリウム ( 3 . 1 2 g 、 7 8 . 0 m m o l ) の溶液を、テトラヒドロフラン ( 2 0 0 m L ) 中、パート A の物質 ( 1 8 . 5 g 、 7 0 . 9 m m o l ) の溶液に加えた。テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中、ジ - t - ブチルジカーボネート ( 1 7 . 0 g 、 7 8 . 0 m m o l ) の溶液を、3 0 分間かけて滴下しながら加えた。2 日後、さらにジ - t - ブチルジカーボネート ( 2 . 0 g ) を加えた。反応混合物をさらに 8 時間攪拌してから、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) に溶解し、水 ( × 2 ) およびブラインで連続洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮した。残渣を、1 / 1 の温酢酸エチル / ヘキサン類に溶解した。溶液をゆっくりと冷却した。生じた沈殿物をろ過により単離し、ヘキサン類で洗浄すると、1 7 . 7 g の t - ブチル N - { 2 - [ ( 3 - ニトロ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチル } カルバメート

20

30

## 【 0 3 5 4 】

## パート C

P a r r 容器に、アセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 中、1 7 . 7 g の t - ブチル N - { 2 - [ ( 3 - ニトロ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチル } カルバメート ( 1 2 . 6 2 g 、 3 4 . 9 m m o l ) の溶液および 5 % P t / C ( 2 . 0 0 g ) を充填した。該容器を、水素取込みが終了するまで水素圧 ( 5 0 p s i 、 3 . 4 × 1 0<sup>5</sup> P a ) 下に置いた。反応混合物を、C E L I T E フィルタ補助剤層を通してろ過し、フィルターケーキをアセトニトリルでリンスした。ろ液を、1 1 . 0 7 g の t - ブチル N - { 2 - [ ( 3 - アミノ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチル } カルバメートを明黄色泡状物として得た。

40

## 【 0 3 5 5 】

## パート D

窒素雰囲気下、ジクロロメタン ( 3 3 0 m L ) 中、パート C の物質 ( 1 1 . 0 7 g 、 3 3 . 4 m m o l ) の溶液を 0 に冷却した。トリエチルアミン ( 5 . 1 1 m L 、 3 6 . 7 m m o l ) および塩化エトキシアセチル ( 3 . 7 0 m L 、 3 6 . 7 m m o l ) を連続して加えた。反応混合物を、周囲温度に温めながら一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣をエタノール ( 3 0 0 m L ) に溶解した。トリエチルアミン ( 1 6 m L ) を加え、終末にかけて窒素雰囲気下で加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン ( 2 5 0 m L ) に溶解し、水とブラインとで連続洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ

50

(酢酸エチルで溶出する6×12cmのシリカゲルカラム)により精製して11.5gの紫色泡状物を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィ(クロロホルム中2.5%メタノールで溶出)により精製すると10.07gのt-ブチルN-[2-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]カルバメートを紫色泡状物として得た。

## 【0356】

## パートE

3-クロロペルオキシ安息香酸(57~86%の7.50g)を、ジクロロメタン(250mL)中、パートDの物質の溶液に加えた。2.5時間後、さらに3-クロロペルオキシ安息香酸(250mg)を加え、反応混合物を1.5時間攪拌した。反応混合物を、1%炭酸ナトリウム(4×75mL)、水、およびブラインで連続洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮すると10.32gのt-ブチルN-[2-(2-エトキシメチル-5N-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]カルバメートを紫色泡状物として得た。

10

## 【0357】

## パートF

濃水酸化アンモニウム(20mL)を、ジクロロメタン中、パートEの物質(10.32g、24.9mmol)の溶液に加えた。塩化トルエンシルホニル(5.02g、26.3mmol)を、2分間かけて少量づつ加えた。反応混合物を、2時間攪拌してから水で希釈した。層を分離して、有機層を1%炭酸ナトリウム(×3)、水、およびブラインで連続洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(クロロホルム中10%CMAで溶出する6×15cmのシリカゲルカラム)により精製して約8gの紫色泡状物を得た。この泡状物は、活性炭(2g)と組合わせてエタノールに溶解し、15分間加熱還流し、ろ過してから減圧濃縮すると、7.59gのt-ブチルN-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]カルバメートを紫色泡状物として得た。

20

## 【0358】

## パートG

エタノール中の塩酸溶液(4.3Mの17mL)を、エタノール(100mL)中、パートFの物質の溶液に加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱して、冷却してから減圧濃縮した。残渣を水(100mL)に溶解し、クロロホルム(2×25mL)で抽出した。この抽出液を廃棄した。水層を濃水酸化アンモニウムで塩基性にしてから、クロロホルム(4×50mL)で抽出した。抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン類(約100mL)から結晶化した。この固体をろ過により単離し、ヘキサン中20%冷酢酸エチルでリンスし、減圧乾燥した。第二の収穫物が得られ、第一の収穫物と合わせて、3.82gの1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを灰色結晶性固体として得た。

30

## 【0359】

## パートH

窒素雰囲気下、ジクロロメタン(50mL)中、1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(1.552g、4.94mmol)の溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン(1.38mL、9.92mmol)および塩化シクロヘキシルカルボニル(661μL、4.94mmol)を連続して加えた。2日後、反応混合物を冷却し、さらに塩化シクロヘキシルカルボニル(40μL)を連続して加えた。反応混合物を一晩攪拌してから飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタン(50mL)とで希釈した。層を分離して、有機層を水(×2)とブラインとで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(クロロホルム中3%メタノールで溶出

40

50

する4×13cmのシリカゲルカラム)により精製した。精製物質を、メタノールの補助と共に還流酢酸プロピル(80mL)に溶解し、メタノールを沸騰除去し、溶液を徐々に冷却した。生じた沈殿物をろ過により単離し、冷酢酸プロピルでリンスし、70で高度真空乾燥すると、1.37gのN-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]シクロヘキサンカルボキサミドを無色結晶性固体として得た、m.p.210-211。C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：%C,65.07；%H,7.60；%N,19.80；実測値：%C,64.93；%H,7.76；%N,19.97。

【0360】

パートI

三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1Mの1.24mL)を、ジクロロメタン(15mL)中、N-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]シクロヘキサンカルボキサミド(500mg、1.18mmol)の冷却(氷浴)懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を周囲温度に徐々に温めてから、週末にかけて攪拌した。さらに三臭化ホウ素(1mL)を加え、反応混合物を24時間攪拌した。反応液をメタノール(10mL)でクエンチしてから減圧濃縮した。残渣を塩酸(6Mの15mL)と組み合わせ、50に加熱し、2時間攪拌した。生じた溶液を周囲温度に冷却してから、10%水酸化ナトリウムで中和(pH7)した。生じたゴム状沈殿物をクロロホルムで抽出した。抽出液を合わせて、ブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮して灰白色固体を得た。この物質を、分取HPLC(クロロホルム中10~50%のCMAの勾配で溶出するHORIZON HPFCシステム)により精製した。この固体を熱アセトニトリルで粉碎し、冷却してろ過により単離し、真空乾燥すると233mgのN-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]シクロヘキサンカルボキサミドを微粉白色固体として得た、m.p.230-232；

【0361】

【化89A】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 350 K) δ 8.53 (dd, *J*=

4.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.47 (dd, *J*=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.79 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.67-1.43 (m, 5 H), 1.31 (s, 6 H), 1.24-1.02 (m, 5 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 175.9, 154.6, 152.8, 142.8, 140.8, 134.2, 133.5, 133.3, 129.3, 122.5, 56.4, 55.0, 52.3, 44.9, 29.4, 25.7, 25.6, 24.9;

MS (ESI) *m/z* 397 (M+H)<sup>+</sup>; C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：C,63.62；H,7.12；N,21.20；実測値：C,63.77；H,7.34；N,21.50。

【0362】

実施例144

N-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミド

【0363】

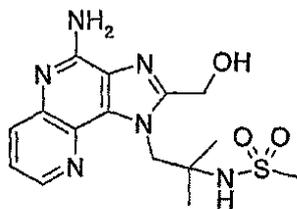
10

20

30

40

## 【化90】



## パート A

窒素雰囲気下、ジクロロメタン(50 mL)中、1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(1.588 g、5.06 mmol)および塩化メタンスルホニル(392  $\mu$ L、5.06 mmol)を連続して加えた。反応混合物を、周囲温度に一晩徐々に温めた。さらに塩化メタンスルホニル(40  $\mu$ L)を加え、反応混合物を周囲温度でさらに5時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水で希釈し、層を分離した。有機層を水とブラインで連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(クロロホルム中5~7.5%メタノールの勾配で溶出する4×15 cmのシリカゲルカラム)により精製した。精製物質を、メタノールの補助と共に還流酢酸プロピル(80 mL)に溶解し、メタノールを沸騰除去し、溶液を徐々に冷却した。生じた沈殿物をろ過により単離し、冷酢酸プロピルでリンスし、高度真空下で乾燥すると1.35 gのN-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミドを無色針状晶として得た、mp 209-210。C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値：%C, 52.02；%H, 6.16；%N, 21.41；実測値：%C, 52.09；%H, 6.35；%N, 21.60。

10

20

## 【0364】

## パート B

三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1 Mの1.34 mL)を、ジクロロメタン(15 mL)中、N-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミド(500 mg、1.27 mmol)の冷却(氷浴)懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度に徐々に温めてから週末にかけて攪拌した。さらに三臭化ホウ素(1.5 mL)を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応液をメタノール(15 mL)でクエンチしてから減圧濃縮した。残渣を塩酸(6 Mの15 mL)と組み合わせ、50 に加熱し、2時間攪拌した。生じた溶液を周囲温度に冷却してから、10%水酸化ナトリウムで中和(pH 7)した。生じた沈殿物をろ過により単離し、水でリンスして白色固体を得た。この物質を、分取HPLC(クロロホルム中10~50%のCMAの勾配で溶出するHORIZON HPFCシステム)により精製した。この物質をアセトニトリルから再結晶し、オープン内で減圧乾燥すると103 mgのN-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンスルホンアミドを白色結晶性固体として得た、m.p. 268-271。

30

40

## 【0365】

## 【化90A】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.48 (dd, *J*=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 5.62 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H), 5.10 (bs, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  154.2, 152.3, 142.3, 140.3, 133.4, 133.1, 132.9, 128.8, 122.1, 57.2, 56.4, 54.3, 44.1, 25.1;

50

MS (APCI)  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>; C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値: C, 49.44; H, 5.53; N, 23.06; 実測値: C, 49.48; H, 5.40; N, 23.31。

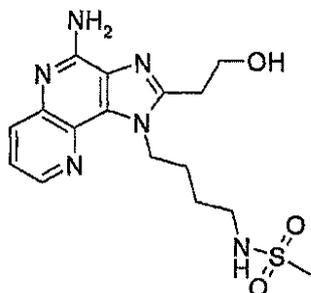
【0366】

実施例145

N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ] ブチル } メタンスルホンアミド

【0367】

【化91】



10

パートA

塩化3-メトキシプロピオニル (2.7 g、22 mmol) を、無水ピリジン (75 mL) 中、t-ブチルN - { 4 - [ ( 3 - アミノ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) アミノ ] ブチル } カルバメート (6.7 g、20 mmol、米国特許第6,194,425号、実施例42) の冷却 (氷浴) 溶液に滴下しながら加えた。反応混合物を120 で一晩加熱した。この反応を同じスケールで繰り返した。反応混合物を合わせて減圧濃縮すると28 gの粗製t-ブチルN - ( ( 4 - { ( [ 3 - ( 3 - メトキシプロピオニル ) アミノ [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ] アミノ } ブチル ) ) カルバメートを赤色油として得た。

20

【0368】

パートB

パートAの粗製物を、ピリジン (150 mL) に溶解した。塩酸ピリジン (2.1 g) を加え、反応混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。水層をジクロロメタン (x4) で抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮した。分取HPLC (1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中、0~7%メタノールの勾配で溶出するCOMBIFLASHシステム) により精製すると、9.72 gのt-ブチルN - { 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ] ブチル } カルバメートを褐色ガラス状固体として得た。

30

【0369】

パートC

3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%の7.8 g) を、ジクロロメタン (100 mL) 中、t-ブチルN - { 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ] ブチル } カルバメート (7 g) の溶液に一度に加えた。反応混合物は、周囲温度で3時間攪拌した。濃水酸化アンモニウム (100 mL) を加え、反応混合物は、懸濁液が形成されるまで攪拌した。塩化パラ-トルエンスルホン (3.6 g) を一度に加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌してから、ジクロロメタンとブラインとで希釈した。有機層を分離し、ブライン (x2) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITEフィルター補助剤層を通してろ過してから、減圧濃縮すると8.83 gの粗製t-ブチルN - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ] ブチル } カルバメートを褐色固体として得た。

40

50

## 【0370】

## パートD

パートCの物質を少量のジクロロメタンで希釈してから、ジオキサン中の塩酸溶液（4 Mの126 mL）を徐々に滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌してから、減圧濃縮した。残渣を、分取HPLC（1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0%～7%のメタノールの勾配で溶出するCOMBIFLASHシステム）により精製すると8 gの粗製1-（4-アミノブチル）-2-（2-メトキシエチル）-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを得た。

## 【0371】

## パートE

トリエチルアミン（3.9 mL）を、ピリジン（20 mL）中、パートDの物質の一部（1.8 g）の溶液に加えた。塩化メタンスルホニル（485  $\mu$ L）を滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌し、水（25 mL）でクエンチし、一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してから、ジクロロメタンで希釈した。有機層をブライン（ $\times 2$ ）で洗浄してから減圧濃縮した。残渣を、分取HPLC（1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0～5%のメタノールの勾配で5分間溶出し、次いでメタノール5%で保持するCOMBIFLASHシステム）により精製すると400 mgのN-〔4-〔4-アミノ-2-（2-メトキシエチル）-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル〕ブチル〕メタンスルホンアミドを得た。

10

## 【0372】

## パートF

三臭化ホウ素（ジクロロメタン中1 Mの2.55 mL）を、ジクロロメタン（10 mL）中、パートEの物質の冷却混合物にゆっくりと加えた。反応混合物を、周囲温度で一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、塩酸（6 Mの50 mL）を加え、50 で2時間加熱し、減圧濃縮した。残渣をメタノール中アンモニア（7 Mの約50 mL）の溶液と組合わせてから再度濃縮した。この手法を3回繰り返した。最終濃縮の残渣を、分取HPLC（1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で10分間溶出するCOMBIFLASHシステム）により精製した。フラクションを合わせて濃縮してから、固相抽出カートリッジ上に分配した。このカートリッジを、メタノール中アンモニア（7 M）で溶出した。生じた物質を熱アセトニトリルで粉碎し、冷却、単離してから、オープン内で減圧乾燥すると111 gのN-〔4-〔4-アミノ-2-（2-ヒドロキシエチル）-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル〕ブチル〕メタンスルホンアミドを得た、m.p. 194-195。C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値：%C, 50.78；%H, 5.86；%N, 22.21；実測値：%C, 50.83；%H, 6.12；%N, 21.70。

20

30

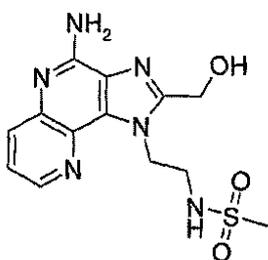
## 【0373】

## 実施例146

N-〔2-（4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル）エチル〕メタンスルホンアミド

## 【0374】

## 【化92】



## パートA

50

塩化3-メトキシアセチル(5.9 g、54 mmol)を、無水ピリジン(100 mL)中、t-ブチルN-{2-[ (3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]エチル}カルバメート(15.0 g、49.5 mmol、米国特許第6,194,425号、実施例87)の冷却(氷浴)溶液に滴下しながら加えた。液体クロマトグラフィ/質量分析法(LCMS)による分析が、反応が完了したことを示すまで、反応混合物を加熱還流した。残渣は、炭酸カリウム溶液(2 Mの200 mL)と組合わせてエタノール(100 mL)で希釈し、4時間加熱還流した。反応混合物を冷却してから減圧濃縮した。残渣を、水とジクロロメタンとに分配した。水層を、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮すると14 gのt-ブチルN-[2-(2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)エチル]カルバメートを得た。

10

## 【0375】

## パートB

実施例145のパートCの方法を用いて、パートAの物質を酸化してから、アミノ化して17 gの粗製t-ブチルN-[2-(2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)エチル]カルバメートを粘着性琥珀色固体として得た。

## 【0376】

## パートC

パートBの物質をジクロロメタン(20 mL)とメタノール(5 mL)との混液に溶解した。ジオキサン中の塩酸溶液(4 Mの28 mL)を加えた。さらに攪拌を促進するためにジクロロメタンを加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌してから、減圧濃縮すると粗製1-(2-アミノエチル)-2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを橙色固体として得た。

20

## 【0377】

## パートD

トリエチルアミン(35.6 mL)を、パートCの物質およびピリジン(100 mL)の混合物に加えた。反応混合物を氷浴中で冷却し、塩化メタンスルホニル(4.3 mL)を滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。2度にわたり、さらに塩化メタンスルホニル(0.43 mL)を加え、反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を、水とジクロロメタンとに分配した。水層を、ジクロロメタン(x2)で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITEフィルター補助剤層を通してろ過してから減圧濃縮すると14 gのN-[2-(4-アミノ-2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミドを得た。

30

## 【0378】

## パートE

三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1 Mの71.4 mL)を、ジクロロメタン(50 mL)中、パートDの物質の冷却(氷浴)混合物にゆっくりと加えた。反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌した。さらに三臭化ホウ素(0.5当量)を加え、反応混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、塩酸(6 Mの50 mL)を加え、50 で2時間加熱し、減圧濃縮した。残渣をメタノール中アンモニア(7 Mの約40 mL)の溶液と組合わせてから再度濃縮した。この手法を3回繰り返した。最終濃縮の残渣を、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0~5%のメタノールの勾配で10分の傾斜で20分間の保持、次いで1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中6~10%のメタノールの勾配で10分の傾斜で20分間の保持、最後に1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中11~20%のメタノールの勾配で10分の傾斜で20分間の保持で溶出するCOMBIFLASHシステム)により精製して2.4 gの褐色固体を得た。この物質の少量部分を、少量のメタノールを含有する熱アセトニトリルに溶解し、冷却してから、ろ過により単離した。

40

50

この方法を3度実施した。最終単離後、物質をエーテルでリンスし、オープン内で減圧乾燥すると75 mgのN-[2-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミドを得た、m.p. 239-242。C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値：%C, 46.42；%H, 4.79；%N, 24.98；実測値：%C, 46.35；%H, 4.70；%N, 24.70。

【0379】

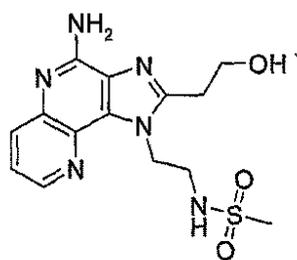
実施例147

N-{2-[4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}メタンスルホンアミド

10

【0380】

【化93】



20

パートA

実施例146のパートAの一般法を用いて、t-ブチルN-{2-[(3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]エチル}カルバメート(17.0 g、56.1 mmol)を、塩化3-メトキシプロピオン(7.5 g、61.7 mmol)と反応させて9.0 gの粗製生成物を得た。LCMSによる分析は、この粗製生成物が、t-ブチルN-{2-[2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}カルバメートおよび1-(2-アミノエチル)-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジンの約1:1混合物であることを示した。

【0381】

30

パートB

トリエチルアミン(13.8 mL)を、パートAの混合物およびジクロロメタン(70 mL)に加えた。生じた溶液を、氷浴中で冷却した。ジ-t-ブチルジカーボネート(8.6 g)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌してからメタノールでクエンチした。層を分離して有機層を炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITEフィルター補助剤層を通してろ過してから、減圧濃縮すると11 gのt-ブチルN-{2-[2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}カルバメートを黄褐色固体として得た。

【0382】

パートC

40

3-クロロペルオキシ安息香酸(77%の13.2 g)を、ジクロロメタン(50 mL)中、パートBの物質の溶液(11 g、29.6 mmol)に一度に加えた。反応混合物を、周囲温度で1.5時間攪拌してから、ジクロロメタンで希釈し、水酸化アンモニウム水(250 mLの水、25 mLの濃水酸化アンモニウム)で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(100 mL)に溶解した。濃水酸化アンモニア(70 mL)を加え、懸濁液が形成されるまで反応混合物を攪拌した。塩化パラ-トルエンスルホン(6.2 g、32.5 mmol)を一度に加えた。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌してから、重炭酸ナトリウム水で希釈し、ジクロロメタン(x3)で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、CELITEフィルター補助剤層を通してろ過してから減圧濃縮した。分取HPLC(1

50

%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0～5%のメタノールの勾配で6分間かけて溶出してから、5%メタノールで保持するCOMBIFLASHシステム)により精製すると3.5gのt-ブチルN-{2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}カルバメートを橙色固体として得た。

## 【0383】

## パートD

ジオキサン中の塩酸溶液(4Mの58mL)を、少量のジクロロメタン/メタノール中、t-ブチルN-{2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}カルバメート(3g)の溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌してから減圧濃縮して3.7gの粗製の塩酸1-(2-アミノエチル)-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを得た。

10

## 【0384】

## パートE

実施例146のパートDの一般法を用いて、パートDの物質の一部(1.1g)を、塩化メタンスルホニル(322μL)と反応させて1.0gのN-{2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}メタンスルホンアミドを赤色固体として得た。

20

## 【0385】

## パートF

三臭化ホウ素溶液(ジクロロメタン中1Mの7mL)を、ジクロロメタン(25mL)中、パートEの物質の冷却(氷浴)混合物にゆっくりと加えた。反応混合物を、周囲温度で一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、塩酸(6Mの50mL)を加え、50で2時間加熱し、減圧濃縮した。残渣をメタノール中アンモニア(7Mの約30mL)の溶液と組合わせてから再度濃縮した。この手法を3回繰り返した。最終濃縮の残渣を、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で溶出するCOMBIFLASHシステム)により精製した。残渣を熱アセトニトリルに溶解し、冷却し、アセトニトリルをデカント除去した。この方法を3度実施した。物質をろ過により単離し、エーテルでリンスし、オープン内で減圧乾燥すると950mgのN-{2-[4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]エチル}メタンスルホンアミドを得た、m.p. 136-138。C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値:%C, 47.99; %H, 5.18; %N, 23.98; 実測値:%C, 47.69; %H, 5.36; %N, 23.77。

30

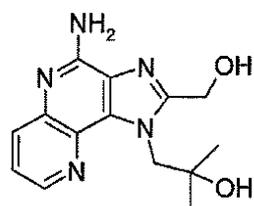
## 【0386】

## 実施例148

1-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

## 【0387】

## 【化94】



## パートA

窒素雰囲気下、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(25.5g、0.28mmol)を、ジクロロメタン(1L)中、4-クロロ-3-ニトロ[1,5]ナフチリ

50

ジンの溶液に30分間かけて加えた。発熱を制御し、27以下で反応温度を維持するために、水浴が使用された。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。生じた沈殿物(収穫物1)をろ過により単離した。ろ液を減圧濃縮して収穫物2を得た。2つの収穫物を別々に、脱イオン水で2時間スラリーにしてからろ過により単離した。収穫物1:黄色固体として40.53gの2-メチル-2-[(3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール。収穫物2:黄褐色固体。収穫物2をジクロロメタンに溶解し、アルミナカラム上に装填した。

## 【0388】

## パートB

Parrr容器に、2-メチル-1-[(3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール(44.12g、0.17mol)、5% Pt/C(4.4g)およびイソプロピルアルコール(890mL)を充填した。水素取込みが終了するまで、該容器を水素圧(35psi、 $2.4 \times 10^5$  Pa)下に置いた。反応混合物を、フィルター補助剤を通してろ過した。フィルターケーキをさらにイソプロピルアルコールでリンスした。ろ液を減圧濃縮して1-[(3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オールを粘稠性油として得た。

10

## 【0389】

## パートC

窒素雰囲気下、塩化アセトキシアセチル(19.1g、0.156mol)を、ピリジン(300mL)中、1-[(3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール(28.95g、0.125mol)の混合物に12分間かけて加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌してから、4時間還流した。反応混合物を周囲温度に一晩冷却してから高度真空下で濃縮した。残渣を、5%炭酸カリウム(200mL)に溶解してから、ジクロロメタン(200mL)で抽出した。抽出液をろ過して幾らかの不溶性物質を除去し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(150mL)に溶解し、短いアルミナカラムを通して溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、風乾すると31.9gの1-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールを得た。

20

## 【0390】

## パートD

ジクロロメタン(300mL)中、1-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(29.94g、83mmol)の溶液を含有するフラスコを、アルミニウム фольで覆った。3-クロロペルオキシ安息香酸(50%の28.65g)を、50分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を、さらに40分間攪拌してから、5%炭酸カリウム水で希釈し、攪拌した。有機層を分離し、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮すると黄色ペーストを得た。この物質をエーテル(100mL)と合わせて一晩攪拌した。生じた固体をろ過により単離すると11.84gの1-(2-エトキシメチル-5-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールを得た。炭酸カリウム水層を部分的に濃縮し、さらに炭酸カリウムで飽和してからジクロロメタンで抽出した。抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮すると15.23gの暗色油を得た。この油をエーテル(100mL)と合わせて一晩攪拌した。生じた固体をろ過により単離すると、11.51gの1-(2-エトキシメチル-5-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールを得た。

40

## 【0391】

## パートE

濃水酸化アンモニウム(241mL)を、ジクロロメタン(300mL)中、1-(2-エトキシメチル-5-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン

50

- 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (23.35 g、74 mmol) の溶液に加えた。ジクロロメタン (50 mL) 中、塩化パラ - トルエンスルホニル (15.52 g、81 mmol) を、急速攪拌しながら25分間かけて加えた。反応混合物を一晩攪拌した。濃水酸化アンモニウム (25 mL) およびジクロロメタン (10 mL) 中、塩化パラ - トルエンスルホニル (2 g) の溶液を加え、反応混合物を5時間攪拌した。有機相を分離し、水 (300 mL) 中、炭酸カリウム (16 g) の溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮30.17 g粗製物を得た。この物質をアセトニトリルと合わせて、攪拌し、加熱還流してから、攪拌しながら周囲温度に冷却した。生じた固体をろ過により単離してから、真空下75 で乾燥して14.4 gの固体を得た。この物質を、酢酸エチル (17.5 mL/g) から再結晶し、ろ過により単離してから減圧下75

10

で22時間乾燥すると12.29 gの1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを灰白色固体として得た、mp 157 - 159。C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：% C, 60.94；% H, 6.71；% N, 22.21；実測値：% C, 61.06；% H, 6.67；% N, 22.37。

【0392】

パートF

ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液 (1 Mの11.8 mL) を、ジクロロメタン (30 mL) 中、1 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール臭化水素塩 (1.24 g、3.93 mmol) の冷却 (0 ) 懸濁液に加えた。反応混合物を、攪拌しながら16時間周囲温度にした。メタノール (15 mL) および塩酸 (6 Nの10 mL) を加え、反応混合物を2.5時間加熱還流した。反応混合物を水酸化ナトリウムで塩基性にし、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。抽出液を合わせて、水とブラインとで連続洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮すると白色固体を得た。この物質を酢酸エチルから結晶化してから、減圧下95 で16時間乾燥すると1 - (4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを白色粉末として得た、m.p. 235 - 237。C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：% C, 58.52；% H, 5.96；% N, 24.37；実測値：% C, 58.40；% H, 5.82；% N, 24.45。

20

30

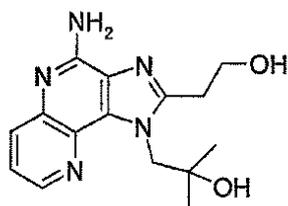
【0393】

実施例149

1 - [4 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル)] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【0394】

【化95】



40

パートA

トリエチルオルトホルメート (10 mL、60.1 mmol) および2, 2 - ジメチル - [1, 3] - ジオキサン - 4, 6 - ジオン (40.9 g、0.23 mol) (メルドラム (Mel drum) 酸) の混合物を、92 で90分間加熱してから、1時間に亘り70 に冷却した。3 - アミノ - 5 - プロモピリジン (40.9 g、0.20 mol) を10分かけてゆっくりと添加し、60 と70 との間で反応温度を維持しながらエタノー

50

ルでリンスした。次いで反応液を、さらに20分加熱し、室温に冷却した。反応混合物をろ過し、エタノール(150 mL)で洗浄して黄褐色固体を得た。この固体を2時間減圧乾燥すると59.14 gの5 - { [(5 - プロモピリジン - 3 - イル) イミノ] メチル } - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオンを淡黄色結晶性固体として得た、mp 200 - 202。

## 【0395】

## パートB

5 - { [(5 - プロモピリジン - 3 - イル) イミノ] メチル } - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン(59 g、0.18 mol)を、235 - 238 で5分かけてDOWTHERM A熱伝導液(2000 mL)にゆっくりと加えた。添加後、反応液をさらに5分間維持してから、40 に冷却した。形成された褐色沈殿物をろ過し、ヘキサン類(150 mL)で洗浄した。褐色固体をエタノール/水混液(90:10、1500 mL)で懸濁し、30分間加熱沸騰させ、ろ過により単離し、エタノール(200 mL)で洗浄すると30.8 gの7 - プロモ[1, 5]ナフチリジン - 4 - オールを暗褐色粉末として得た。

10

## 【0396】

## パートC

7 - プロモ[1, 5]ナフチリジン - 4 - オール(33 g、0.147 mol)および発煙硝酸(350 mL)の混合物を、3時間加熱(反応容器の内温が90 )還流した。反応混合物を50 に冷却し、1 Lの氷に注ぎ、50%水酸化ナトリウム水の溶液でpH 2~3に中和した。生じた沈殿物をろ過し、水洗し、3日間減圧乾燥すると25.1 gの7 - プロモ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジン - 4 - オールを黄色結晶性固体として得た。

20

## 【0397】

## パートD

オキシ塩化リン(16.76 g、10.19 mL、109.3 mmol)を、N, N - ジメチルホルムアミド(250 mL)(DMF)中、周囲温度で7 - プロモ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジン - 4 - オール(21.09 g、78.1 mmol)の懸濁液にゆっくりと滴下しながら加えた。次いで反応混合物を、攪拌しながら氷水(400 mL)に加えた。形成された固体沈殿物を、減圧ろ過により単離し、水洗した。この物質を周囲温度で高度真空下で一晩乾燥すると20.79 gの7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジンを黄褐色固体として得た。

30

## 【0398】

## パートE

トリエチルアミン(35.95 mL、257.9 mmol)を、ジクロロメタン(500 mL)中、7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジン(49.6 g、172 mmol)の懸濁液に加えた。1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(16.86 g、189 mmol)を滴下しながら加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌してから減圧濃縮した。残渣を水で粉碎し、1時間攪拌した。沈殿した固体をろ過により単離し、水洗し、乾燥した。この物質をジエチルエーテル(400 mL)に懸濁させ、音波処理し、ろ過により単離し、次いでオープン中40 で16時間減圧乾燥すると、58.1 gの1 - [(7 - プロモ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを黄色固体として得た、mp 189 - 190。

40

## 【0399】

## パートF

Parrr容器に、アセトニトリル(800 mL)およびメタノール(400 mL)中、5% Pt/C(5.8 g)および1 - [(7 - プロモ - 3 - ニトロ[1, 5]ナフチリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(58.00 g)を充填した。該容器を水素圧(30 psi、 $2.1 \times 10^5$  Pa)下に8時間置いた。反応混合物を

50

、CELITEフィルター補助剤層を通してろ過した。ろ液を減圧濃縮して52.70gの1-[ (3-アミノ-7-プロモ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オールを黄色泡状物として得た。

## 【0400】

## パートG

塩化3-メトキシプロピオニル(24.90g、203mmol)を、1-[ (3-アミノ-7-プロモ[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール(52.70g、169mmol)、クロロホルム(100mL)、およびアセトニトリル(530mL)の混合物に5分間かけて加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。沈殿固体をろ過により単離し、アセトニトリルで十分に洗浄してから乾燥すると、60.10gの塩酸N-{7-プロモ-4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ][1,5]ナフチリジン-3-イル}-3-メトキシプロピオンアミドを褐色固体として得た、mp 206-208。

10

## 【0401】

## パートH

塩酸N-{7-プロモ-4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ][1,5]ナフチリジン-3-イル}-3-メトキシプロピオンアミド(60.00g、138mmol)、炭酸カリウム(60g)、水(300mL)、およびエタノール(900mL)の混合物を16時間加熱還流してから、減圧濃縮した。沈殿固体をろ過により単離し、水とメタノールとで連続洗浄し、乾燥して褐色固体を得た。この物質をクロロホルム/メタノールの3/1混液に溶解し、活性炭で脱色すると38.5gの1-[7-プロモ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オールを白色固体として得た、mp 125。  
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：%C, 50.67；%H, 5.05；%N, 14.77；実測値：%C, 50.86；%H, 4.94；%N, 15.01。

20

## 【0402】

## パートI

3-クロロペルオキシ安息香酸(75%の34.77g、151mmol)を、ジクロロメタン(450mL)中、1-[7-プロモ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(38.2g、101mmol)の溶液に加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(200mL)で希釈し、4%炭酸ナトリウム水(2×150mL)とブライン(1×150mL)とで連続洗浄し、減圧濃縮してN-オキシド誘導体を得た。このN-オキシド誘導体をジクロロメタン(450mL)および濃水酸化アンモニウム(200mL)と合わせて、混合物を氷浴中で冷却した。塩化パラ-トルエンシルホニル(24g)を少量ずつ加えた。添加が終了後、氷浴を取外し、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(200mL)で希釈した。懸濁された固体をろ過により単離し、水洗し、乾燥すると7.60gの1-[4-アミノ-7-プロモ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オールを灰白色固体として得た、mp 210-211。  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：%C, 48.74；%H, 5.11；%N, 17.76；実測値：%C, 48.63；%H, 5.10；%N, 17.80。

30

40

## 【0403】

## パートJ

Parr容器に、アセトニトリル(150mL)およびメタノール(50mL)中、10%Pd/C(0.6g)および1-[4-アミノ-7-プロモ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(4.0g)の懸濁液を充填した。該容器を水素圧(50psi、3.4×10<sup>5</sup>Pa)下に3時間置いた。反応混合物を、1/1のクロロホルム/メタ

50

ノール (100 mL) で希釈し、CELITE フィルター補助剤層を通してろ過し、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルにより粉碎して 3.55 g の 1 - [4 - アミノ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの臭化水素酸塩を白色粉末として得た、mp 234 - 235。C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> の分析理論値：% C, 48.49；% H, 5.60；% N, 17.67；実測値：% C, 48.64；% H, 5.69；% N, 17.62。

## 【0404】

## パート K

ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液 (1 M の 22.71 mL) を、ジクロロメタン (100 mL) 中、1 - [4 - アミノ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール臭化水素酸塩 (3.00 g、7.57 mmol) の冷却 (0) 懸濁液に加えた。反応混合物を、16 時間攪拌しながら周囲温度にした。メタノール (30 mL) および塩酸 (6 N の 30 mL) を加え、反応混合物を 2.5 時間加熱還流した。反応混合物を水酸化ナトリウムで塩基性にし、層を分離した。水層をジクロロメタン (100 mL) で抽出した。抽出液を、水とブラインとで連続洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮すると淡紅色固体を得た。この物質をアセトニトリルから結晶化して 0.68 g の 1 - [4 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを得た。水層は、水とブライン洗浄液とで合わせて一晩放置した。沈殿物をろ過により単離し、水洗し、95 で 3 時間減圧乾燥すると、1.16 g の 1 - [4 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを淡紅色結晶性固体として得た、m.p. 194 - 195。C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> の分析理論値：% C, 59.79；% H, 6.36；% N, 23.24；実測値：% C, 59.51；% H, 6.59；% N, 23.34。

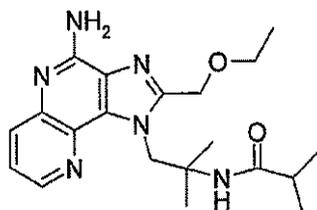
## 【0405】

## 実施例 150 ~ 155

N - [2 - (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 2 - メチルプロピオンアミドの調製

## 【0406】

## 【化96】



ジクロロメタン (20 mL) 中、1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 4 - アミン (628 mg、2.00 mmol) の冷却 (0) 溶液に、トリエチルアミン (556 μL、4.00 mmol) および塩化イソブチリル (230 μL、2.20 mmol) を連続して加えた。反応混合物を周囲温度に一晩ゆっくりと温めた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水とブラインとで連続洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してから、減圧濃縮して琥珀色泡状物を得た。この物質を熱酢酸プロピル (10 mL) に溶解してから一晩冷却した。ヘキサン類を加えて曇った溶液を、透明になるまで加熱してから結晶が形成されるまで放置した。溶媒をピペットで除いた。結晶を冷酢酸プロピル / ヘキサン類でリンスしてから、7

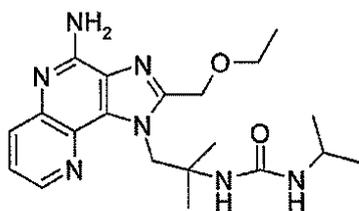
0 で高度真空下乾燥すると、464 mgのN-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]-2-メチルプロピオンアミドを灰白色結晶性固体として得た、m.p. 154.5-155.5。C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：%C, 62.48；%H, 7.34；%N, 21.86；実測値：%C, 62.14；%H, 7.62；%N, 21.71。

【0407】

1-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]-3-(1-メチルエチル)尿素の調製

【0408】

【化97】



窒素雰囲気下、イソプロピルイソシアネート(206 μL、2.10 mmol)を、ジクロロメタン(20 mL)中、1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(628 mg、2.00 mmol)の冷却(0)溶液に加えた。反応混合物を周囲温度に一晩ゆっくりと温めた。生じた沈殿物を、ろ過により単離してから、70で真空乾燥すると、669 mgの1-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]-3-(1-メチルエチル)尿素を白色粉末として得た、m.p. 172.5-173.5。C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>の分析理論値：%C, 60.13；%H, 7.32；%N, 24.54；実測値：%C, 59.88；%H, 7.55；%N, 24.51。

【0409】

ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液(1 Mの約4当量)を、ジクロロメタン(1 mL)中、式Xbの化合物(25 mg、1当量)の冷却(0)溶液を含有する管に加えた。この管を、0.5時間0に維持しながらボルテックスしてから、周囲温度で一晩振とうさせた。反応混合物を、メタノール(1 mL)および塩酸(6 Nの500 μL)で希釈し、ボルテックスしてから、溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物は、Waters Fraction Lync自動精製システムを用いる分取高性能液体クロマトグラフィ(分取HPLC)により精製した。分取HPLCフラクションを、Waters LC/TOF-MSを用いて分析し、適切なフラクションを、遠心分離で蒸発させて所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。逆相分取液体クロマトグラフィを、5~95%Bから非線形勾配溶出により実施したが、Aは、0.05%トリフルオロ酢酸/水であり、Bは、0.05%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルである。フラクションは、質量選択的トリガリングにより採取した。表4は、出発物質の構造、出発物質の参考文献、生成化合物の構造、および単離トリフルオロ酢酸塩の観測された正確な質量を示している。

【0410】

10

20

30

40

## 【化 9 8】

表 4		
実施例	R <sub>1</sub>	測定質量 (M+H)
150		288.1440
151		365.1378
152		397.2348

10

20

## 【 0 4 1 1】

## 【化 9 9】

153		287.1607
154		357.2055
155		372.2157

30

40

50

ヘプタン中の三臭化ホウ素溶液 (1 M の 400  $\mu$ L) を、ジクロロメタン (1 mL) 中、式 Xc の化合物 (約 25 mg) の冷却 (0 ) 溶液を含有する管に加えた。この管を、ボルテックスし、0.5 時間 0 に維持してから、周囲温度で一晩振とうさせた。反応混合物を、メタノール (1 mL) および塩酸 (6 N の 250  $\mu$ L) で希釈し、ボルテックスしてから、溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物は、Waters Fraction Lynx 自動精製システムを用いる分取高性能液体クロマトグラフィ (分取 HPLC) により精製した。分取 HPLC フラクシオンを、Waters LC/TOF-MS を用いて分析し、適切なフラクシオンを、遠心分離で蒸発させて所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。逆相分取液体クロマトグラフィを、5 ~ 95 % B から非線形勾配溶出により実施したが、A は、0.05 % トリフルオロ酢酸 / 水であり、B は、0.05 % トリフルオロ酢酸 / アセトニトリルである。フラクシオンは、質量選択的トリガリングにより採取した。表 5 は、出発物質の構造、出発物質の参考文献、生成化合物の構造、および単離トリフルオロ酢酸塩の観測された正確な質量を示している。

【 0 4 1 2 】

【 化 1 0 0 】

表 5

実施例	式Xcの参照	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	測定質量 (M+H)

10

【 0 4 1 3 】

【 化 1 0 1 】

156	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 206			430.2227
157	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 136			377.1985
158	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 145			362.2008
159	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 146			392.2104
160	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 183			431.2209
161	米国特許出願 公開 2004/0147543 実施例 184			431.2220

20

30

40

実施例 162 ~ 186

パート A

1 - (4 - アミノ - 7 - プロモ - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 2 g、米国特許出願公開第 2004 / 0147543 号の実施例 125 ) を、7 : 3 容量 : 容量のクロロホルム : メタノール ( 100 mL ) に溶解した。一定の分割量 ( 2 mL、1 . 0 当量 ) を試験管に添加し、溶媒を真空遠心分離により除去した。管に、下表からのボロン酸 ( 1 . 1 当量 ) を充填した。n - プロパノール ( 1 . 6 mL ) を各管に加え、該管を窒素でパージしてから、

50

内容物が十分に混合されるまで音波処理した。次いで各管に、150  $\mu$ Lのトルエン中の酢酸パラジウム (II) 溶液 (15 mLのトルエンに溶解された60 mgの酢酸パラジウム (II))、600  $\mu$ Lの2 M炭酸ナトリウム水溶液、113  $\mu$ Lの水、および53  $\mu$ Lのn-プロパノール中トリフェニルホスフィンの15 mol % 溶液を連続充填した。管を窒素でパージしてから80  $^{\circ}$ Cで一晩加熱した。

## 【0414】

反応混合物を固相抽出により精製した。塩酸 (1 N) を各反応混合物に十分に加えて pH < 5 に調整した。各反応混合物をカートリッジ (Waters Oasisのサンプル抽出カートリッジMCX6cc) 上に装填した。メタノール (5 mL) を各カートリッジに加えた。カートリッジを清浄な試験管内に入れた。カートリッジは、メタノール中1 Nアンモニアの2つの5 mL部分を連続して溶出させた。溶媒を真空遠心分離により除去した。

10

## 【0415】

## パート B

ジクロロメタン (1 mL) を各管に加え、管を音波処理して固体を溶解してから、管を氷浴中0  $^{\circ}$ Cに冷却した。ヘプタン中の三臭化ホウ素溶液 (1 Mの600  $\mu$ L) を、各管に加えた。この管をボルテックスし、0.5時間0  $^{\circ}$ Cに維持してから、周囲温度で一晩振とうさせた。溶媒を真空遠心分離により除去した。メタノール (1 mL) および塩酸 (6 Nの1 mL) を各管に加え、管をボルテックスしてから、溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を上記の実施例156~161のとおり精製した。表6は、ボロン酸、生成化合物の構造、および単離トリフルオロ酢酸塩の観測された正確な質量を示している。

20

## 【0416】

## 【化102】

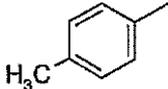
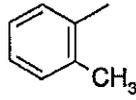
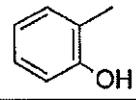
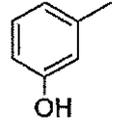
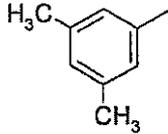
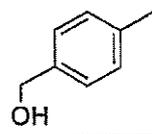
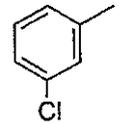
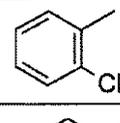
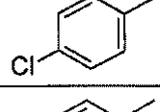
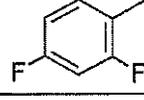
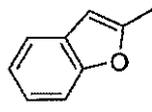
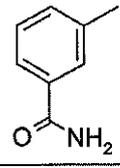
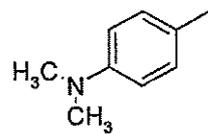
表6			
実施例	試薬	R <sub>3</sub>	測定質量 (M+H)
162	フェニルボロン酸		363.1847
163	ピリジン-3-ボロン酸		364.1779
164	3-メチルフェニルボロン酸		377.2001

30

40

## 【0417】

## 【化 1 0 3】

165	4-メチルフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		377.1979
166	o-トリルホ <sup>○</sup> ロン酸		377.1990
167	(2-ヒト <sup>○</sup> ロキシフェニル)ホ <sup>○</sup> ロン酸		379.1776
168	3-ヒト <sup>○</sup> ロキシフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		379.1755
169	3,5-ジ <sup>○</sup> メチルフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		391.2130
170	4-(ヒト <sup>○</sup> ロキシメチル)フェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		393.1935
171	3-クロロフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		397.1432
172	2-クロロフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		397.1447
173	4-クロロフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		397.1431
174	2,4-ジ <sup>○</sup> フルオロフェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		399.1642
175	ベンゾ <sup>○</sup> [b]フラン-2-ホ <sup>○</sup> ロン酸		403.1812
176	(3-アミノカルボ <sup>○</sup> ニルフェニル)ホ <sup>○</sup> ロン酸		406.1889
177	4-(N,N-ジ <sup>○</sup> メチルアミノ)フェニルホ <sup>○</sup> ロン酸		406.2255

10

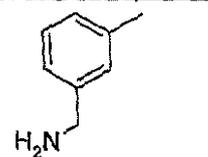
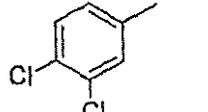
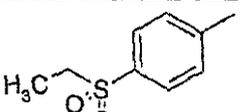
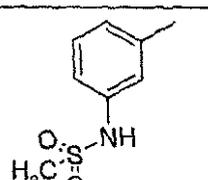
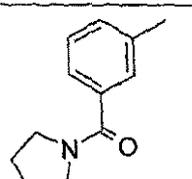
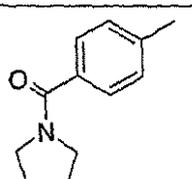
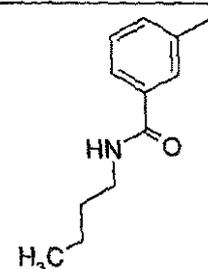
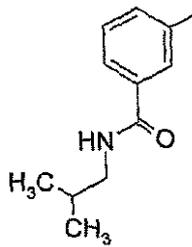
20

30

40

## 【 0 4 1 8 】

【化 1 0 4】

178	(3-アミノメチルフェニル)ホ <sup>+</sup> ロン酸ヒト <sup>+</sup> ロケロリト <sup>+</sup>		392.2108
179	3,4-ジクロロフェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		431.1061
180	4-(エチルスルホニル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		455.1771
181	3-(メチルスルホニルアミノ)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		456.1727
182	3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		460.2364
183	4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		460.2395
184	3-(ブチルアミノカルボニル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		462.2488
185	3-(イソブチルアミノカルボニル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		462.2527

10

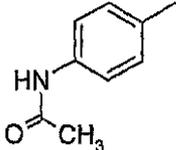
20

30

40

【 0 4 1 9 】

## 【化105】

186	4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ <sup>*</sup> オキサホ <sup>*</sup> ロラン-2-イル)アセトアニリド <sup>*</sup>		420.2022
-----	---	--	----------

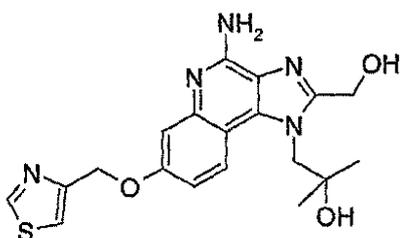
## 実施例187

1-[4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-7-(チアゾール-4イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

10

## 【0420】

## 【化106】



窒素雰囲気下、ジクロロメタン(50 mL)中、1-[4-アミノ-2-エトキシメチル-7-(チアゾール-4イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(400 mg、0.94 mmol、これは国際出願PCT/US04/28021号の実施例137に記載されているとおり調製できる)の溶液を、氷浴中0 に冷却した。ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液(1.0 Mの3.76 mL)をゆっくりと加えた。反応混合物を、周囲温度に一晩ゆっくりと温めた。反応混合物を塩酸(6 Nの20 mL)で希釈し、30分間攪拌した。層を分離して有機層を、6 N塩酸(3×20 mL)で洗浄してから廃棄した。水層を、固体炭酸カリウムの添加により塩基性にした。沈殿物をろ過により単離し、熱クロロホルムに溶解してから、分取HPLC(クロロホルム中0~10% CMAを192 mLに亘り、次いでクロロホルム中10~40% CMAを1400 mLに亘り溶出するHORIZON HPFCシステム)より精製して固体を得た。この物質をアセトニトリルから結晶化すると181 mgの1-[4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-7-(チアゾール-4イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オールを白色固体として得た、mp 260-262。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値：%C, 56.81；%H, 5.41；%N, 17.26；実測値：%C, 56.82；%H, 5.54；%N, 17.23。

20

30

## 【0421】

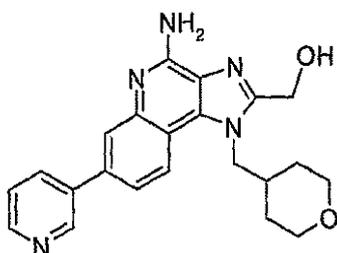
## 実施例188

[4-アミノ-7-ピリジン-3-イル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール

40

## 【0422】

## 【化107】



50

## パート A

1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタナミン HCl 塩 ( 19 g、120 mmol )、ジクロロメタン ( 626 mL )、およびトリエチルアミン ( 43.7 mL、313 mmol ) の混合物に、4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンを 0 で加えた。生成した明黄色溶液を周囲温度で 18 時間攪拌した。次いで反応液を減圧濃縮した。生じた固体を水 ( 100 mL ) 中で攪拌し、ろ過して 43 g の 7 - プロモ - 3 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) キノリン - 4 - アミンを黄色粉末として得た。

## 【 0423 】

## パート B

7 - プロモ - 3 - ニトロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) キノリン - 4 - アミン ( 20 g、55 mmol ) を、アセトニトリル ( 500 mL ) とイソプロピルアルコール ( 50 mL ) との混液に溶解し、溶液を圧力ボトルに入れた。次に白金炭素 ( 5%、2 g ) を加え、反応混合物を H<sub>2</sub> 下 48 PSI ( 3.3 × 10<sup>5</sup> Pa ) で振とうさせた。2 時間後、反応混合物を CELITE フィルター剤のパッドを通してろ過した。このパッドをアセトニトリルでリンスし、ろ液を合わせて減圧濃縮すると 7 - プロモ - N<sup>4</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) キノリン - 3, 4 - ジアミンが得られ、これを定量的収率と仮定してさらに精製することなく先に進めた。

10

## 【 0424 】

## パート C

塩化クロロアセチル ( 5.2 mL、65 mmol ) を、273 mL のジクロロメタンに溶解された 7 - プロモ - N<sup>4</sup> - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) キノリン - 3, 4 - ジアミン ( 55 mmol ) に 0 で加えた。半分の塩化クロロアセチルの添加後形成された時点の固体に、さらにジクロロメタン ( 100 mL ) を加えた。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した。黄色懸濁液を、飽和重炭酸ナトリウム水で最初にクエンチし、次いで pH が 14 に達するまで 50% 水酸化ナトリウム水を加えた。ろ過により、10 g の N - { 7 - プロモ - 4 - [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 3 - イル } - 2 - クロロアセトアミドを黄褐色固体として得た。ろ液を分液ロートに入れて層を分離した。水層をさらにジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮するとさらに N - { 7 - プロモ - 4 - [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 3 - イル } - 2 - クロロアセトアミドを黄色油として得た。この黄色油を、50 収率 ( 27.3 mmol ) と仮定してさらに精製することなく先に進めた。この油をエタノール ( 100 mL ) およびトリエチルアミン ( 7.5 mL、54 mmol ) と合わせた。生成した黄色溶液を 2 時間還流した。反応液を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧濃縮すると 7 - プロモ - 2 - ( クロロメチル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4, 5 - c ] キノリンを褐色油として得られ、これを定量的収率と仮定してさらに精製することなく用いた。

20

30

## 【 0425 】

## パート D

酢酸カリウム ( 5.3 g、55 mmol ) を、ジメチルホルムアミド ( 100 mL ) に溶解された 7 - プロモ - 2 - ( クロロメチル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4, 5 - c ] キノリン ( 27.3 mmol ) に加えた。生じた懸濁液を 90 で 1 時間攪拌した。反応液を、周囲温度に冷却し、水 ( 200 mL ) を加えた。水層をクロロホルムで抽出した。有機抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると橙色油性固体を得た。クロマトグラフィ ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 30% の 80 / 18 / 2 v / v / v CHCl<sub>3</sub> / CH<sub>3</sub>OH / 濃 NH<sub>4</sub>OH ( CMA ) / CHCl<sub>3</sub> ) により得られた物質をアセトニトリル中で攪拌し、ろ過すると 2.3 g の酢酸 [ 7 - プロモ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4, 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチルを黄褐色固体として得た。

40

## 【 0426 】

50

## パート E

3 - クロロペルオキシ安息香酸 ( 2 . 4 g、50 % 純度、7 . 0 mmol ) を、酢酸 [ 7 - ブロモ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチルおよびクロロホルム ( 27 mL ) の混合物に周囲温度で加えた。反応液を、この温度で 18 時間攪拌した。次いで飽和重炭酸ナトリウム水 ( 50 mL ) および水 ( 50 mL ) を反応液に加えて層を分離した。水層をさらにジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮すると暗色油を得た。この油をメタノール ( 27 mL ) に溶解し、この溶液に 15 M の水酸化アンモニウム ( 3 . 6 mL、54 mmol ) および塩化ベンゼンスルホニル ( 2 . 9 mL、23 mmol ) を加えた。生じた溶液を、周囲温度で 2 時間攪拌してから、15 M の水酸化アンモニウム ( 3 . 6 mL、54 mmol ) および塩化ベンゼンスルホニル ( 2 . 9 mL、23 mmol ) をさらに加えた。反応液を 18 時間攪拌した。次に反応液を減圧濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水とクロロホルムとで希釈した。ろ過して生じた懸濁液から固体が得られ、これを飽和重炭酸ナトリウム水と攪拌し、ろ過することにより 1 . 1 g の [ 4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メタノールを白色固体として得た。

10

【 0 4 2 7 】

## パート F

窒素雰囲気下、[ 4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メタノール ( 500 mg、1 . 28 mmol )、3 - ピリジルボロン酸 ( 233 mg、1 . 90 mmol )、炭酸カリウム ( 579 mg、4 . 20 mmol )、ジメトキシエタン ( 5 mL ) および水 ( 2 . 5 mL ) の混合物に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ( 18 mg、0 . 026 mmol ) を加えた。生じた懸濁液を 2 時間還流した。反応液を周囲温度に冷却した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、シリカゲルカラム上に直接置いた。クロマトグラフィ ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 40 % の CMA / CHCl<sub>3</sub> ) により得られた物質をメタノール中で攪拌し、ろ過すると 263 mg の [ 4 - アミノ - 7 - ピリジン - 3 - イル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メタノールを黄褐色結晶として得た、m . p . 260 - 262 。MS ( APC I ) m / z 500 . 3 ( M + H )<sup>+</sup> ; C<sub>22</sub> H<sub>23</sub> N<sub>5</sub> O<sub>2</sub> の分析理論値 : C , 67 . 85 ; H , 5 . 95 ; N , 17 . 98 ; 実測値 : C , 67 . 49 ; H , 5 . 87 ; N , 17 . 83 。

20

30

【 0 4 2 8 】

## 実施例 189 ~ 207

下表の化合物は、以下の一般法に従って調製された。エーテルアナログを、ジクロロメタンなどの溶媒に溶解するかまたは懸濁して、反応混合物を 0 または周囲温度で攪拌した。三臭化ホウ素 ( 2 . 5 ~ 10 当量、ジクロロメタン中 1 M 溶液 ) を、反応混合物に滴下しながら加えた。メタノールまたは水の注意深い添加によりクエンチした後、4 時間 ~ 6 日間周囲温度で反応液を攪拌し、溶媒を減圧留去した。生成物を下記と同様の方法により単離した。残渣を 2 ~ 6 M の塩酸と合わせ、50 に加熱し、1 ~ 2 時間攪拌した。生じた溶液を冷却 ( 氷浴 ) してから、2 ~ 6 M の水酸化ナトリウム水の添加により遊離塩基性 ( pH 9 ) にした。所望の物質を、ジクロロメタン、酢酸エチル、またはクロロホルムなどの有機溶媒を用いて水層から抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、ろ過し、溶媒を減圧蒸発させて粗製生成物を得た。最終化合物は、分取 HPLC ( ISCO Combiflash 分離システムまたは Analogix 精製システム ) により単離した。

40

【 0 4 2 9 】

【化108】

実施例	構造	分析データ
189		灰白色針状晶, mp 180-182 °C. C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> •2.60H <sub>2</sub> O の分析理論値 : C, 57.29; H, 6.46; N, 15.91. 実測値 : C, 57.32; H, 6.15; N, 15.73; MS (APCI) <i>m/z</i> 394 (M+H) <sup>+</sup> .
190		灰白色針状晶, mp 196-198 °C. C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S の分析理論値 : C, 59.21; H, 5.62; N, 18.01. 実測値 : C, 59.16; H, 5.84; N, 17.98; MS (APCI) <i>m/z</i> 467 (M+H) <sup>+</sup> .
191		灰白色針状晶, mp 154-157 °C. C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> •0.25H <sub>2</sub> O の分析理論値 : C, 67.44; H, 6.64; N, 18.15. 実測値 : C, 67.48; H, 6.55; N, 18.00; MS (APCI) <i>m/z</i> 459 (M+H) <sup>+</sup> .
192		灰白色針状晶, mp 182-184 °C. C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> の分析理論値 : C, 65.94; H, 6.60; N, 20.70. 実測値 : C, 65.70; H, 6.49; N, 20.39; MS (APCI) <i>m/z</i> 474 (M+H) <sup>+</sup> .
193		灰白色針状晶, mp 111-114 °C. C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> •2.0 H <sub>2</sub> O の分析理論値 : C, 57.55; H, 5.79; N, 16.78. 実測値 : C, 57.33; H, 5.57; N, 16.76 MS (APCI) <i>m/z</i> 382 (M+H) <sup>+</sup>
194		灰白色固体, mp 188-190 °C C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S•1.70H <sub>2</sub> O の分析理論値 C: 53.53, H: 5.86, N: 17.84. 実測値: C: 53.23, %H: 5.62, N: 17.81. MS (APCI) <i>m/z</i> 459 (M+H) <sup>+</sup>
195		緑色固体, mp 206-209 °C C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> •0.27H <sub>2</sub> O の分析理論値 C: 63.72, H: 6.58, N: 21.67. 実測値: C: 63.97, H: 6.26, N: 21.64. MS (APCI) <i>m/z</i> 448 (M+H) <sup>+</sup>

10

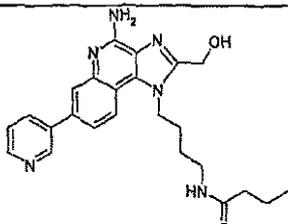
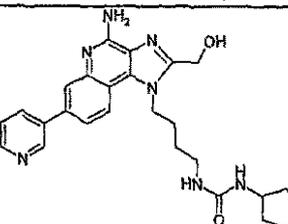
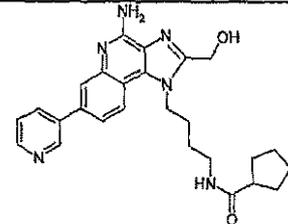
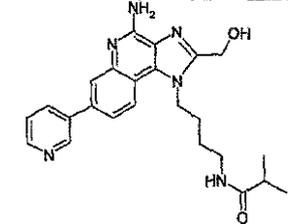
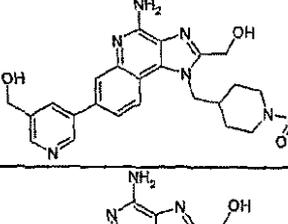
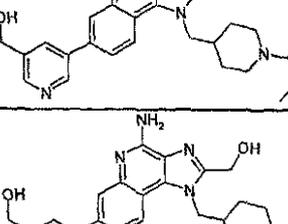
20

30

40

【0430】

【化109】

196		灰白色固体, mp 211-212 °C C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> •0.25H <sub>2</sub> O の分析理論値 C: 65.96, H: 6.57, N: 19.23 実測値: C: 65.52 H: 6.38, N: 19.38 MS (APCI) <i>m/z</i> 433 (M+H) <sup>+</sup>
197		黄色固体, mp 225-227 °C C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> •0.38H <sub>2</sub> O の分析理論値 C: 65.00, H: 6.66, N: 20.41. 実測値: C: 65.26, H: 6.53, N: 20.42. MS (APCI) <i>m/z</i> 474 (M+H) <sup>+</sup>
198		白色固体, mp 241-242 °C C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> の分析理論値 C: 68.10, H: 6.59, N: 18.33. 実測値: C: 67.85, H: 6.48, N: 18.32. MS (APCI) <i>m/z</i> 459 (M+H) <sup>+</sup>
199		白色固体, mp 225-227 °C C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> •0.38H <sub>2</sub> O の分析理論値 C: 65.61, H: 6.60, N: 19.13. 実測値: C: 65.19, H: 6.74, N: 18.96. MS (APCI) <i>m/z</i> 433 (M+H) <sup>+</sup>
200		白色固体, mp >300 °C. C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S•HBr•0.2H <sub>2</sub> O の分析理論値 : C, 49.61; H, 5.10; N, 14.46. 実測値: C, 49.26; H, 4.84; N, 14.29 MS (APCI) <i>m/z</i> 497 (M+H) <sup>+</sup>
201		黄褐色固体, mp >300 °C. C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> •HBr の分析理論値 : C, 56.94; H, 5.84; N, 14.76. 実測値: C, 56.66; H, 5.69; N, 14.63. MS (APCI) <i>m/z</i> 489 (M+H) <sup>+</sup>
202		灰白色固体, mp >300 °C. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> •HBr の分析理論値 : C, 55.14; H, 5.90; N, 16.67. 実測値: C, 54.86; H, 5.60; N, 16.64. MS (APCI) <i>m/z</i> 504 (M+H) <sup>+</sup>

10

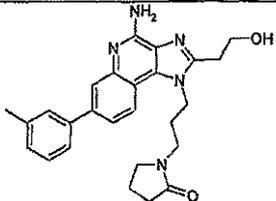
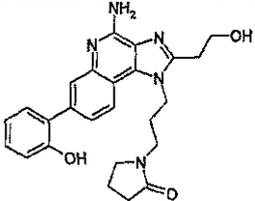
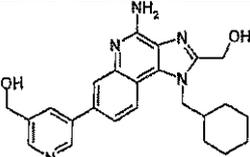
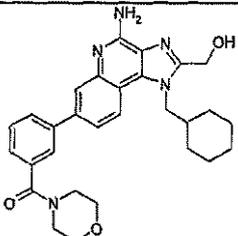
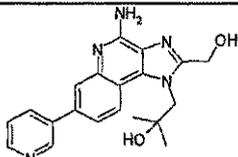
20

30

40

【0431】

## 【化 1 1 0】

203		灰白色針状晶, mp 218-221 °C C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1.25 H <sub>2</sub> Oの分析理論値 : C, 67.00; H, 6.81; N, 15.03. 実測値: C, 67.04; H, 6.78, N, 14.90. MS (APCI) <i>m/z</i> 444 (M+H) <sup>+</sup>
204		灰白色固体, mp >250 °C C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·0.75 H <sub>2</sub> Oの分析理論値 : C, 65.41; H, 6.26; N, 15.26. 実測値: C, 65.48; H, 6.40; N, 15.07. MS (APCI) <i>m/z</i> 446 (M+H) <sup>+</sup>
205		灰白色固体, mp 166-170 °C C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·0.9 H <sub>2</sub> Oの分析理論値 : C, 66.46; H, 6.69; N, 16.15. 実測値: C, 66.09; H, 6.73; N, 15.97. MS (APCI) <i>m/z</i> 418 (M + H) <sup>+</sup>
206		灰白色固体, mp 260-264 °C C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·0.6 H <sub>2</sub> O·1.0 HClの分析理論値 : C, 63.69; H, 6.49; N, 12.81. 実測値: C, 63.37; H, 6.23; N, 12.62. MS (APCI) <i>m/z</i> 500 (M + H) <sup>+</sup>
207		灰白色針状晶, mp 141-143 °C C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1.00 CH <sub>4</sub> O·1.0 H <sub>2</sub> Oの分析理論値: C, 61.15 H, 6.35 N, 16.98. 実測値: C, 61.15 H, 6.06 N, 17.34. MS (APCI) <i>m/z</i> 364 (M + H) <sup>+</sup>

## 実施例 208 ~ 318

## パート A

クロロホルム (1 mL) 中、1 - (4 - アミノブチル) - 2 - エトキシメチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン (43 mg、0.10 mmol、1 当量、米国特許出願公開第 2004/0147543 号、実施例 372) およびトリエチルアミン (5 当量) を、下表からの試薬 (1.1 当量) を含有する管に加えた。反応混合物を一晩ボルテックスしてから、以下の方法に従って固体支持液体 - 液体抽出により精製した。反応混合物を、1 N 水酸化ナトリウム (600 μL) で約 20 分間平衡化させた珪藻土上に装填した。10 分後、クロロホルム (300 μL) を加えて、珪藻土から生成物を採取プレートのウェルに溶出させた。さらに 10 分後、この方法をさらにクロロホルム (500 μL) を用いて繰り返した。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。

## 【0432】

## パート B

パート A の物質を、ジクロロメタン (600 μL) に溶解し、溶液 0 に冷却した。三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M の 400 μL) を加え、反応混合物をボルテックスし、15 分間冷却してから、周囲温度で一晩ボルテックスした。溶媒を真空遠心分離により除去した。メタノール (300 μL) および 6 N 塩酸 (300 μL) を加え、反応混合物を 10 分間ボルテックスした。溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を、上記の実施例 156 ~ 161 のとおり精製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示して

10

20

30

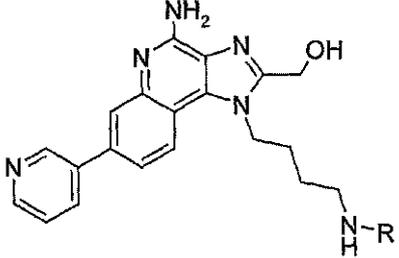
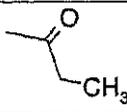
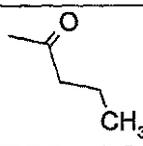
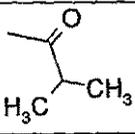
40

50

いる。

【 0 4 3 3 】

【 化 1 1 1 】

			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
208	なし		363.1964
209	塩化プロピオン		419.2168
210	塩化シクロプロピル		431.2213
211	塩化ブチル		433.2345
212	塩化イソブチル		433.2346

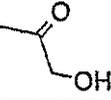
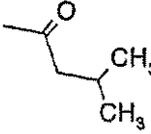
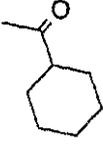
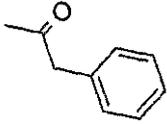
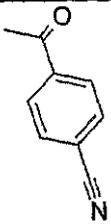
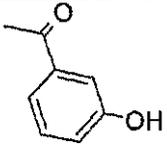
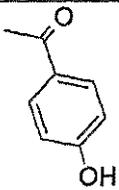
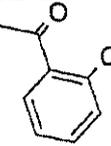
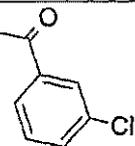
10

20

30

【 0 4 3 4 】

## 【化 1 1 2】

213	塩化メキシアセチル		421.1982
214	塩化シクロブタンカルボニル		445.2338
215	塩化イソバレル		447.2536
216	塩化シクロヘキサンカルボニル		473.2679
217	塩化フェニルアセチル		481.2368
218	4-シアノベンゾイルクロリド		492.2143
219	3-メキシアセチル		483.2121
220	p-アセチルクロリド		483.2115
221	2-クロロベンゾイルクロリド		501.1813
222	3-クロロベンゾイルクロリド		501.1812

10

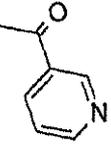
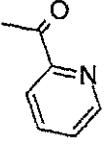
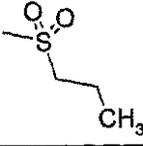
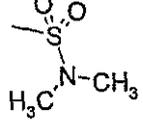
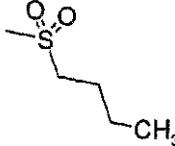
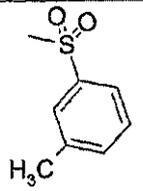
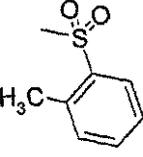
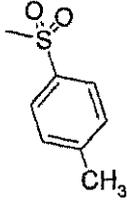
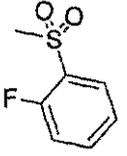
20

30

40

## 【 0 4 3 5 】

## 【化 1 1 3】

223	塩化ニコチノイル塩酸塩		468.2122
224	塩化ピコリノイル塩酸塩		468.2124
225	1-プロパンスルホニルクロリド*		469.2039
226	塩化ジメチルスルファモイル		470.1961
227	1-ブタンズルホニルクロリド*		483.2160
228	3-メチルベンゼンスルホニルクロリド*		517.2044
229	o-トルエンスルホニルクロリド*		517.2071
300	p-トルエンスルホニルクロリド*		517.2020
301	2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド*		521.1786

10

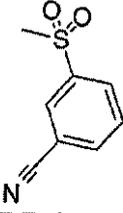
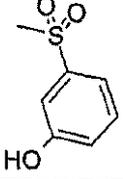
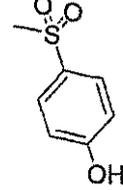
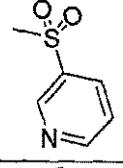
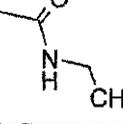
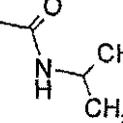
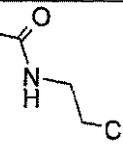
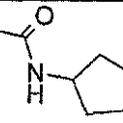
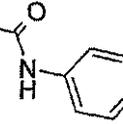
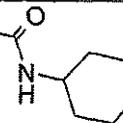
20

30

40

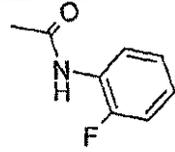
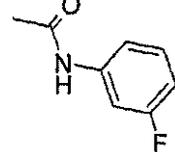
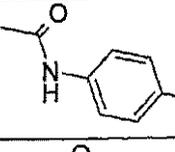
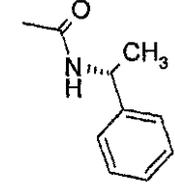
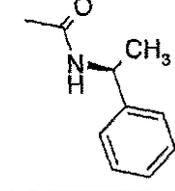
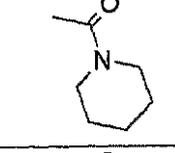
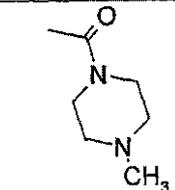
## 【 0 4 3 6 】

## 【化 1 1 4】

302	3-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		528.1805	
303	3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		519.1829	10
304	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		519.1799	
305	3-ピリジン-2-イルベンゼンスルホニルクロリド* 塩酸塩		504.1852	20
306	エチルイソシアネート		434.2307	
307	イソプロピルイソシアネート		448.2498	
308	n-ブチルイソシアネート		448.2448	30
309	シクロペンチルイソシアネート		474.2629	
310	フェニルイソシアネート		482.2338	40
311	シクロヘキシルイソシアネート		488.2759	

## 【 0 4 3 7 】

## 【化 1 1 5】

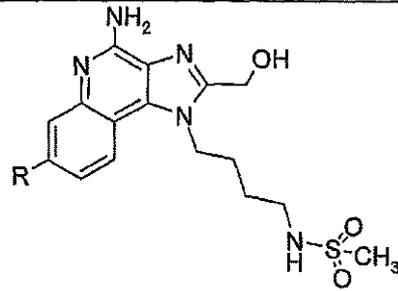
312	2-フルオロフェニルイソシアネート		500.2209
313	3-フルオロフェニルイソシアネート		500.2206
314	4-フルオロフェニルイソシアネート		500.2209
315	(R)-(+)-アルファ- メチルベンジルイソシアネート		510.2580
316	(S)-(-)-アルファ- メチルベンジルイソシアネート		510.2588
317	1-ピペリジンカルボニルクロリド*		474.2606
318	4-メチル-1-ピペラジン カルボニルクロリド*		489.2725

## 実施例 319 ~ 345

下表の化合物は、1-(4-アミノ-7-ブロモ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール<sup>®</sup>の代わりに、N-{4-[4-アミノ-7-ブロモ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]ブチル}メタンスルホンアミド(米国特許出願公開第2004/0147543号、実施例612)を用いて実施例162~186の一般法に従って調製し、精製した。固相抽出による精製前に、実施例345に関する反応混合物を、水(500 $\mu$ L)、氷酢酸(500 $\mu$ L)、およびテトラヒドロフラン(500 $\mu$ L)と組合わせてから、60 $^{\circ}$ Cで2時間加熱した。下表は、ポロン酸、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

## 【0438】

## 【化 1 1 6】



実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
319	フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		440.1745
320	ピリジン-3-ホ <sup>+</sup> ロン酸		441.1745
321	ピリジン-4-ホ <sup>+</sup> ロン酸		441.1679
322	チオフェン-3-ホ <sup>+</sup> ロン酸		446.1307
323	2-フルオロフェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		458.1668
324	3-フルオロフェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		458.1671
325	4-フルオロフェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		458.1674
326	4-シアノフェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		465.1684
327	3-(ヒト <sup>+</sup> ロキシメチル)フェニルホ <sup>+</sup> ロン酸		470.1882

## 【 0 4 3 9 】

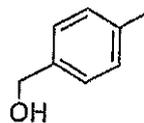
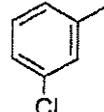
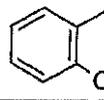
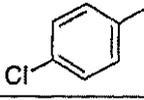
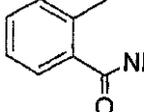
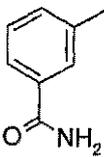
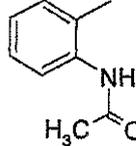
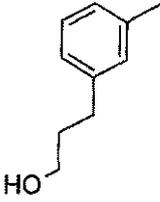
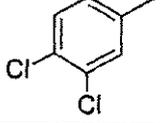
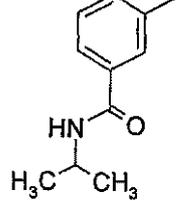
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】

328	4-(ヒト°ロキシメチル)フェニルホ°ロン酸		470.1909
329	3-クロロフェニルホ°ロン酸		474.1408
330	2-クロロフェニルホ°ロン酸		474.1366
331	4-クロロフェニルホ°ロン酸		474.1384
332	(2-アミノカルホ°ニルフェニル)ホ°ロン酸		483.1796
333	(3-アミノカルホ°ニルフェニル)ホ°ロン酸		483.1812
334	(2-アセチルアミノフェニル)ホ°ロン酸		497.1938
335	[3-(3-ヒト°ロキシプロピル)フェニル]ホ°ロン酸		498.2136
336	3,4-ジ°クロロフェニルホ°ロン酸		508.0989
337	3-(N-イソプロピルアミノカルホ°ニル)フェニルホ°ロン酸		525.2331

10

20

30

40

## 【 0 4 4 0 】

## 【化 1 1 8】

338	3-( <i>N</i> - プロピルアミノカルボニル)フェニルホン酸		525.2284
339	3-(メチルスルホニルアミノ)フェニルホン酸		533.1659
340	3-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニルホン酸		537.2320
341	4-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニルホン酸		537.2271
342	3- (イソブチルアミノカルボニル)フェニルホン酸		539.2418
343	4- (イソブチルアミノカルボニル)フェニルホン酸		539.2429
344	3-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニルホン酸		551.2483
345	5-tert-ブチルシチルニルオキシ メチル)ピリジン-3-ホン酸		471.1819

## 実施例 346 ~ 362

下表の化合物を、以下の方法に従って調製した。ジクロロメタン(1 mL)中、対応するエーテルアナログ(エトキシメチルまたはメトキシエチル)の溶液を含有する試験管を、氷浴中0 に冷却した。三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1 Mの4当量)を加えた。こ

10

20

30

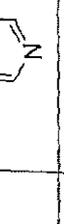
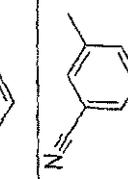
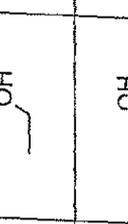
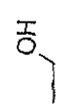
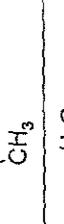
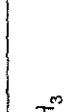
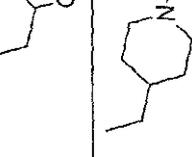
40

50

の試験管をボルテックスし、0 で0.5時間維持してから周囲温度で9時間攪拌した。メタノール(1 mL)および6 N塩酸(500  $\mu$ L)を加え、管を5分間ボルテックスした。溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を、上記の実施例156~161のとおり精製した。下表は、出発物質のエーテルに関する参考文献、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

【0441】

【化119】

実施例	エーテルの出発物質に関する参照	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	測定質量 (M+H)
346	実施例 102				347.1904
347	実施例 111				372.1819
348	実施例 201				440.1755
349	実施例 113				348.1810
350	実施例 194				458.2540
351	実施例 139				470.1832

10

20

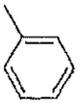
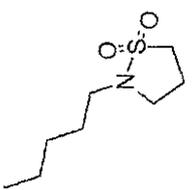
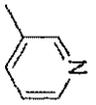
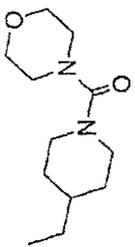
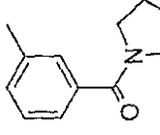
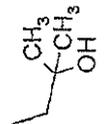
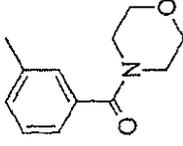
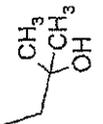
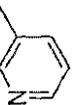
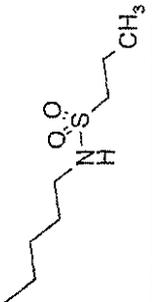
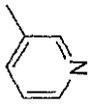
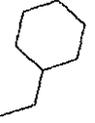
30

40

50

【0442】

【化 1 2 0】

466.1897				実施例 152	352
502.2554				実施例 180	353
460.2326				実施例 129	354
476.2285				実施例 130	355
469.2024				実施例 376	356
388.2130				実施例 438	357

10

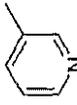
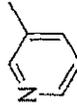
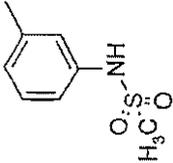
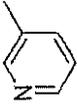
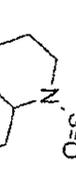
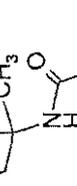
20

30

40

【 0 4 4 3 】

## 【化 1 2 1】

467.1852					
366.1574					
433.2374					
482.1815					
476.2383					
実施例 492					
実施例 488					
実施例 422					
実施例 480					
*					
358					
359					
360					
361					
362					

10

20

30

40

\* 特に例示はしないが、化合物は、開示された合成法を用いて容易に調製される。全ての引例は、米国特許出願公開第 2004/0147543 号にある。

## 【0444】

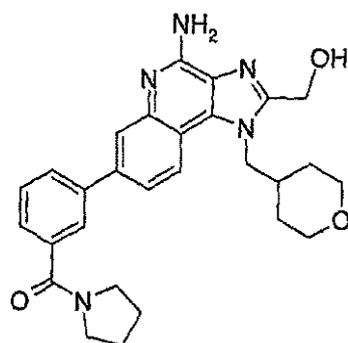
## 実施例 363

[4-アミノ-7-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール

50

【 0 4 4 5 】

【 化 1 2 2 】



10

窒素雰囲気下、[4-アミノ-7-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール(400 mg、1.00 mmol)、3-ピロリジンカルボニルフェニルボロン酸(328 mg、1.50 mmol)、炭酸カリウム(455 mg、3.30 mmol)、ジメトキシエタン(4 mL)、および水(2 mL)の混合物に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14 mg、0.02 mmol)を加えた。生じた懸濁液を18時間還流した。反応液を周囲温度に冷却した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ(SiO<sub>2</sub>、0~40%のCMA/CHCl<sub>3</sub>)により得られた物質をアセトニトリル中で攪拌し、ろ過すると100 mgの[4-アミノ-7-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノールを白色粉末として得た、m.p. 281-284。MS(APCI)m/z 486.3 (M+H)<sup>+</sup>; C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の分析理論値：C, 69.26; H, 6.43; N, 14.42; 実測値：C, 68.99; H, 6.16; N, 14.46。

20

【 0 4 4 6 】

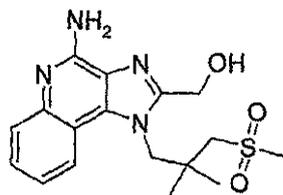
実施例 3 6 4

{4-アミノ-1-[2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル}メタノール

30

【 0 4 4 7 】

【 化 1 2 3 】



40

ジクロロメタン(5 mL)中、1-[2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピル]-2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.4 g、1.02 mmol)に、三臭化ホウ素(5.1 mL、ジクロロメタン中1 M溶液)を加えた。添加の際に発熱が見られ、この混合物は淡紫色に変わった。周囲温度で20時間攪拌後、残りの出発物質は、三臭化ホウ素(2.5 mL、ジクロロメタン中1 M溶液)の添加により消費させた。反応液を、塩酸水(1 N、20 mL)でクエンチして均質な混合物を得た。層を分離し、水層をジクロロメタン(20 mL)で洗浄した。水層のpHを、水酸化ナトリウム水(50%)の添加により12に調整し、その時点で溶液から固体が析出した。固体を18時間攪拌し、ろ過により採取し、水で洗浄した。粗製物を、シリカゲルクロマトグラフィ(CMAで溶出)により精製して白色粉末を得た。この粉

50

末をメタノール (20 mL) で粉砕した。生じた固体をろ過により単離し、メタノールで洗淨し、65 で4時間乾燥すると、150 mg の { 4 - アミノ - 1 - [ 2 , 2 - ジメチル - 3 - (メチルスルホニル) プロピル ] - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル } メタノールを白色粉末として得た、mp 230 - 232 。 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S の分析理論値 : % C , 56.33 ; % H , 6.12 ; % N , 15.46 ; 実測値 : % C , 56.33 ; % H , 6.31 ; % N , 15.27 。

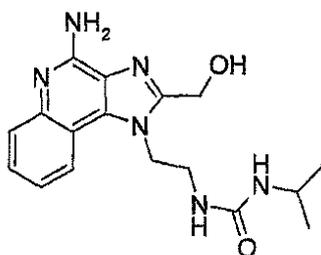
【0448】

実施例 365

N - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エチル } - N' - イソプロピル尿素

【0449】

【化124】



ジクロロメタン (50 mL) 中、N - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エチル } - N' - イソプロピル尿素 (400 mg、1.1 mmol) をセブタムで密封し、窒素ガスでパージした。この溶液を、氷 / 水浴中で冷却し、ジクロロメタン (2.2 mL) 中の三臭化ホウ素の 1.0 M 溶液を、シリンジを介して加えた。生じた混合物を、周囲温度に温めながら 2 時間攪拌した。この混合物を、氷 / 水浴中で 0 に冷却しなおして、2 回目の三臭化ホウ素 (1.0 M、5.5 mL) を加えた。反応液を、周囲温度に温めながら 18 時間攪拌した。塩酸水 (6 N、10 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。層を分離し、水性フラクションを、pH が 1.4 に達するまで固体水酸化ナトリウムをゆっくりと添加することにより中和した。微細沈殿物が形成された。水性混合物をクロロホルム (2 x 50 mL) で抽出してろ過した。生じた固体 (フィルターケーキ) を、有機抽出液と、メタノール (50 mL) と、シリカゲル (5 g) とで合わせた。混合物を減圧濃縮した。シリカに吸収された粗製生成物を、HORIZON HPFC システム (シリカカートリッジ、クロロホルム中 0 ~ 35 % CMA により 2.6 L 超で溶出) を用いるクロマトグラフィにより精製し、次いでアセトニトリルから再結晶して 170 mg の N - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エチル } - N' - イソプロピル尿素を灰白色固体として得た。mp > 240 。

【0450】

【化124A】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.53 (br s, 2H), 5.99 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 343 (M + H)<sup>+</sup> ;

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> の分析理論値 : % C , 59.63 ; % H , 6.48 ; % N , 24.54 ; 実測値 : % C , 59.64 ; % H , 6.59 ; % N , 24.58 。

【0451】

実施例 366

10

20

30

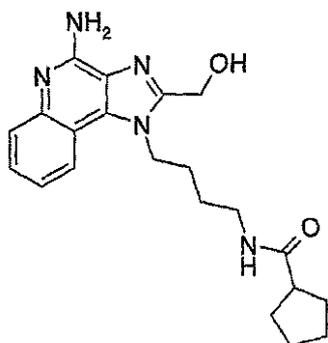
40

50

N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ]  
キノリン - 1 - イル ] ブチル } シクロペンタンカルボキサミド

【 0 4 5 2 】

【 化 1 2 5 】



10

三臭化ホウ素 ( 2 . 5 当量、 1 4 . 6 m L のジクロロメタン中 1 M 溶液 ) を、ジクロロメタン ( 2 5 m L ) 中、 N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) ブチル } シクロペンタンカルボキサミド ( 2 . 4 g、 5 . 8 m m o l ) の冷却 ( 氷浴 ) 懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度にゆっくりと温めてから 1 日間攪拌した。さらに三臭化ホウ素 ( 5 当量、 2 9 m m o l、 2 9 m L ) を加え、出発物質が消費されるまで反応液を周囲温度で攪拌した。反応液を、メタノール ( 1 0 0 m L ) で徐々にクエンチしてから、減圧濃縮した。残渣を、 6 M の塩酸 ( 1 0 0 m L ) と組合わせて、 5 0 に加熱し、 2 時間攪拌した。生じた溶液を冷却 ( 氷浴 ) してから、 6 M の水酸化ナトリウム水の添加より遊離塩基性 ( p H 9 ) にした。褐色ガム質固体が塩基性水溶液中に形成された。水性液体を、固体からデカントし、アセトニトリル ( 3 0 m L ) を加えた。白色沈殿物が形成され、ろ過により単離した。次に白色沈殿物を、熱アセトニトリルにより粉碎し、冷却し、ろ過により単離し、エーテルで洗浄し、真空乾燥すると N - { 4 - [ 4 - アミノ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] ブチル } シクロペンタンカルボキサミド ( 0 . 4 8 g ) を微細白色固体として得た、 m p 1 8 3 - 1 8 6 ; M S ( E S I ) m / z 3 8 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ; C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> の分析理論値 : C , 6 5 . 3 5 ; H , 7 . 1 8 ; N , 1 8 . 1 4 ; 実測値 : C , 6 5 . 0 6 ; H , 6 . 9 0 ; N , 1 8 . 1 3 。

20

30

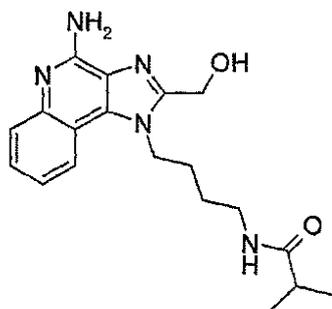
【 0 4 5 3 】

実施例 3 6 7

N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) ブチル ] イソブチルアミド

【 0 4 5 4 】

【 化 1 2 6 】



40

三臭化ホウ素 ( 2 . 5 当量、 1 5 . 6 m L のジクロロメタン中 1 M 溶液 ) を、ジクロロメタン ( 2 5 m L ) 中、 N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) ブチル ] イソブチルアミド ( 2 . 4 g、 6 . 2 m m o l ) の冷却 ( 氷浴 ) 懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度にゆっく

50

りと温めてから1日間攪拌した。さらに三臭化ホウ素(5当量、31mmol、31mL)を、混合物に加えた。反応液を、メタノール(100mL)で徐々にクエンチしてから、減圧濃縮した。残渣を、6Mの塩酸(100mL)と組合わせて、50に加熱し、2時間攪拌した。生じた溶液を冷却(氷浴)してから、6Mの水酸化ナトリウムの添加より遊離塩基性(pH9)にした。褐色ガム質固体が塩基性水溶液中に形成された。生成した固体を、ジクロロメタン(6×50mL)で抽出した。抽出液を合わせて、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。この物質を、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中0~20%メタノールの勾配で溶出する、Analogix Separation System、Biota<sub>g</sub>e Si 40+Mカラム)により精製して淡褐色固体を得た。固体を、熱アセトニトリルにより粉碎し、冷却し、ろ過により単離し、エーテルで洗浄し、真空乾燥するとN-[4-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]イソブチルアミド(0.049g)を白色固体として得た、mp 222-224; MS(ESI)m/z 356(M+H)<sup>+</sup>; C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>・0.25HBr・0.10H<sub>2</sub>Oの分析理論値: C, 60.46; H, 6.80; N, 18.55; 実測値: C, 60.26; H, 6.64; N, 18.43。

10

【0455】

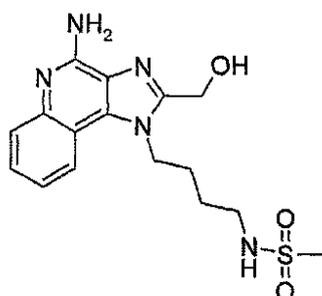
実施例368

N-[4-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド

20

【0456】

【化127】



30

三臭化ホウ素(2.5当量、20mLのジクロロメタン中1M溶液)を、ジクロロメタン(20mL)中、N-[4-(4-アミノ-2-エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド(3g、7.92mmol)の冷却(氷浴)懸濁液に滴下しながら加えた。反応混合物を、周囲温度にゆっくりと温めてから4時間攪拌した。さらに三臭化ホウ素(2mL)を加え、混合物を3時間攪拌した。反応液を、メタノール(20mL)で徐々にクエンチしてから、減圧濃縮した。残渣を、6Mの塩酸(50mL)と組合わせて、50に加熱し、2時間攪拌した。生じた溶液をスラリーに減圧濃縮し、冷却(氷浴)してから、メタノール中7Mのアンモニア(40mL)の添加より遊離塩基性にした。この混合物を減圧濃縮し、メタノール中7Mのアンモニア(40mL)の添加をさらに2回繰り返した。濃縮された物質のような褐色スラッジを、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中メタノールの勾配で溶出する、ISCO Combiflash Separation、Biota<sub>g</sub>e Si 40+Mカラム)により精製して淡褐色固体を得た。固体を、熱アセトニトリルにより粉碎し、冷却し、ろ過により単離し、エーテルで洗浄し、真空乾燥するとN-[4-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド(0.1g)を微細ベージュ色固体として得た、mp 216-219; MS(ESI)m/z 364(M+H)<sup>+</sup>; C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sの分析理論値: C, 52.88; H, 5.82; N, 19.27; 実測値: C, 52.62; H, 5.71; N, 19.02。

40

【0457】

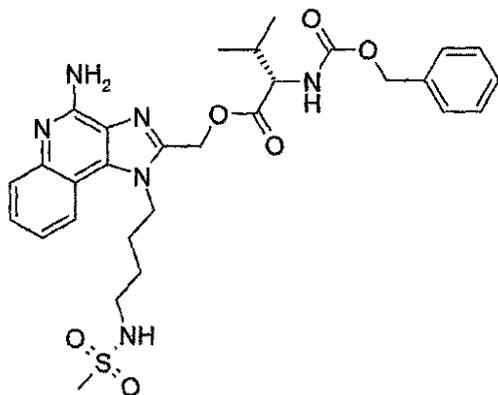
50

## 実施例 369

(4-アミノ-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチルN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-パリネート

【0458】

【化128】



10

THF中、N-[4-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド(2.1g、5.8mmol)の攪拌懸濁液に、トリフェニルホスフィン(1.5当量、8.7mmol、2.2g)に次いでCBZ-L-パリン(1.5当量、8.7mmol、2.3g)を加えた。懸濁液を5分間攪拌後、氷浴中で冷却した。この冷却反応混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD、1.8当量、10.4mmol、2.0ml)を加え、反応液を室温に温めて一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗製固体を、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中0~8%メタノールの勾配で溶出する、ISCO Combiflash Separation、Biotage Si 40+Mカラム)により精製して固体を得た。この固体をジエチルエーテル中加熱し、ろ過すると(4-アミノ-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチルN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-パリネート(2g)をベージュ色固体として得た、mp99-100。MS(ESI)m/z597(M+H)<sup>+</sup>;C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Sの分析理論値:C,58.37;H,6.08;N,14.08;実測値:C,57.98;H,6.31;N,13.82。

20

30

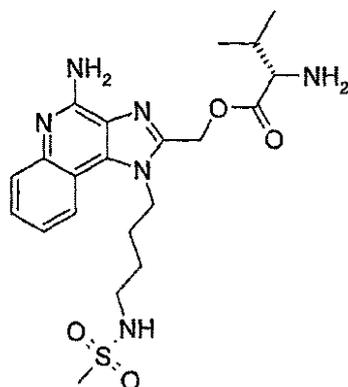
【0459】

## 実施例 370

(4-アミノ-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチルL-パリネート

【0460】

【化129】



40

50

水素化用ボトルに、(4-アミノ-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチルN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-パリネート(1.5g、2.5mmol)に次いでメタノール(30mL)、THF(15mL)および水(5mL)ならびに濃HCl(5mL)の混合物を加えた。これに、Pd/C(90mg)を加え、反応液を、40psi(2.8×10<sup>5</sup>Pa)で一晩水素化した。この反応混合物に、濃HCl(5mL)およびPd/C(90mg)を加え、反応液を、40psi(2.8×10<sup>5</sup>Pa)で18時間水素化した。反応液を、CELITEフィルター補助剤を通してろ過し、ろ液を蒸発させて透明油を得た。生成物を、分取HPLC(1%水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中0~8%メタノールの勾配で溶出する、ISCO CombiFlash Separation、Biotage Si 40+Mカラム)により精製して(4-アミノ-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチルL-パリネート(0.495g)を灰白色固体として得た、mp 161-163。MS(ESI)m/z 463(M+H)<sup>+</sup>; C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sの分析理論値: C, 54.53; H, 6.54; N, 18.17; 実測値: C, 53.96; H, 6.62; N, 17.85、デルタC = 0.57。

10

【0461】

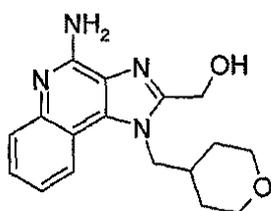
実施例371

[4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール

20

【0462】

【化130】



パートA

30

窒素雰囲気下、THF(90mL)およびトリエチルアミン(17.5mL、125.6mmol)を、粗製4-クロロ-3-ニトロキノリン(13.10g、62.81mmol)および1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチルアミン塩酸塩(10.0g、65.95mmol)の混合物に連続して加えた。反応混合物を、45の油浴中に1時間入れてから減圧濃縮した。残渣をTHF(30mL)と水(200mL)とで希釈した。THFを減圧留去した。固体をろ過により単離し、乾燥すると16.10gの3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)キノリン-4-アミンを淡黄色固体として得た。

【0463】

パートB

40

3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)キノリン-4-アミン(2.50g)、10%パラジウム炭素(0.25g)、およびエタノール(40mL)の混合物を、Parr装置上で水素圧下に置いた。反応が完了したら、混合物をCELITEフィルター剤層を通してろ過した。フィルターケーキをエタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮すると2.23gのN<sup>4</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)キノリン-3,4-ジアミンを黄橙色油として得た。

【0464】

パートC

塩化クロロアセチル(12mL、151mmol)を、ジクロロメタン(30mL)に溶解し、ジクロロメタン(300mL)中、N<sup>4</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

50

イルメチル)キノリン-3,4-ジアミン(35.3g、137mmol)の攪拌溶液に、20分かけて滴下ロートを介して加えた。窒素雰囲気下、生じた溶液を周囲温度で24時間攪拌し、この溶液を40℃でさらに24時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、ジクロロメタン(150mL)で希釈し、分液ロートに移した。有機層を水(2×200mL)とブライン(2×200mL)とで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると38.3gの2-(クロロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンを淡褐色固体として得た。

## 【0465】

## パートD

3-クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA)(3.8gの77%純度物質、14.2mmol)を、ジクロロメタン(60mL)中、2-(クロロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(3.0g、9.50mmol)の攪拌溶液に加えた。15.5時間後、この攪拌溶液に水酸化アンモニウム(12mL)に次いで塩化p-トルエンスルホン(2.2g、11.4mmol)を加え、二相混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応液を水(50mL)で希釈してから分液ロートに移した。水層をジクロロメタン(3×100mL)で抽出し、有機フラクションを合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、HORIZON HPFCシステム(シリカゲルカートリッジ、ジクロロメタン中3~20%メタノールで溶出)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して1.6gの2-(クロロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを黄色固体として得た。

10

20

## 【0466】

## パートE

窒素雰囲気下、酢酸カリウム(0.41g、4.16mmol)およびヨウ化カリウム(0.28g、1.66mmol)を、2-(クロロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(0.55g、1.66mmol)の攪拌溶液に加え、生じた懸濁液を50℃に加熱した。17時間後、懸濁液を周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をメタノール(10mL)と水(5mL)とに懸濁し、水酸化リチウム一水和物(0.35g、8.31mmol)を一度に加えた。生じた溶液を周囲温度で18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水(20mL)で希釈し、塩酸(水中6N)で中和した。水層をジクロロメタン(2×50mL)と酢酸エチル(50mL)とで抽出した。有機フラクションを合わせて、濃縮し、得られた黄色固体をアセトニトリルから結晶化した。結晶をろ過により単離し、65℃のオーブン内で真空乾燥すると0.20gの[4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノールを灰白色固体として得た、mp 239-241℃。

30

$C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot 0.2H_2O$ の分析理論値：C, 64.62; H, 6.51; N, 17.73; 実測値：C, 64.45; H, 6.69; N, 17.62。

## 【0467】

## 実施例372~450

40

## パートA

N,N-ジメチルアセトアミド(1mL)中、1-(4-アミノブチル)-2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(30mg、1当量、塩化3-メトキシプロピオニルの代わりに塩化メトキシアセチルを用いて実施例3の一般法に従って調製)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2当量)の溶液を、下表の試薬(1.1当量)を含有する管に加えた。反応混合物を一晩ボルテックスしてから水(100μL)でクエンチした。溶媒を、真空遠心分離により除去した。残渣を、以下の方法に従って固体支持液体-液体抽出により精製した。サンプルを、クロロホルム(1mL)に溶解してから、約20分間1Mの水酸化ナトリウム(600μL)で平衡化させた珪藻土上に装填した。10分後、クロロホルム(500μL)を加えて、採取プレートのウ

50

エル内に生成物を珪藻土から溶出させた。さらに10分後、この方法をさらにクロロホルム(500 $\mu$ L)で繰り返した。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。

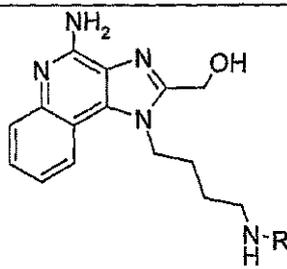
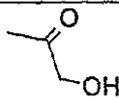
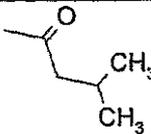
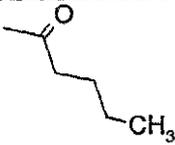
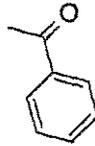
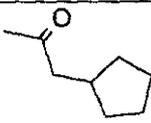
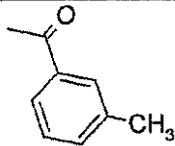
【0468】

パートB

残渣(試験管内)を、ジクロロメタン(500 $\mu$ L)と合わせて、管をボルテックスして固体を溶解した。溶液を冷却(0 )してから、三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1Mの400 $\mu$ L)を加えた。混合物を5分間渦巻かせ、30分間冷却してから、周囲温度で64時間ボルテックスした。さらにジクロロメタン(500 $\mu$ L)と三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1Mの400 $\mu$ L)とを加え、混合物を一晩ボルテックスした。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を、メタノール(500 $\mu$ L)および塩酸(6Nの500 $\mu$ L)で希釈した。溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を、実施例8~72に記載された方法に従って精製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

【0469】

## 【化 1 3 1】

			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
372	なし		286.1658
373	塩化シクロプロパノール		354.1907
374	塩化メチルアセチル		344.1699
375	塩化シクロブタンカルボニル		368.2050
376	塩化イソブチル		370.2206
377	塩化ヘキシル		370.2208
378	塩化ベンジル		390.1909
379	塩化シクロヘキサンカルボニル		396.2412
380	塩化シクロペンチルアセチル		396.2411
381	<i>m</i> -トルイルクロリド		404.2069

10

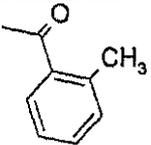
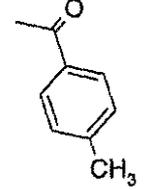
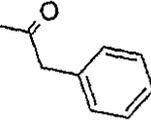
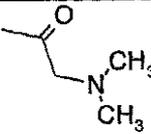
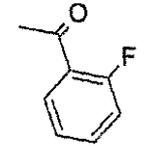
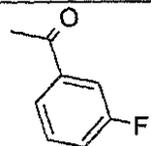
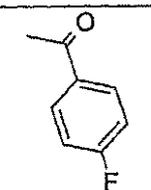
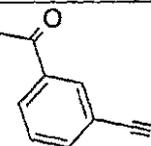
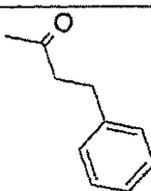
20

30

40

## 【 0 4 7 0 】

## 【化 1 3 2】

382	<i>o</i> -トルイルクロリド*		404.2072
383	<i>p</i> -トルイルクロリド*		404.2108
384	塩化フェニルアセチル		404.2056
385	塩化ジメチルアミンアセチル 塩酸塩		371.2157
386	2-フルオロベンゾイルクロリド*		408.1819
387	3-フルオロベンゾイルクロリド*		408.1811
388	4-フルオロベンゾイルクロリド*		408.1819
389	3-シアノベンゾイルクロリド*		415.1847
390	塩化ヒドリンナマイル		418.2200

10

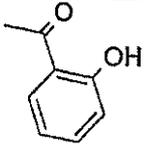
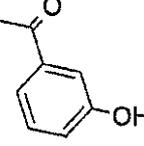
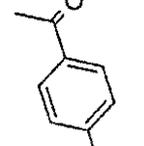
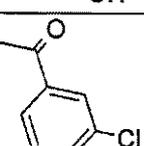
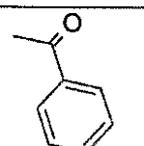
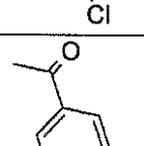
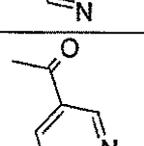
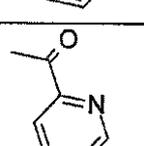
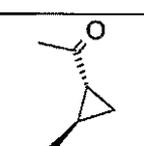
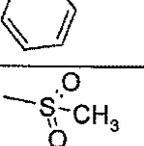
20

30

40

## 【 0 4 7 1 】

## 【化 1 3 3】

391	2-メチルベンゾイルクロリド*		406.1880
392	3-メチルベンゾイルクロリド*		406.1876
293	p-アソイルクロリド*		406.1860
394	3-クロロベンゾイルクロリド*		424.1517
395	4-クロロベンゾイルクロリド*		424.1525
396	塩化イニコチンイル塩酸塩		391.1874
397	塩化ニコチンイル塩酸塩		391.1895
398	塩化ピコリル塩酸塩		391.1846
399	トランス-2-フェニル-1-シクロプロパノンカルボニルクロリド*		430.2213
400	塩化メタンスルホニル		364.1421

10

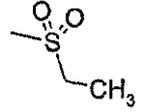
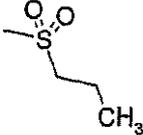
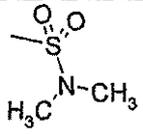
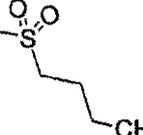
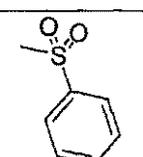
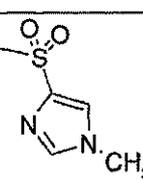
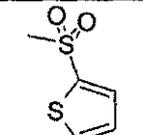
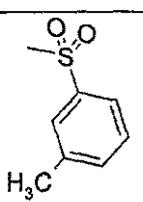
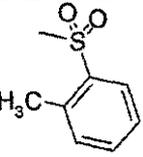
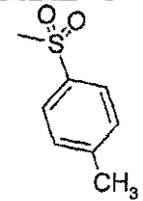
20

30

40

## 【 0 4 7 2 】

## 【化 1 3 4】

401	塩化エタンスルホニル		378.1595
402	1-プロパンスルホニルクロリド		392.1753
403	塩化ジメチルスルファモイル		393.1685
404	1-ブタンスルホニルクロリド		406.1881
405	塩化ベンゼンスルホニル		426.1591
406	1-メチルイミダゾール-4-スルホニルクロリド		430.1668
407	2-チオフェンスルホニルクロリド		432.1135
408	3-メチルベンゼンスルホニルクロリド		440.1728
409	o-トルエンスルホニルクロリド		440.1758
410	p-トルエンスルホニルクロリド		440.1766

10

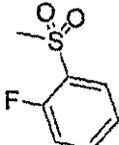
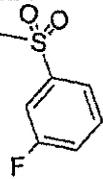
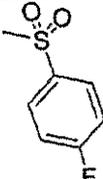
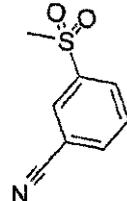
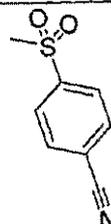
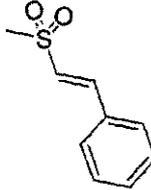
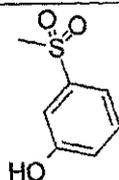
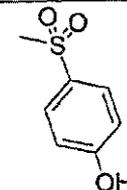
20

30

40

## 【 0 4 7 3 】

## 【化 1 3 5】

411	2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド*		444.1479
412	3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド*		444.1517
413	4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド*		444.1496
414	3-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		451.1568
415	4-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		451.1579
416	塩化ベンゼンチレンスルホニル		452.1725
417	3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		442.1534
418	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		442.1557

10

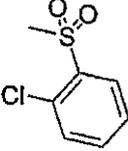
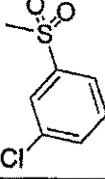
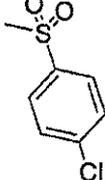
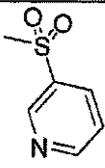
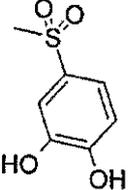
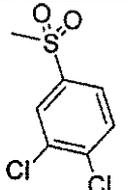
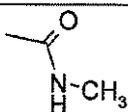
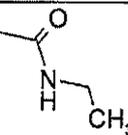
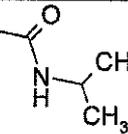
20

30

40

## 【 0 4 7 4 】

## 【化 1 3 6】

419	2-クロロベンゼンスルホニルクロリド		460.1173
420	3-クロロベンゼンスルホニルクロリド		460.1242
421	4-クロロベンゼンスルホニルクロリド		460.1191
422	3-ピリジン-2-イルスルホニルクロリド 塩酸塩		427.1530
423	3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド		458.1452
424	3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド		494.0806
425	メチルイソシアネート		343.1862
426	エチルイソシアネート		357.2018
427	イソプロピルイソシアネート		371.2181

10

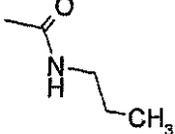
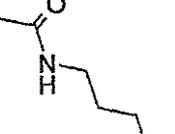
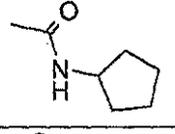
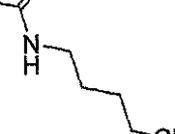
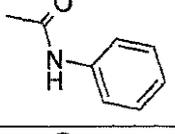
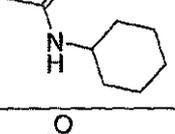
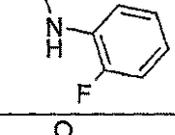
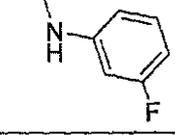
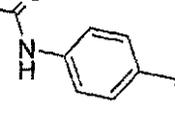
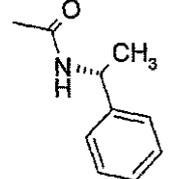
20

30

40

## 【 0 4 7 5 】

## 【化 1 3 7】

428	<i>n</i> -ブチルイソシアネート		371.2187
429	<i>n</i> -ペンチルイソシアネート		385.2314
430	シクロペンチルイソシアネート		397.2312
431	ヘキシルイソシアネート		399.2512
432	フェニルイソシアネート		405.2047
433	シクロヘキシルイソシアネート		411.2473
434	2-フルオロフェニルイソシアネート		423.1959
435	3-フルオロフェニルイソシアネート		423.1924
436	4-シアノフェニルイソシアネート		430.1979
437	( <i>R</i> )-(+)-アルファ- メチルベンジルイソシアネート		433.2370

10

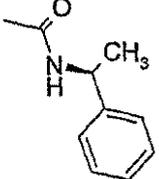
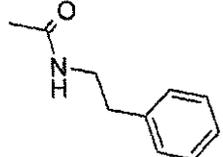
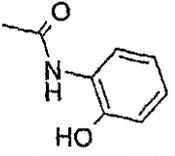
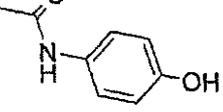
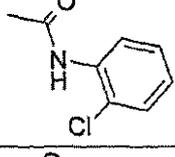
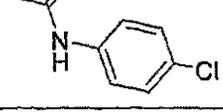
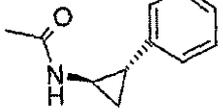
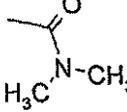
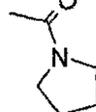
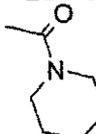
20

30

40

## 【0 4 7 6】

## 【化 1 3 8】

438	(S)-(-)- $\alpha$ - メチルベンジルイソシアネート		433.2327
439	2-フェニルエチルイソシアネート		433.2333
440	2-メトキシフェニルイソシアネート		421.2006
441	4-メトキシフェニルイソシアネート		421.1958
442	2-クロロフェニルイソシアネート		439.1650
443	4-クロロフェニルイソシアネート		439.1656
444	トランス-2-フェニルシクロ プロピルイソシアネート		445.2328
445	N,N-ジメチルカルバモイル クロリド		357.2005
446	1-ピロリジンカルボニルクロリド		383.2168
447	1-ピペリジンカルボニルクロリド		397.2329

10

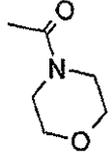
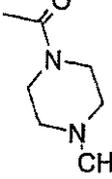
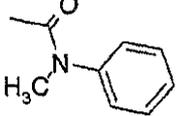
20

30

40

## 【 0 4 7 7 】

## 【化 1 3 9】

448	4-モルホリニルカルボニルクロリド*		399.2112
449	4-メチル-1-ピペリジンカルボニルクロリド*		412.2439
450	N-メチル-N-フェニルカルボニルクロリド*		419.2167

10

## 実施例 4 5 1 ~ 4 6 6

## パート A

N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 m L ) 中、 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - メトキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 3 1 m g 、 1 当量、塩化 3 - メトキシプロピオニルの代わりに塩化メトキシアセチルを用い、および t - ブチル N - { 4 - [ ( 3 - アミノキノリン - 4 - イル ) アミノ ] ブチル } カルバメートの代わりに t - ブチル N - { 2 - [ ( 3 - アミノキノリン - 4 - イル ) アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチル } カルバメートを用いて実施例 3 の一般法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 当量 ) の溶液を、試験管に入れた。下表の試薬 ( 1 . 1 当量 ) を加え、反応混合物を一晩渦巻かせた。反応液を、濃水酸化アンモニウム ( 1 0 0 μ L ) でクエンチし、溶媒を、真空遠心分離により除去した。

20

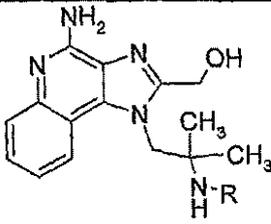
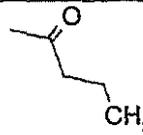
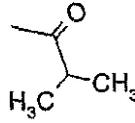
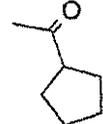
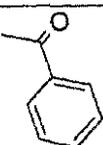
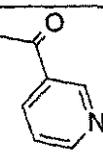
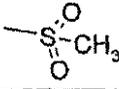
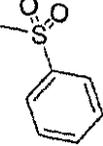
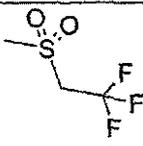
## パート B

残渣 ( 試験管内 ) を、ジクロロメタン ( 1 m L ) と合わせて、管を渦巻かせて固体を溶解した。溶液を冷却 ( 0 ) してから、三臭化ホウ素 ( ジクロロメタン中 1 M の 4 0 0 μ L ) を加えた。反応液を、約 0 で 2 0 分間維持した。メタノール ( 1 m L ) および塩酸 ( 6 N の 5 0 0 μ L ) を加え、管を約 3 0 分間渦巻かせた。溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を、実施例 8 ~ 7 2 に記載された方法に従って精製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

30

## 【 0 4 7 8 】

【化140】

			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
451	なし		286.1687
452	塩化シクロプロパノール		354.1936
453	塩化ブチル		356.2094
454	塩化イソブチル		356.2119
455	塩化シクロペンタノール		382.2259
456	塩化ベンジル		390.1908
457	塩化ニコチンイル塩酸塩		391.1844
458	塩化メタンスルホニル		364.1414
459	塩化ベンゼンスルホニル		426.1617
460	2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロリド		432.1339

10

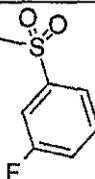
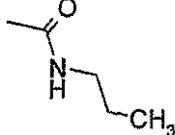
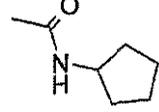
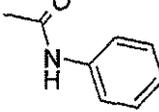
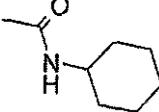
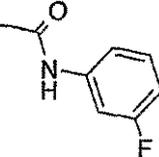
20

30

40

【0479】

## 【化 1 4 1】

461	3- フルオロベンゼンスルホニル クロリド		444.1523
462	n-プロピルイソシアネート		371.2215
463	シクロペンチル イソシアネート		397.2327
464	フェニルイソシアネート		405.2063
465	シクロヘキシルイソシアネート		411.2515
466	3-フルオロフェニル イソシアネート		423.1955

## 実施例 467 ~ 478

## パート A

1 - (4 - アミノブチル) - 2 - メトキシメチル - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 10 . 0 g 、 33 . 4 mmol ) を含有する丸底フラスコに、メタノール ( 160 mL ) に次いで酢酸 ( 40 mL ) を添加した。反応液を 5 分間攪拌し、ピリジン 3 - カルボキサリド ( 5 . 4 g 、 50 . 1 mmol ) を加え、反応液を周囲温度で一晩攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム ( THF 中 1 M 、 33 . 4 mL 、 33 . 4 mmol ) を、生じたイミンに 10 分間に亘って少量づつ加えた。45 分後、溶媒を蒸発させて油を得た。この油に、飽和重炭酸ナトリウム水 ( 200 mL ) を加え、水層を酢酸エチル ( 200 mL ) とジクロロメタン ( 200 mL ) とで洗浄した。生成物を、ジクロロメタン中 20 % メタノール ( 2 x 100 mL ) により水層から抽出した。有機層を合わせて、溶媒を蒸発させると粗製 2 - メトキシメチル - 1 - { 4 - [ (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ ] ブチル } - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 約 2 g ) を得た。水層を、ジクロロメタン中 20 % ジメチルホルムアミド ( 2 x 100 mL ) により再度抽出した。有機層を合わせて溶媒を蒸発させると粗製 2 - メトキシメチル - 1 - { 4 - [ (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ ] ブチル } - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 約 2 g ) を得た。

## 【 0 4 8 0 】

## パート B

N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 mL ) 中、2 - メトキシメチル - 1 - { 4 - [ (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ ] ブチル } - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 40 mg 、 1 当量 ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 当量 ) の溶液を、下表の試薬 ( 1 . 1 当量 ) を含有する管に加えた。反応混合物を 4 時間ボルテ

ックスしてから水 (50  $\mu$ L) でクエンチした。溶媒を、真空遠心分離により除去した。残渣を、以下の方法に従って固体支持液体 - 液体抽出により精製した。サンプルを、クロロホルム (1 mL) に溶解してから、約 20 分間 1 M の水酸化ナトリウム (600  $\mu$ L) で平衡化させた珪藻土上に装填した。10 分後、クロロホルム (500  $\mu$ L) を加えて、採取プレートのウェル内に生成物を珪藻土から溶出させた。さらに 10 分後、この方法をさらにクロロホルム (500  $\mu$ L) で繰り返した。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。

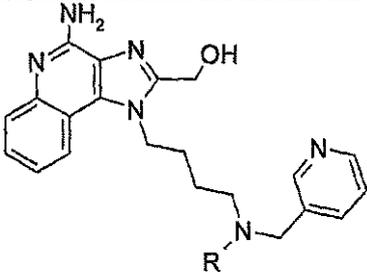
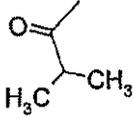
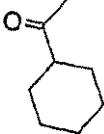
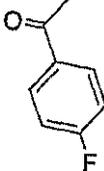
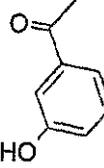
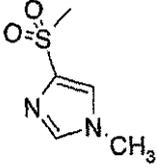
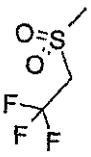
【0481】

パート C

残渣 (試験管内) を、ジクロロメタン (500  $\mu$ L) と合わせて、管を渦巻かせて固体を溶解した。溶液を冷却 (0 ) してから、三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M の 400  $\mu$ L) を加えた。混合物を 10 分間渦巻かせ、30 分間冷却してから、周囲温度で一晩渦巻かせた。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を、メタノール (500  $\mu$ L) および塩酸 (6 N の 500  $\mu$ L) で希釈し、混合物を約 30 分間渦巻かせた。溶媒を真空遠心分離により除去した。化合物を、実施例 8 ~ 72 に記載された方法に従って精製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

【0482】

## 【化 1 4 2】

実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
			
467	なし	H <sup>+</sup>	377.2087
468	塩化イソブチル		447.2468
469	塩化シクロヘキサノイル		487.2783
470	塩化フェニルアセチル		495.2465
471	4-フルオロベンゾイルクロリド		499.2272
472	3-メトキシベンゾイルクロリド		497.2263
473	1-メチルイミダゾール-4- スルホニルクロリド		521.2071
474	2,2,2- トリフルオロエタンスルホニルクロリド		523.1717

10

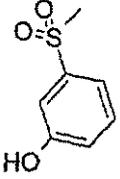
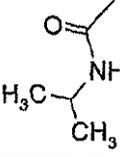
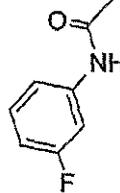
20

30

40

## 【 0 4 8 3 】

## 【化 1 4 3】

475	アルファートルエンスルホニルクロリド*		531.2134
476	3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		533.1941
477	イソプロピルイソシアネート		462.2611
478	3-フルオロフェニルイソシアネート		514.2357

10

20

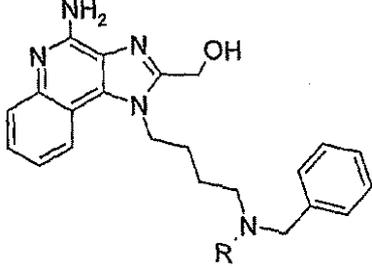
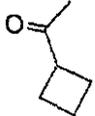
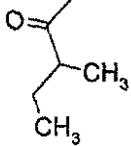
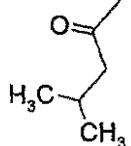
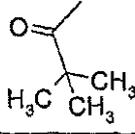
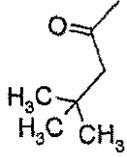
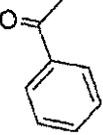
## 実施例 479 ~ 543

下表の化合物は、2-メトキシメチル-1-{4-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの代わりに、1-(4-ベンジルアミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを用いて実施例467~478のパートBおよびCの方法に従って調製し、精製した。1-(4-ベンジルアミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンは、ピリジン3-カルボキサリドの代わりにベンズアルデヒドおよび1-(4-アミノブチル)-2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの代わりに、1-(4-アミノブチル)-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを用いて実施例467~478のパートAの一般法に従って調製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

30

## 【0484】

## 【化 1 4 4】

			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
479	塩化シクロブタンカルボニル		458.2550
480	DL-2-メチルブチル クロリド		460.2707
481	塩化イソパレル		460.2714
482	塩化ペンタノイル		460.2730
483	塩化tert-ブチル		460.2714
484	塩化シクロペンタンカルボニル		472.2712
485	tert-ブチルアセチルクロリド		474.2879
486	塩化ベンゾイル		480.2398

10

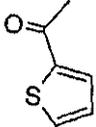
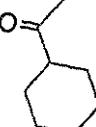
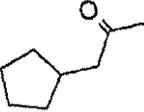
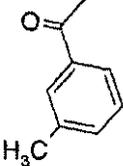
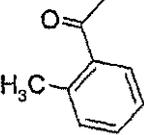
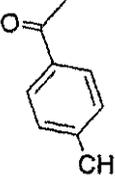
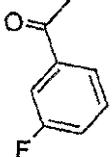
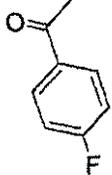
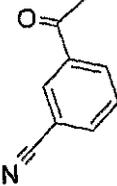
20

30

40

## 【 0 4 8 5】

## 【化 1 4 5】

487	塩化チオフェン-2-カルボニル		486.1971
488	塩化シクロヘキサンカルボニル		486.2893
489	塩化シクロペンチルアセチル		486.2818
490	<i>m</i> -トルイルクロリド		494.2577
491	<i>o</i> -トルイルクロリド		494.2531
492	<i>p</i> -トルイルクロリド		494.2527
493	3-フルオロベンズイルクロリド		498.2307
494	4-フルオロベンズイルクロリド		498.2326
495	3-シアノベンズイルクロリド		505.2378

10

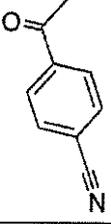
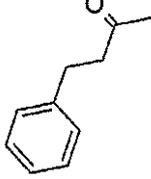
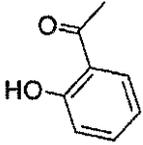
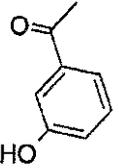
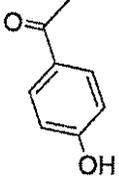
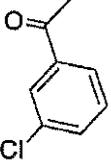
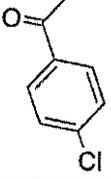
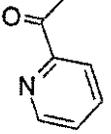
20

30

40

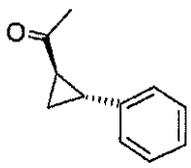
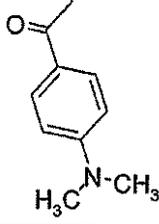
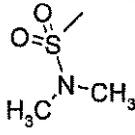
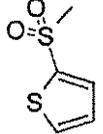
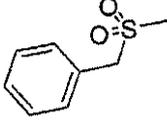
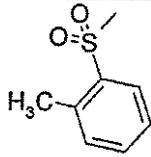
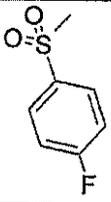
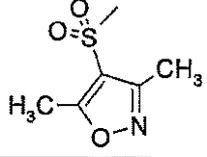
## 【 0 4 8 6 】

## 【化 1 4 6】

496	4-シアノベンゾイルクロリド		505.2387	
497	塩化ビトロシナモイル		508.2715	10
498	2-メトキシベンゾイルクロリド		496.2311	
499	3-メトキシベンゾイルクロリド		496.2314	20
500	p-7ニソイルクロリド		496.2365	
501	3-クロロベンゾイルクロリド		514.2026	30
502	4-クロロベンゾイルクロリド		514.2041	
503	塩化ピコリニル塩酸塩		481.2361	40

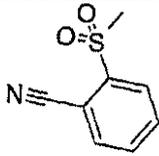
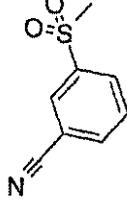
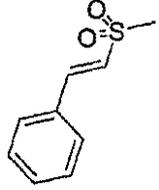
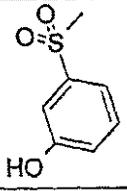
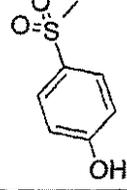
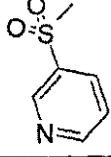
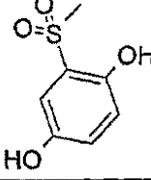
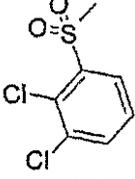
## 【 0 4 8 7 】

## 【化 1 4 7】

504	トランス-2-フェニル-1-シクロ プロパノールニルクロリト*		520.2695	
505	4-ジメチルアミノベンゾイル ニルクロリト*		523.2802	10
506	1-プロパンスルホニルクロリト*		482.2232	
507	塩化ジメチルスルファモイル		483.2196	20
508	2-チオフェンスルホニルクロリト*		522.1613	
509	アルファートルエンスルホニルクロリト*		530.2239	
510	o-トルエンスルホニルクロリト*		530.2197	30
511	4-フルオロベンゼンスルホニルクロリト*		534.2028	
512	3,5-ジメチルイソキサゾール-4- スルホニルクロリト*		535.2106	40

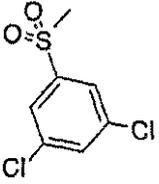
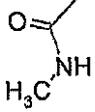
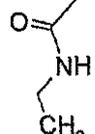
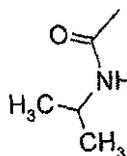
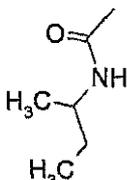
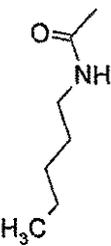
## 【 0 4 8 8 】

## 【化 1 4 8】

513	2-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		541.1968	
514	3-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		541.2035	10
515	ベンゼン-2-チレンスルホニルクロリド*		542.2234	
516	3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		532.2052	20
517	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		532.2037	
518	3-ピリジン-2-イルスルホニルクロリド* 塩酸塩		517.2015	30
519	2,5-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド*		548.1964	
520	2,3-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド*		584.1294	40

## 【 0 4 8 9 】

【化 1 4 9】

521	3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド		584.1282
522	メチルイソシアネート		433.2361
523	エチルイソシアネート		447.2538
524	イソプロピルイソシアネート		461.2663
525	n-プロピルイソシアネート		461.2691
526	n-ブチルイソシアネート		475.2860
527	sec-ブチルイソシアネート		475.2849
528	ペンチルイソシアネート		489.3005

10

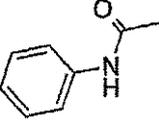
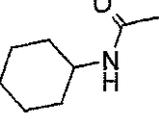
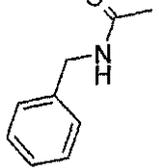
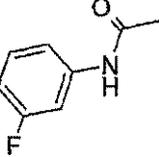
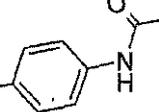
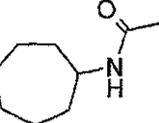
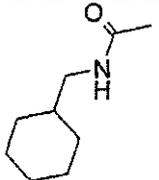
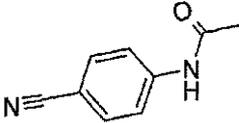
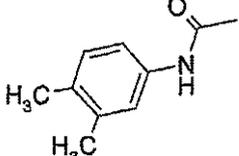
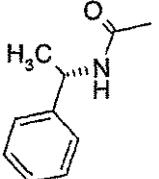
20

30

40

【0 4 9 0】

【化 1 5 0】

529	フェニルイソシアネート		495.2511
530	シクロヘキシルイソシアネート		501.2978
531	ベンジルイソシアネート		509.2675
532	3-フルオロフェニルイソシアネート		513.2467
533	4-フルオロフェニルイソシアネート		513.2388
534	シクロヘプタチルイソシアネート		515.3081
535	シクロヘキサニルイソシアネート		515.3163
536	4-シアノフェニルイソシアネート		520.2483
537	3,4-ジメチルフェニルイソシアネート		523.2786
538	(S)-(-)-アルファ メチルベンジルイソシアネート		523.2786

10

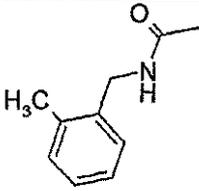
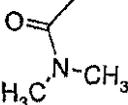
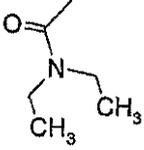
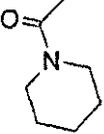
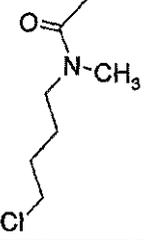
20

30

40

【0 4 9 1】

## 【化 1 5 1】

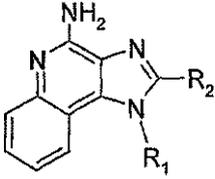
539	2-メチルベンジルイソシアネート		523.2860
540	<i>N,N</i> -ジメチルカルバモイルクロリド		447.2511
541	塩化ジエチルカルバミル		475.2828
542	1-ピペリジンカルボニルクロリド		487.2839
543	<i>N</i> -(4-クロロブチル)- <i>N</i> -メチルカルバミルクロリド		523.2588

## 実施例 544 ~ 550

下表の化合物は、実施例 111 ~ 140 の一般法に従って調製された。該表は、出発物質エーテルの参考文献、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

## 【0492】

## 【化 1 5 2】

				
実施例	参照 (エーテル)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	測定質量 (M+H)

## 【0493】

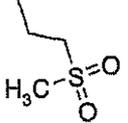
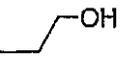
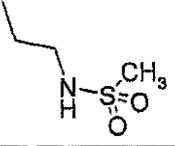
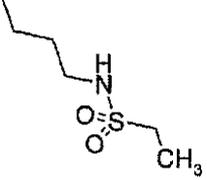
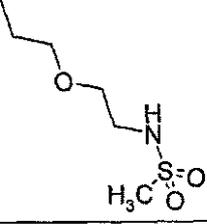
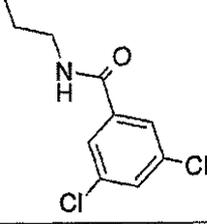
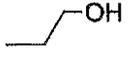
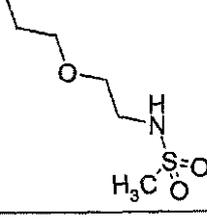
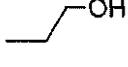
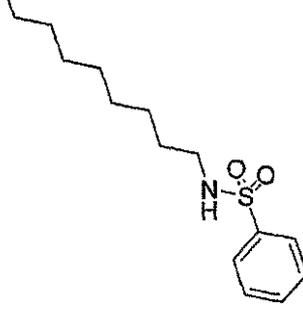
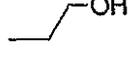
10

20

30

40

## 【化 1 5 3】

544	米国特許第 6,667,312号*			335.1158
545	米国特許第 6,677,349号*			336.1098
546	米国特許第 6,677,349号*			364.1454
547	米国特許第 6,677,347号 実施例57			380.1391
548	米国特許第 6,756,382号*			444.0999
549	米国特許第 6,683,088号 実施例1			394.1588
550	米国特許第 6,677,349号 実施例242			496.2401

10

20

30

40

\* 特に例示されていないが、化合物は、開示された合成法を用いて容易に調製される。

## 【0494】

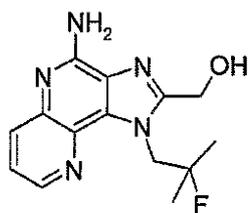
## 実施例551

[4-アミノ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-2-イル]メタノール

50

【0495】

【化154】



## パートA

10

150 mLのTHFに溶解された1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(23.4 g、263 mmol)を、150 mLの1.8 MのNaOH水溶液で処理し、混合物を氷浴中に入れた。次に150 mLのTHF中、ジ-t-ブチルジカーボネート(57.3 g、263 mmol)を45分かけて滴下により加えた。混合物を周囲温度に一晚温めた。THFを減圧留去し、残った水溶液を、pHが3に達するまで1 MのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で処理した。混合物を200 mLのEtOAcで抽出した。有機部分をH<sub>2</sub>Oとブラインとで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮すると、t-ブチル2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバメート(50.4 g)を無色シロップとして得られ、放置すると固化した。

【0496】

20

## パートB

300 mLの無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解されたt-ブチル2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバメート(7.81 g、41.3 mmol)を、N<sub>2</sub>雰囲気下、-78℃に冷却した。反応混合物を、ジエチルアミノサルファートリフロリド(DAST)(6.2 mL、47 mmol)で処理し、周囲温度に一晚温めた。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>液で処理し、層を分離した。有機部分を、飽和NaHCO<sub>3</sub>液、H<sub>2</sub>Oとブラインとで連続洗浄した。有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ(SiO<sub>2</sub>、10% EtOAc/ヘキサン類)により、6.27 gのt-ブチル-2-フルオロ-2-メチルプロピルカルバメートを琥珀色油として得られ、放置すると固化した。

【0497】

30

## パートC

t-ブチル-2-フルオロ-2-メチルプロピルカルバメート(6.27 g、32.8 mmol)を、45 mLのエタノール中3.0 MのHClで処理し、混合物を90℃に2時間加熱した。次に反応混合物を減圧濃縮すると4.02 gの2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩を白色固体として得た。

【0498】

## パートD

2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩(4.02 g、31.4 mmol)を、80 mLの乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した。トリエチルアミン(13.1 mL、94.2 mmol)および4-クロロ-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン(6.56 g、31.4 mmol)を加え、反応液を、N<sub>2</sub>下で2日間攪拌した。次いで反応混合物を減圧濃縮して暗黄色固体として得た。固体を200 mLのH<sub>2</sub>Oで処理し、混合物を急速攪拌しながら加熱攪拌した。混合物を冷却して黄色固体をろ過により単離した。この物質をH<sub>2</sub>Oで洗浄して真空乾燥すると、N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-アミン(8.36 g)を黄色粉末として得た。

40

【0499】

## パートB

80 mLのアセトニトリルに溶解されたN-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-アミン(2.64 g、10.0 mmol)の溶液を圧力ボトルに入れた。次に白金炭素(5%、500 mg)を加え、反応混合物をH<sub>2</sub>

50

下50PSI ( $3.4 \times 10^5$  Pa) で振とうさせた。5時間後、反応混合物をCELTITEフィルター剤のパッドを通してろ過した。このパッドをアセトニトリルでリンスし、ろ液を合わせて減圧濃縮すると2.12gのN<sup>4</sup> - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) [1, 5] ナフチリジン - 3, 4 - ジアミンを褐色泡状物として得た。

## 【0500】

## パートF

N<sup>4</sup> - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) [1, 5] ナフチリジン - 3, 4 - ジアミン (2.12 g、9.06 mmol) を、90 mLの無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、攪拌溶液をN<sub>2</sub>下で0℃に冷却した。次にトリエチルアミン (1.39 mL、10.0 mmol) および塩化アセトキシアセチル (1.07 mL、10.0 mmol) を加え、反応混合物一晚攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、生じた物質を90 mLのエタノールに溶解し、5 mLのトリエチルアミンで処理した。この混合物を4日間加熱還流した。次に反応混合物を冷却し、減圧濃縮すると紫色固体を得た。この紫色固体を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) とH<sub>2</sub>O (75 mL) とに分配した。層を分離して水層部分をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) で抽出した。有機部分を合わせて、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過し、減圧濃縮して紫色固体を得た。生じた物質を、50 mLのメタノールに溶解し、1 mLの飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で処理した。1時間後、この混合物を3.5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>液で処理し、メタノールを減圧蒸発により除去した。水溶液から褐色固体が沈殿し、ろ過により単離した。褐色固体をH<sub>2</sub>Oでリンスしてから乾燥すると、1.81 gの[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メタノールを得た。

10

20

## 【0501】

## パートG

50 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解された[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メタノール (1.53 g、5.58 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (1.55 mL、11.2 mmol)、無水酢酸 (663 μL、6.70 mmol)、および10 mgの4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMA P) で処理した。2時間攪拌後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>液で処理し、層を分離した。有機部分を3.5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>液、H<sub>2</sub>Oおよびブラインで連続洗浄した。有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub>、40 ~ 60% アセトン / ヘキサン類) により、1.59 gの[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メチルアセテートを灰白色粉末として得た。

30

## 【0502】

## パートH

[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メチルアセテート (1.59 g、5.03 mmol) を、50 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1.52 g、57 ~ 86% 純度) で処理した。2時間攪拌後、反応混合物を、25 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と20 mLの5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>液とで処理し、層を分離した。有機層をH<sub>2</sub>O (20 mL) とブライン (20 mL) とで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると1.67 gの[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - オキシド - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メチルアセテートを灰白色固体として得た。

40

## 【0503】

## パートI

[1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - オキシド - 1H - イミダゾ「4, 5 - c」 [1, 5] ナフチリジン - 2 - イル]メチルアセテート (1.67 g、5.03 mmol) を50 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、5 mLの濃NH<sub>4</sub>OH水溶液で処理した。この混合物を急速に攪拌してから、塩化p - トルエンスルホン (1.05 g、5.5

50

3 mmol) を注意深く加えた。急速攪拌を 1 時間続けた。次いで反応混合物を 20 mL の H<sub>2</sub>O で処理した。層を分離し、有機部分を、5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 液、H<sub>2</sub>O およびブラインで連続洗浄した。有機部分を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub>、2.5% メタノール / CHCl<sub>3</sub>) により、1.13 g の [4-アミノ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-2-イル]メチルアセテートを淡黄色固体として得た。

【0504】

パート J

10 mL のメタノールに溶解された [4-アミノ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-2-イル]メチルアセテート (1.13 g、3.41 mmol) の溶液を、10 mL のメタノール中 7% のアンモニア溶液で処理した。混合物を 2 時間攪拌してから、減圧濃縮した。生じた固体を H<sub>2</sub>O で処理し、混合物を 15 分間加熱還流した。混合物を冷却し、生じた淡黄色固体をろ過により単離した。この淡黄色固体を 20 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で処理し、混合物を数分間急速攪拌した。混合物をろ過し、生じた白色固体を、冷 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で数回に分けて洗浄し吸引乾燥した。エタノール / H<sub>2</sub>O からの結晶化により、477 mg の [4-アミノ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-2-イル]メタノールを飛散性クリーム色結晶として得た、mp 240-241。

10

【0505】

20

【化154A】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.50 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 4.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 20.3 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154.3, 152.7, 143.1, 140.8, 134.2, 133.4, 133.2, 128.7, 122.5, 96.8 (d, *J* = 170 Hz), 56.7 (d, *J* = 9.5 Hz), 52.7 (d, *J* = 21.4 Hz), 24.5;

MS (ESI) *m/z* 290 (M+H)<sup>+</sup>; C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O の分析理論値: C, 58.12; H, 5.57; N, 24.21; 実測値: C, 58.19; H, 5.54; N, 24.16。

30

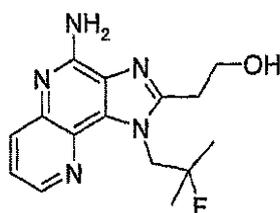
【0506】

実施例 552

2-[4-アミノ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-2-イル]エタノール

【0507】

【化155】



40

パート A

N<sup>4</sup>-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)[1,5]ナフチリジン-3,4-ジアミン (2.34 g、10.0 mmol) を、80 mL の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、攪拌溶液を N<sub>2</sub> 下で 0 に冷却した。次にトリエチルアミン (2.78 mL、10.0 mmol) および Li、J. Med. Chem. 42、pp. 706-721 の方法により調製

50

された塩化3-(ベンジルオキシ)プロパノイル(2.13 g、10.0 mmol)を加え、反応混合物一晚攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した。生じた物質を80 mLのエタノールに溶解し、5 mLのトリエチルアミンと組合わせ、混合物を4日間加熱還流した。次に反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。生じた固体を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL)と $\text{H}_2\text{O}$  (75 mL)とに分配した。層を分離して有機部分を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、ろ過、減圧濃縮して固体を得た。クロマトグラフィ( $\text{SiO}_2$ 、1~2% CMA/ $\text{CHCl}_3$ )により、0.83 gの非環化アミド(3-(ベンジルオキシ)-N-{4-[ (2-フルオロ-2-メチルプロピル)アミノ][1,5]ナフチリジン-3-イル}プロパンアミド)および所望の2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジンを得た。所望の物質のさらなるクロマトグラフィ(10%メタノール/ $\text{CHCl}_3$ )により、1.39 gの淡橙色シロップを得た。単離アミドを、10 mLのメタノール中7%アンモニアにこの物質を溶解することにより所望のイミダゾールに変換された。この混合物をステンレススチール製圧力容器に入れ、容器を密封して150 に一晚加熱した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ( $\text{SiO}_2$ 、2% CMA/ $\text{CHCl}_3$ )により0.50 gの所望の生成物が得られ、次の反応の第一のバッチの物質と組合わせた。

## 【0508】

## パートB

2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(1.89 g、5.0 mmol)を50 mLの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、3-クロロペルオキシ安息香酸(1.50 g、57~86%純度)で処理した。2時間攪拌後、反応混合物を50 mLの2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 液で処理し、層を分離した。水層部分をさらに25 mLの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を合わせて、2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ およびブラインで連続洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると1.97 gの2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン5-オキシドを灰白色固体として得た。

## 【0509】

## パートC

2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン5-オキシド(1.97 g、5.00 mmol)を50 mLの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、5 mLの濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液で処理した。この混合物を急速に攪拌してから、塩化p-トルエンスルホニル(1.00 g、5.33 mmol)を注意深く加えた。急速攪拌を1時間続けた。次いで反応混合物を20 mLの $\text{H}_2\text{O}$ で処理した。層を分離し、有機部分を、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 液、 $\text{H}_2\text{O}$ およびブラインで連続洗浄した。有機部分を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィ( $\text{SiO}_2$ 、10% CMA/ $\text{CHCl}_3$ )により、0.90 gの2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを黄色固体として得た。

## 【0510】

## パートD

20 mLのメタノールに溶解された2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(0.78 g、1.98 mmol)の溶液を、10%パラジウム炭素(200 mg)と0.68 mLのエタノール中3 Mの $\text{HCl}$ とで処理した。この混合物を、 $\text{H}_2$ 下、50 PSI ( $3.4 \times 10^5$  Pa)で一晩振とうさせた。さらに10%パラジウム炭素(200 mg)およびエタノール中3 Mの $\text{HCl}$  (0.33 mL)を加え、24時間振とうを続けた。反応混合物を、CE L I T Eフィルター剤のパッドを通してろ過した。このパッドをメタノールでリンスし、ろ液を合わせて、減圧濃縮した。生じた物質を2

10

20

30

40

50

0 mL の H<sub>2</sub>O と 2 mL の 濃 NH<sub>4</sub>OH 液 とで 処理 し、CHCl<sub>3</sub> ( 3 × 25 mL ) に 抽出 し た。有機層を合わせて、減圧濃縮した。クロマトグラフィ ( SiO<sub>2</sub>、10% CMA / CHCl<sub>3</sub> ) により白色粉末を得た。エタノール / H<sub>2</sub>O からの結晶化により、276 mg の 2 - [ 4 - アミノ - 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 2 - イル ] エタノールを白色針状晶として得た、mp 224 - 225 。

【 0 5 1 1 】

【 化 1 5 5 A 】

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 354 K) δ 8.470 (dd, *J* = 1.3, 4.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.25 (d, *J* = 22.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 21.7 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR ( 125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154.0, 152.3, 143.0, 140.4, 134.1, 133.1, 132.6, 129.0, 122.2, 96.7 (d, *J* = 170 Hz), 60.2, 52.5 (d, *J* = 20.9 Hz), 30.6 (d, *J* = 6.6 Hz), 24.4;

10

MS ( ESI ) m / z 304 ( M + H )<sup>+</sup>; C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O の分析理論値: C, 59.39; H, 5.98; N, 23.09; 実測値: C, 59.57; H, 5.75; N, 23.07。

【 0 5 1 2 】

実施例 553 ~ 593

パート A

N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 mL ) 中、1 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - アミン ( 57 mg、0.1 mmol、1 当量、塩化メトキシアセチルの代わりに塩化メトキシプロピオニルを用いて実施例 146 の一般法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 87 μL ) の溶液を、下表の試薬 ( 1.1 当量 ) を含有する管に加えた。反応混合物を一晩渦巻かせ、反応混合物を水 ( 2 滴 ) でクエンチし、溶媒を、真空遠心分離により除去した。反応混合物を、以下の方法に従って固体支持液体 - 液体抽出により精製した。サンプルを、クロロホルム ( 1 mL ) に溶解してから、約 20 分間 2 M の炭酸ナトリウム液 ( 600 μL ) で平衡化させた珪藻土上に装填した。10 分後、クロロホルム ( 500 μL ) を加えて、採取プレートのウェル内に生成物を珪藻土から溶出させた。さらに 10 分後、この工程をさらにクロロホルム ( 500 μL ) で繰り返した。次いで溶媒を真空遠心分離により除去した。

20

30

【 0 5 1 3 】

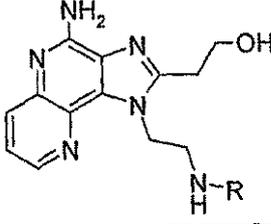
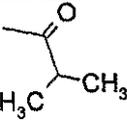
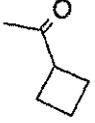
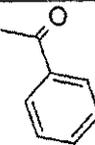
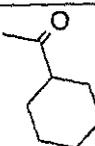
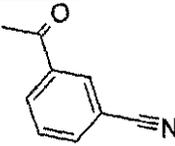
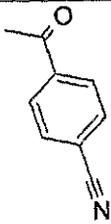
パート B

パート A の物質を、ジクロロメタン ( 1 mL ) に溶解し、溶液を冷却 ( 0 ) した。三臭化ホウ素 ( ジクロロメタン中 1 M の 400 μL ) を加え、反応混合物を一晩渦巻かせた。メタノール ( 1 mL ) および 6 N の塩酸 ( 500 μL ) を加え、反応混合物を 15 分間ボルテックスした。溶媒を真空留去した。化合物を、実施例 150 ~ 155 に記載されたとおり精製した。下表は、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

40

【 0 5 1 4 】

## 【化 1 5 6】

			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
553	なし	-H	273.1479
554	塩化シクロプロパントンカルボニル		341.1730
555	塩化イソブチル		343.1909
556	塩化シクロブタンカルボニル		355.1909
557	塩化シクロペンタンカルボニル		369.2062
558	塩化ベンゾイル		377.1747
559	塩化シクロヘキサンカルボニル		383.2206
560	3-シアノベンゾイルクロリド		402.1702
561	4-シアノベンゾイルクロリド		402.1700

10

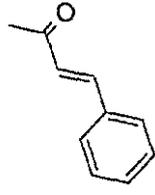
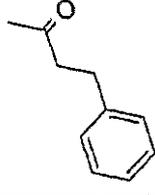
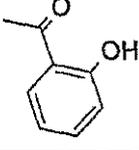
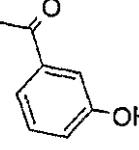
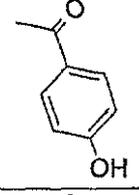
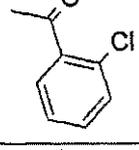
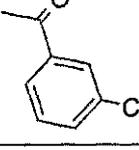
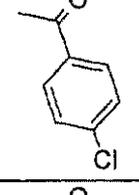
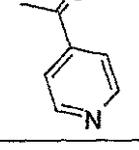
20

30

40

## 【 0 5 1 5 】

## 【化 1 5 7】

562	塩化シナモイル		403.1890
563	塩化ヒドロンシナモイル		405.2044
564	2-メキシベンゾイルクロリド		393.1672
565	3-メキシベンゾイルクロリド		393.1689
566	p-アミノイルクロリド		393.1678
567	2-クロロベンゾイルクロリド		411.1306
568	3-クロロベンゾイルクロリド		411.1369
569	4-クロロベンゾイルクロリド		411.1368
570	塩化イニコチンイル塩酸塩		378.1698

10

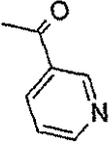
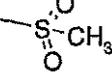
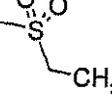
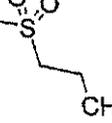
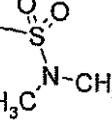
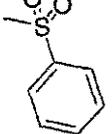
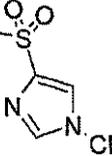
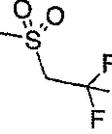
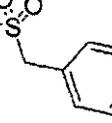
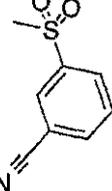
20

30

40

## 【 0 5 1 6 】

## 【化 1 5 8】

571	塩化ニコチノイル塩酸塩		378.1676
572	塩化メタンスルホニル		351.1256
573	塩化エタンスルホニル		365.1386
574	1-プロパンスルホニルクロリド*		379.1534
575	塩化ジメチルスルファモイル		380.1512
576	塩化ベンゼンスルホニル		413.1436
577	1-メチルイミダゾール-4-スルホニルクロリド*		417.1462
578	2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロリド*		419.1139
579	アルファートルエンスルホニルクロリド*		427.1569
580	3-シアノベンゼンスルホニルクロリド*		438.1380

10

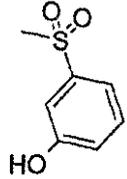
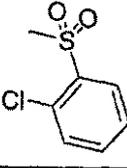
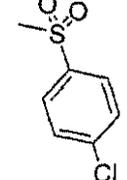
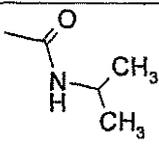
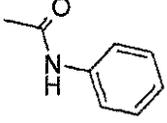
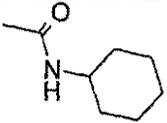
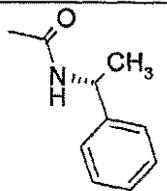
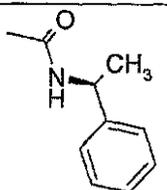
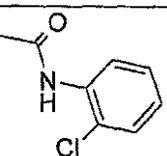
20

30

40

## 【 0 5 1 7 】

【化 1 5 9】

581	3- メトキシベンゼンスルホニルクロリド*		429.1349
582	2-クロロベンゼンスルホニルクロリド*		447.0996
583	4-クロロベンゼンスルホニルクロリド*		447.1031
584	イソプロピルイソシアネート		358.1994
585	フェニルイソシアネート		392.1794
586	シクロヘキシルフェニルイソシアネート		398.2305
587	(R)-(+)-アルファ メチルベンジルイソシアネート		420.2178
588	(S)-(-)-アルファ メチルベンジルイソシアネート		420.2149
589	2-クロロフェニルイソシアネート		426.1453

10

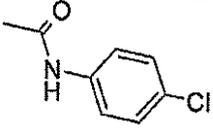
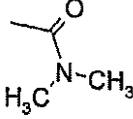
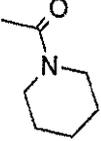
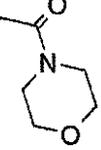
20

30

40

【 0 5 1 8 】

## 【化160】

590	4-クロロフェニルイソシアネート		426.1460
591	N,N-ジメチルカルバモイルクロリド		344.1856
592	1-ピペリジンカルボニルクロリド		384.2137
593	4-モルホリンカルボニルクロリド		386.1976

10

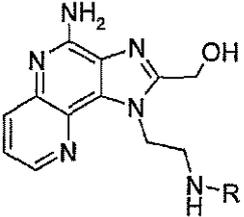
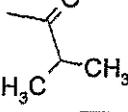
## 実施例594～632

下表の化合物は、1-(2-アミノエチル)-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンの代わりに1-(2-アミノエチル)-2-メトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを用いて実施例553～593に記載された方法に従って調製し、精製した。下表は、各実施例に使用された試薬、生じた化合物の構造、および単離されたトリフルオロ酢酸塩に関して観測された正確な質量を示している。

20

## 【0519】

## 【化161】

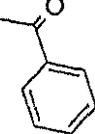
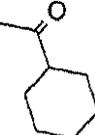
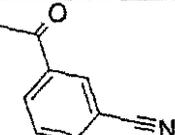
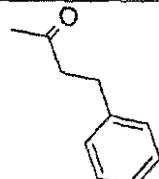
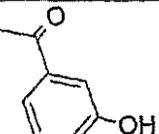
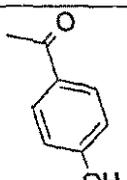
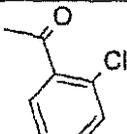
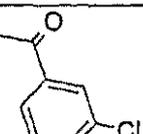
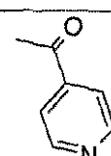
			
実施例	試薬	R	測定質量 (M+H)
594	塩化シクロプロパニル		327.1581
595	塩化イソブチル		329.1709

30

40

## 【0520】

## 【化 1 6 2】

596	塩化シクロヘキサンカルボニル		355.1859
597	塩化ベンズイル		363.1563
598	塩化シクロヘキサンカルボニル		369.2019
599	3-シアノベンズイルクロリド		388.1517
600	塩化ヒドリンナモイル		391.1868
601	3-メキシベンズイルクロリド		379.1512
602	p-7ニソイルクロリド		379.1526
603	2-クロロベンズイルクロリド		397.1193
604	3-クロロベンズイルクロリド		397.1198
605	塩化イニコチンイル塩酸塩		364.1515

10

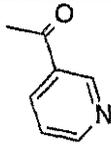
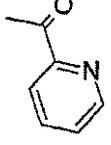
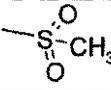
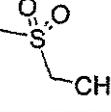
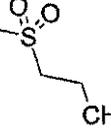
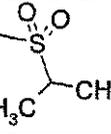
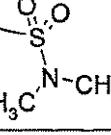
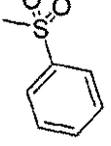
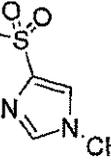
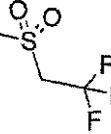
20

30

40

## 【 0 5 2 1】

## 【化 1 6 3】

606	塩化ニコチンイル塩酸塩		364.1535
607	塩化ピコリニル塩酸塩		364.1512
608	トランス-2-フェニル-1-シクロ プロパノールカルボニルクロリド*		403.1852
609	塩化メタンスルホニル		337.1070
610	塩化エタンスルホニル		351.1212
611	1-プロパンスルホニルクロリド*		365.1386
612	塩化イソプロピルスルホニル		365.1433
613	塩化ジメチルスルファモイル		366.1355
614	塩化ベンゼンスルホニル		399.1214
615	1-メチルイミダゾール-4- スルホニルクロリド*		403.1311
616	2,2,2- トリフルオロエタンスルホニルクロリド*		405.0953

10

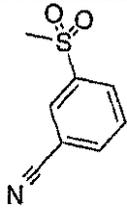
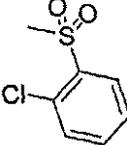
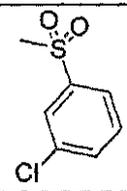
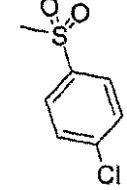
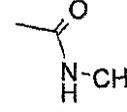
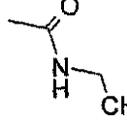
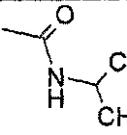
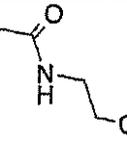
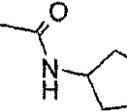
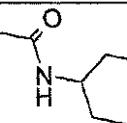
20

30

40

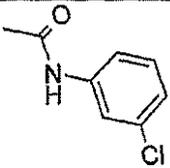
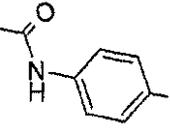
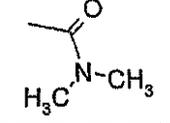
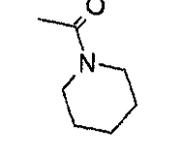
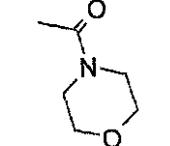
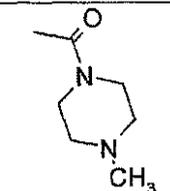
## 【 0 5 2 2 】

## 【化 1 6 4】

617	3- シアノベンゼンスルホニルクロリド*		424.1229	
618	2- クロロベンゼンスルホニルクロリド*		433.0872	10
619	3- クロロベンゼンスルホニルクロリド*		433.0867	
620	4- クロロベンゼンスルホニルクロリド*		433.0853	20
621	メチルイソシアネート		316.1528	
622	エチルイソシアネート		330.1660	
623	イソプロピルイソシアネート		344.1819	30
624	n-プロピルイソシアネート		344.1809	
625	シクロペンチルイソシアネート		370.1994	
626	シクロヘキシルフェニルイソシアネート		384.2152	40

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 1 6 5】

627	3-クロロフェニルイソシアネート		412.1300
628	4-クロロフェニルイソシアネート		412.1273
629	<i>N,N</i> -ジメチルカルバモイルクロリド		330.1686
630	1-ピペリジンカルボニルクロリド		370.1979
631	4-モルホリンカルボニルクロリド		372.1811
632	4-メチル-1-ピペラジンカルボニルクロリド		385.2098

10

20

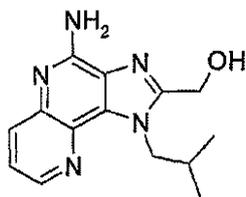
## 実施例 6 3 3

[ 4 - アミノ - 1 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 2 - イル ] メタノール

30

【 0 5 2 4 】

【 化 1 6 6 】



ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中、 2 - ( エトキシメチル ) - 1 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - アミン ( 2 . 0 g 、 6 . 6 9 m m o l 、 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの代わりに 2 - メチルプロパン - 1 - アミンを用いて実施例 1 4 8 の一般法に従って調製 ) の冷却溶液 ( 氷浴 ) に、三臭化ホウ素 ( 2 0 m L 、 ジクロロメタン中 1 M 溶液 ) を加えた。この混合物は淡紫色に変色し、周囲温度で 4 4 時間攪拌した。反応液を、メタノール ( 2 0 m L ) と塩酸水 ( 6 N 、 1 0 m L ) とでクエンチした。4 時間攪拌後、水酸化ナトリウム水 ( 5 0 % ) の添加により、p H を 1 0 に調整した。攪拌しながらジクロロメタン ( 5 0 m L ) を加え、層を分離した。水性フラクションをクロロホルム ( 2 x 2 5 0 m L ) で抽出した。有機フラクションを合わせて濃縮すると、1 . 4 g の [ 4 - アミノ - 1 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 2 - イル ] メタノールを白色

40

50

粉末として得た、mp 226 - 228。

【0525】

【化166A】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.52-8.51 (dd,  $J=1.6, 4.3$  Hz, 1H), 7.93-7.89 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.46-7.42 (dd,  $J=4.3, 8.4$  Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.69-5.65 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 4.79-4.77 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 4.74-4.71 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.44-2.39 (m, 1H), 0.91-0.88 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H);

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$  の分析理論値: C, 61.98; H, 6.31; N, 25.81; 実測値: C, 61.26; H, 6.07; N, 25.75。

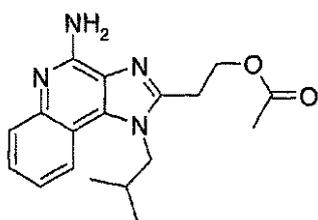
【0526】

実施例 634

2-(4-アミノ-1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチルアセテート

【0527】

【化167】



パート A

トルエン中、 $\text{N}^4$ -イソブチルキノリン-3,4-ジアミン (13.0 g、60.46 mmol) に、ピリジン塩酸塩 (2.1 g、8.14 mmol) に次いで塩化3-クロロプロピオニル (1.1 当量) を加えた。クリーム状懸濁液を、周囲温度で4時間攪拌してから、溶媒を減圧蒸発させた。得られた黄褐色固体をクロロホルムに溶解し、溶液を分液ロートに移した。有機層を、水 (1x) とブライン (2x) とで洗浄した。有機層を分離し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、溶媒を減圧蒸発させると黄褐色固体 (21 g) を得た。この黄褐色固体の一部 (7 g) を酢酸 (110 mL) に溶解し、周囲温度で4時間攪拌した。反応液を氷浴中で冷却し、6MのNaOH (300 mL) を少量ずつ加え、クリーム状懸濁液を得た。反応混合物を分液ロートに移し、生成物をクロロホルム (150 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせて乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、ろ液を減圧蒸発させると2-(1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチルアセテートを褐色油 (10 g) として得られ、これを次のステップに進めた。

【0528】

パート B

クロロホルム中、2-(1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチルアセテート (7.41 g、22.9 mmol) の攪拌溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%、10.3 g、49.9 mmol) を加え、反応液を周囲温度で4時間攪拌した。次に反応液を分液ロートに移し、ブライン (2x) で洗浄した。有機層を合わせて、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、ろ過し、ろ液を減圧蒸発させるとN-オキシド (15 g) を褐色固体として得た。

この褐色固体をクロロホルムに溶解し、氷浴中で冷却し、トリクロロアセチルイソシアネート (6.4 g mL、34.3 mmol) を滴下様式で加えた。反応液を1時間攪拌後、さらに1.5当量のトリクロロアセチルイソシアネートを加え、反応液を周囲温度で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をエタノールに懸濁させた。カリウムエトキシドをこの懸濁液に加え、反応液を1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタン (2

10

20

30

40

50

50 mL) に溶解し、分液ロートに移した。有機層を、水 (250 mL) で洗浄し、水層から分離し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し；ろ液を減圧蒸発させると褐色固体を得た。生成物を、分取 HPLC (1% 水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中 0~10% のメタノールの勾配で溶出する、ISCO Combiflash Separation、Biotage Si 40+M カラム) により単離して固体 (約 7 g) を得た。この固体の一部を、アセトニトリルから再結晶すると 2-(4-アミノ-1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチルアセテートを白色固体 (0.109 g) として得た、mp 187-189 ; MS (ESI) m/z 327 (M+H) ; C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 0.40 H<sub>2</sub>O の分析理論値 : C, 64.81 ; H, 6.89 ; N, 16.79 ; 実測値 : C, 64.54 ; H, 6.46 ; N, 16.90。

10

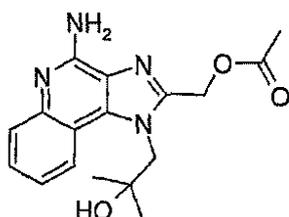
【0529】

実施例 635

[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチルアセテート

【0530】

【化168】



20

攪拌バーを備えた丸底フラスコに、1-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (1 g、3.5 mmol) に次いでジクロロエタン (20 mL) およびピリジン (3 mL) を加えた。この攪拌懸濁液に、塩化アセチル (0.27 mL、1.1 当量) を加え、反応液を周囲温度で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させると固体を得た。生成物を、分取 HPLC (1% 水酸化アンモニウムを有するジクロロメタン中 0~7% のメタノールの勾配で溶出する、ISCO Combiflash Separation、Biotage Si 40+M カラム) による 2 回の精製により単離して [4-アミノ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチルアセテートを灰白色固体 (130 mg) として得た、mp 203-205 ; MS (ESI) m/z 329 (M+H) ; C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.25 CH<sub>4</sub>O の分析理論値 : C, 61.59 ; H, 6.29 ; N, 16.66 ; 実測値 : C, 61.24 ; H, 6.22 ; N, 16.97。

30

【0531】

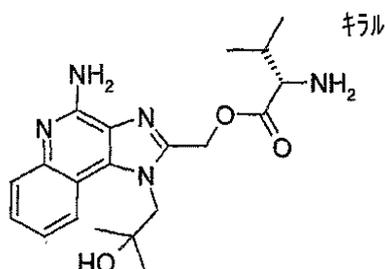
実施例 636

[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル L-バリデート

40

【0532】

【化169】



50

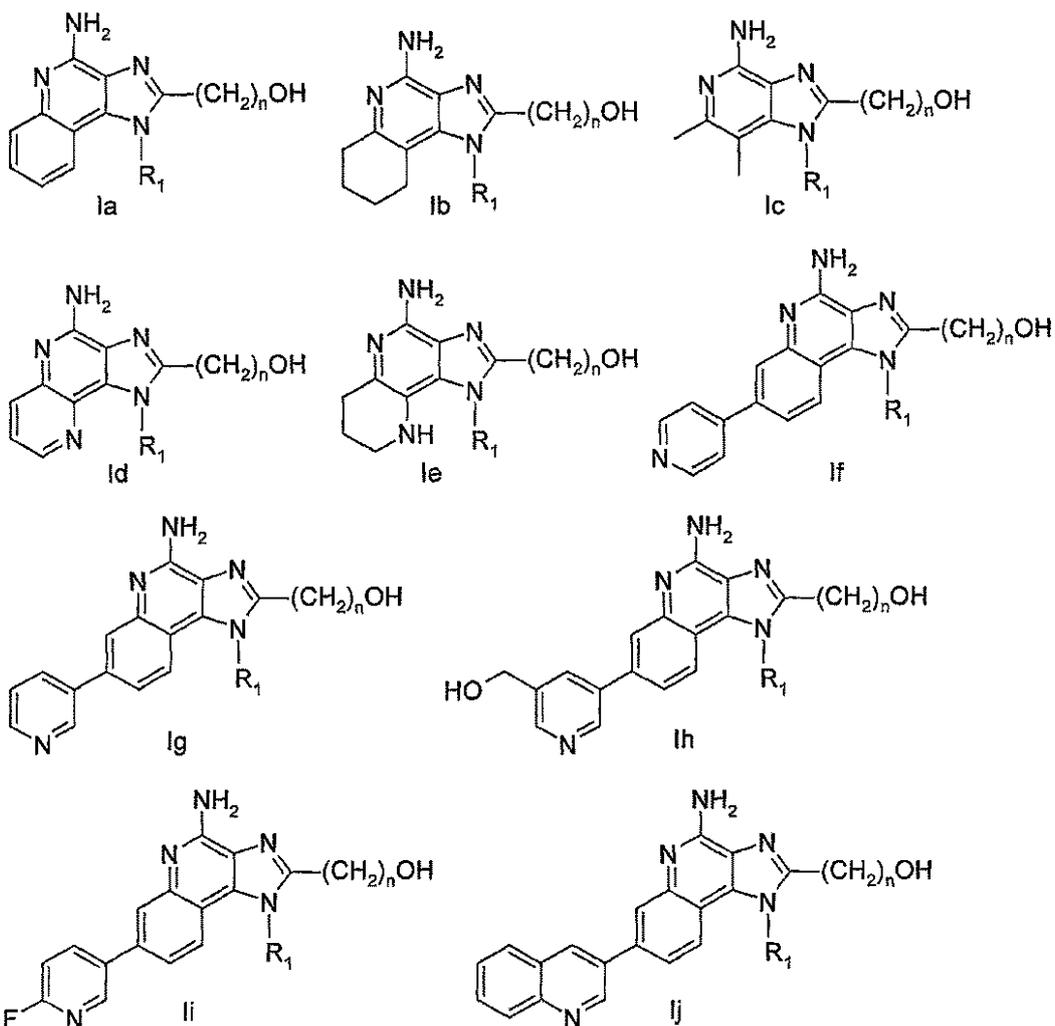
[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル-L-バリデートは、N-[4-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドの代わりに、1-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールを用いて(4-アミノ-1-{4-{(メチルスルホニル)アミノ}ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル-L-バリデートを調製するために使用された一般法に従って調製された。生成物は、灰白色針状晶として得られた、mp 190 - 192 ; MS (ESI) m/z 386 (M+H) ; C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の分析理論値：C, 62.32 ; H, 7.06 ; N, 18.17 ; 実測値：C, 62.08 ; H, 7.11 ; N, 17.96。

本発明の方法を実施する際に有用な代表的な化合物

上記の実施例のもののうち幾つかを含む一定の代表的な化合物は、以下の式I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I m、I n、I oまたはI p、および以下の置換基nならびにR<sub>1</sub>を有し、表の各列は、本発明の方法を実施する際に有用な特定の化合物を表すために式I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I m、I n、I oまたはI pに整合させている。

【0533】

【化170】



【0534】

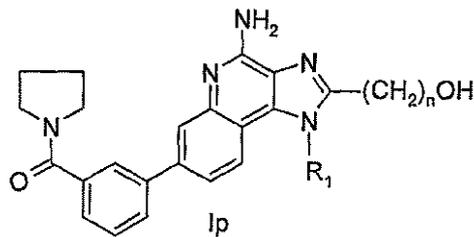
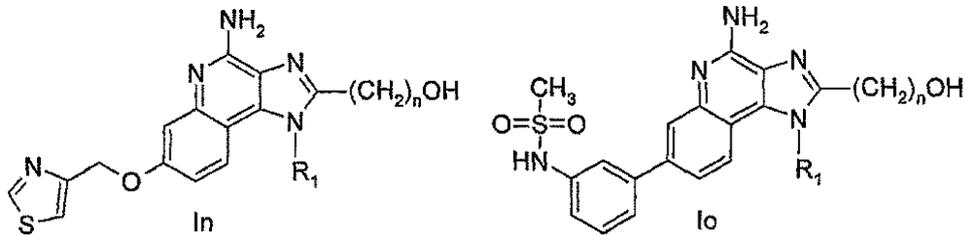
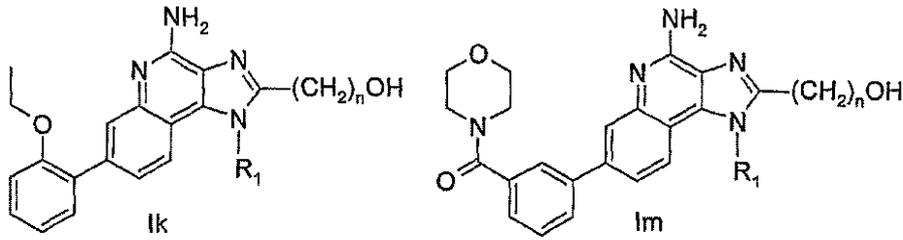
10

20

30

40

## 【化171】



n	R <sub>1</sub>
1	2-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-メチルプロピル
1	2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル
1	4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]ブチル
1	2,3-ジヒドロキシプロピル
1	2,2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピル
1	2-フルオロ-2-メチルプロピル
1	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
1	2-メチルプロピル
1	2-メチル-2-([(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル)アミノ]プロピル
1	2-([(1-メチルエチル)カルボニル]アミノ)エチル
1	4-([(1-メチルエチル)カルボニル]アミノ)ブチル
1	2-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル
1	4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル
1	2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル
1	4-[(4-モルホリンカルボニル)アミノ]ブチル

## 【0535】

## 【化 1 7 2】

1	2-[ (4-モルホリンカルボニル)アミノ]エチル
1	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル
1	(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル
1	(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル
1	(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル
1	(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル
2	2-[ (シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-2-メチルプロピル
2	2-[ (シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル
2	4-[ (シクロプロピルカルボニル)アミノ]プロピル
2	2, 3-ジヒドロキシプロピル
2	2, 2-ジメチル-3-(メチルスルホニル)プロピル
2	2-フルオロ-2-メチルプロピル
2	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル
2	2-メチルプロピル
2	2-メチル-2-([ (1-メチルエチル)アミノ]カルボニル)アミノ]プロピル
2	2-[ [ (1-メチルエチル)カルボニル]アミノ]エチル
2	4-[ [ (1-メチルエチル)カルボニル]アミノ]プロピル
2	2-メチル-2-[ (メチルスルホニル)アミノ]プロピル
2	4-[ (メチルスルホニル)アミノ]プロピル
2	2-[ (メチルスルホニル)アミノ]エチル
2	4-[ (4-モルホリンカルボニル)アミノ]プロピル
2	2-[ (4-モルホリンカルボニル)アミノ]エチル
2	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル
2	(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル
2	(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル
2	(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル
2	(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル

10

20

30

40

## ヒト細胞におけるサイトカイン誘導

サイトカイン誘導を評価するために、インビトロヒト血液細胞系を使用する。活性は、Testermanらによる「Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609」、Journal of Leukocyte Biology、58、365-372頁(1995年9月)に記載されているように、培養培地に分泌されたインターフェロン( )および腫瘍壊死因子( ) (それぞれIFN- およびTNF- )の測定に基づいている。

## 【0536】

50

### 培養用の血液細胞の調製

健常なヒトドナーからの全血を、静脈穿刺により、EDTAを含有するバキュテイナー管またはシリンジに採取される。末梢血単核細胞(PBMC)が、HISTOPAQUE-1077(Sigma、セントルイス、ミズーリ州)またはFicoll-Plus(Amersham Bioscience、ピスカタウェイ、ニュージャージー州)を用いて密度勾配遠心分離により全血から分離される。血液は、ダルベッコ磷酸緩衝生理食塩水(DPBS)またはハックス平衡塩類溶液(HBSS)により1:1に希釈される。交互に、全血を、密度勾配培地を含有するAccuspin(Sigma)またはLeucoSep(Greiner Bio-One社、ロングウッド、フロリダ州)の遠心分離フリット管に入れる。PBMC層を採取し、DPBSまたはHBSSで2回洗淨し、完全RPMI培地に $4 \times 10^6$ 細胞/mLで再懸濁する。PBMC懸濁液を、試験化合物を含有するRPMI完全培地の等容量を含有する96ウェル平底滅菌組織培養プレートに添加する。

10

#### 【0537】

##### 化合物の調製

化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解する。DMSO濃度は、培養ウェルへの添加に関して最終濃度が1%を超えてはならない。化合物は一般に、 $30 \sim 0.014 \mu\text{M}$ の範囲の濃度で試験する。対照としては、培地のみを有する細胞サンプル、DMSOのみを有する細胞サンプル(化合物なし)、および参照化合物を有する細胞サンプルが挙げられる。

20

#### 【0538】

##### インキュベーション

試験化合物の溶液は、完全RPMIを含有する最初のウェルに $60 \mu\text{M}$ で加え、ウェル内で連続3倍希釈を行う。次いでPBMC懸濁液を、等容量でウェルに添加し、試験化合物の濃度を所望の範囲(通常 $30 \sim 0.014 \mu\text{M}$ )にする。PBMC懸濁液の最終濃度は、 $2 \times 10^6$ 細胞/mLである。プレートは、滅菌プラスチックの蓋で覆い、緩やかに混合してから、5%二酸化酸素雰囲気中、37°Cで18時間から24時間インキュベートする。

#### 【0539】

##### 分離

インキュベーション後、プレートを4°Cで1000rpm(凡そ $200 \times g$ )において10分間遠心分離する。無細胞培養上澄液を取り出し、滅菌ポリプロピレン管に移す。サンプルは、分析まで-30°Cから-70°Cに維持する。該サンプルを、ELISAによるIFN- $\gamma$ およびIGEN/BioVerisアッセイによるTNF- $\alpha$ について分析する。

30

#### 【0540】

##### インターフェロン( $\gamma$ )および腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )の分析

IFN- $\gamma$ 濃度を、ピスカタウェイ、ニュージャージー州、PBL Biomedical Laboratoriesのヒトマルチサブタイプの比色サンドイッチELISA(カタログ番号41105)により判定する。結果はpg/mLで表される。

40

#### 【0541】

TNF- $\alpha$ 濃度は、ORIGEN M-Series Immunoassayにより判定し、ガイサースバーグ、メリーランド州、以前はIGEN Internationalとして知られていたBioVeris社のIGEN M-8アナライザー上で読み取る。この免疫アッセイでは、キャマリロ、カリフォルニア州、Biosource InternationalのヒトTNF- $\alpha$ 捕捉および検出抗体対(カタログ番号AHC3419およびAHC3712)を使用する。

#### 【0542】

##### アッセイデータおよび分析

全体としてアッセイのデータ出力は、化合物濃度(x軸)の関数としてのTNF- $\alpha$ お

50

よび I F N - の濃度値 ( y 軸 ) からなる。

【 0 5 4 3 】

データ分析は 2 段階を有する。最初に平均 D M S O ( D M S O 対照ウェル ) または実験的バックグラウンド ( 通常、 I F N - に関して 2 0 p g / m L および T N F - に関して 4 0 p g / m L ) の大きな方を、各読取り値から差し引く。バックグラウンド差し引きが負になった場合、読取り値は「 \* 」として報告され、信頼性のない検出値として注記される。引き続き算出および統計において、「 \* 」は、ゼロとして処理される。第二に、全てのバックグラウンド差し引き値に、単一の修正比率を掛けて実験ごとのばらつきを減少させる。修正比率は、過去の 6 1 の実験に基づく参照化合物の予想域 ( 未修正読取り ) で新たな実験における参照化合物域を割ったものである。これによって、用量応答曲線の形状を変えることなく、新たなデータに関する読取り値 ( y 軸 ) の基準化がもたらされる。使用される参照化合物は、 2 - [ 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ジメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エタノール水和物 ( 米国特許第 5 , 3 5 2 , 7 8 4 号 ; 実施例 9 1 ) であり、この予想域は、過去の 6 1 の実験からの中間用量値の総計である。

10

【 0 5 4 4 】

最低有効濃度は、所与の実験および化合物に関してバックグラウンドを差し引いた参照修正結果に基づいて算出される。最低有効濃度 ( μ モル ) は、試験されたサイトカインに関して一定のサイトカイン濃度 ( 通常、 I F N - に関して 2 0 p g / m L および T N F - に関して 4 0 p g / m L ) を超える応答を誘導する試験化合物の最低濃度である。最大応答 ( p g / m L ) は、用量応答曲線において到達した最大応答である。

20

【 0 5 4 5 】

本発明の方法に用いられた化合物および密接なアナログは、上記の試験方法を用いてサイトカイン合成を誘導する能力について試験した。使用されたアナログを下表に示す。

【 0 5 4 6 】

【 化 1 7 3 】

アナログ	化学名	参照
1	N-[2-(4-アミノ-2-メチル-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンホルホンアミド	米国特許 6,677,349 <sup>#</sup>
2	N-[2-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンホルホンアミド	米国特許 6,677,349 <sup>#</sup>
3	N-[2-(4-アミノ-2-プロピル-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンホルホンアミド	米国特許 6,677,349 <sup>#</sup>
4	N-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンホルホンアミド	米国特許 6,677,349 実施例 268
5	N-[2-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)-1,1-ジメチルエチル]メタンホルホンアミド	実施例 6 パート D

30

40

# この化合物は、具体的に例示されていないが、参考文献に開示された合成法を用いて容易に調製できる。

【 0 5 4 7 】

実施例 6 および 7 の化合物および幾つかの密接に関連するアナログを、上記の方法を用いて試験した。実施例 6、アナログ 2、アナログ 3 およびアナログ 5 に関する I F N - 用量応答曲線は図 1 に示す。実施例 6、アナログ 2、アナログ 3 およびアナログ 5 に関する T N F - 用量応答曲線は図 2 に示す。実施例 7、アナログ 1、アナログ 2 およびアナログ 4 に関する I F N - 用量応答曲線は図 3 に示す。実施例 7、アナログ 1、アナログ 2 およびアナログ 4 に関する T N F - 用量応答曲線は図 4 に示す。 I F N - の誘導に関する最低有効濃度、 T N F - の誘導に関する最低有効濃度、 I F N - に関する最大応答、 T N F - に関する最大応答が下表 7 に示され、 # は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が 1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

50

【 0 5 4 8 】

【 化 1 7 4 】

表 7

化合物	R <sub>2</sub>	最小有効濃度 ( $\mu$ M)		最大応答 (pg/mL)		#
		IFN	TNF	IFN	TNF	
実施例 7	-CH <sub>2</sub> OH	3.330	30.00	2250	121	5
実施例 6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.11	>30	7521	-	3
7ナロ <sup>*</sup> 1	-CH <sub>3</sub>	0.370	3.330	1846	1518	7
7ナロ <sup>*</sup> 2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.120	1.110	831	3670	4
7ナロ <sup>*</sup> 3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.120	0.370	832	7245	9
7ナロ <sup>*</sup> 4	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.040	0.370	889	10125	22
7ナロ <sup>*</sup> 5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	0.12	825	12518	6

10

20

さらに、本発明の方法に用いられた化合物および密接なアナログは、上記の試験方法を用いてサイトカイン生成を誘導する能力について試験した。使用されたアナログを下表に示す。

【 0 5 4 9 】

【 化 1 7 5 】

30

7ナロ <sup>*</sup>	化学名	参照
6	1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾリ <sup>*</sup> [4,5-c][1,5]ナフチリゾ <sup>*</sup> ン-1-イル)-2-メチル <sup>*</sup> ロパ <sup>*</sup> ン-2-オール	実施例 148 パート E
7	1-[4-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾリ <sup>*</sup> [4,5-c][1,5]ナフチリゾ <sup>*</sup> ン-1-イル)-2-メチル <sup>*</sup> ロパ <sup>*</sup> ン-2-オール	実施例 149 パート J

実施例 148 および 149 の化合物は、上記の試験法を用いて試験した。実施例 148、実施例 149、アナログ 6、およびアナログ 7 に関する IFN - 用量応答曲線を図 5 に示す。実施例 148、実施例 149、アナログ 6、およびアナログ 7 に関する TNF - 用量応答曲線を図 6 に示す。IFN - の誘導に関する最低有効濃度、TNF - の誘導に関する最低有効濃度、IFN - に関する最大応答、TNF - に関する最大応答が下表 8 に示され、# は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が 1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

40

【 0 5 5 0 】

【化 1 7 6】

表 8

化合物	R <sub>2</sub>	最小有効濃度 (μM)		最大応答 (pg/mL)		#
		IFN	TNF	IFN	TNF	
		実施例 148	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	10.0	
実施例 149	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3.33	30.0	1849	342	1
7ナウ <sup>*</sup> 6	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	658	4921	1
7ナウ <sup>*</sup> 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.04	0.37	4143	7762	1

10

さらに、本発明の方法に用いられた化合物および密接なアナログは、上記の試験方法を用いてサイトカイン生成を誘導する能力について試験した。使用されたアナログを下表に示す。

20

【 0 5 5 1】

【化 1 7 7】

7ナウ <sup>*</sup>	化学名	参照
8	1-(4-アミノ-2-エチル-7-ヒリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許出願 2004/0147543 実施例 142
9	1-(4-アミノ-2-プロピル-7-ヒリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許出願 2004/0147543 実施例 418
10	1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-7-ヒリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許出願 2004/0147543 実施例 126

30

実施例 163 の化合物および幾つかの密接に関連するアナログは、上記の試験法を用いて試験した。IFN - 用量応答曲線を図 7 に示す。TNF - 用量応答曲線を図 8 に示す。IFN - の誘導に関する最低有効濃度、TNF - の誘導に関する最低有効濃度、IFN - に関する最大応答、TNF - に関する最大応答が下表 9 に示され、# は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が 1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

40

【 0 5 5 2】

【化 1 7 8】

表 9

化合物	R <sub>2</sub>	最小有効濃度 ( $\mu\text{M}$ )		最大応答 (pg/mL)		#
		IFN	TNF	IFN	TNF	
実施例 163	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	>30	2251	*	1
7ナウ <sup>*</sup> 8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	0.37	1118	3234	4
7ナウ <sup>*</sup> 9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	0.37	597	3951	1
7ナウ <sup>*</sup> 10	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	0.12	840	0.12	5

10

\* 40 pg/mL の実験的バックグラウンド濃度以下。

20

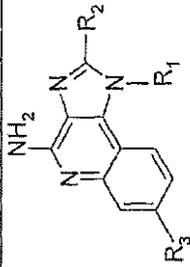
【0553】

本発明の化合物および密接に関連するアナログは、上記の試験法を用いてサイトカイン生合成を誘導する能力について試験した。IFN- $\gamma$  の誘導に関する最低有効濃度、TNF- $\alpha$  の誘導に関する最低有効濃度、IFN- $\gamma$  に関する最大応答、TNF- $\alpha$  に関する最大応答が下表 10 に示され、# は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が 1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

【0554】

【化 1 7 9】

表10



化合物	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	最小有効濃度 (μM)		最大応答 (pg/mL)		#
				IFN	TNF	IFN	TNF	
実施例 163				0.37	10	2886	51	3
7704* 8				0.12	0.37	1652	3571	6
7704* 9				0.04	0.37	597	3951	1
7704* 10				0.04	0.12	840	7867	7
7704* 11				0.37	1.11	829	3445	4

【 0 5 5 5 】

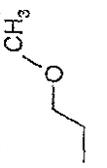
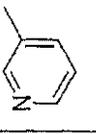
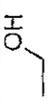
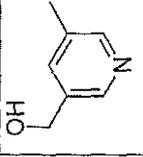
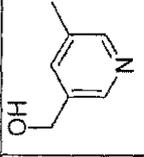
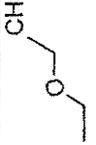
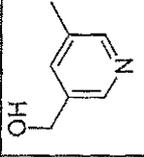
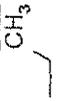
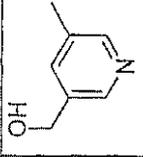
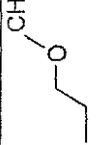
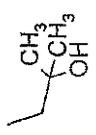
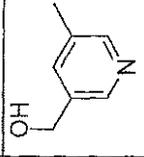
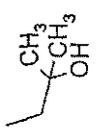
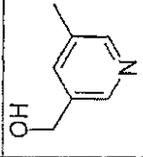
10

20

30

40

【化 1 8 0】

7704* 12					0.014	0.014	1065	8386	8
実施例 189					0.37	>30	4357	*	3
7704* 13					0.12	3.33	1771	8000	4
7704* 14					0.014	0.12	6308	18284	4
7704* 15					0.014	1.11	2084	10087	5
7704* 16					0.014	0.04	5868	16296	2
7704* 17					0.014	0.12	1079	16482	2

10

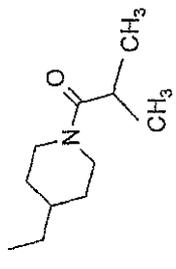
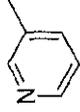
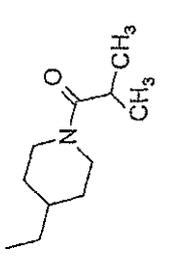
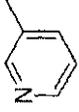
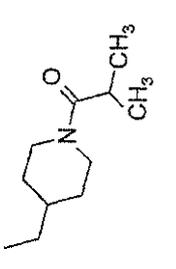
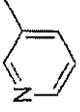
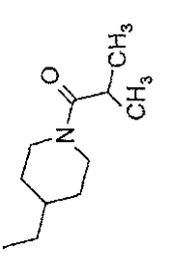
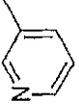
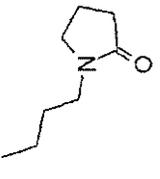
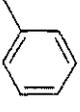
20

30

40

【 0 5 5 6 】

【化 1 8 1】

実施例 191				1.11	>30	969	*	1
7707* 18				0.12	0.37	2979	1449	2
7707* 19				0.12	1.11	1686	619	8
7707* 20				0.12	0.37	1157	1054	2
実施例 156				>30	>30	*	*	1

10

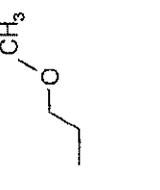
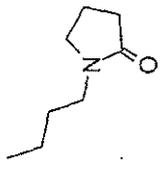
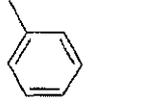
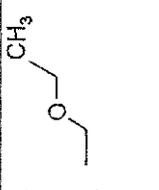
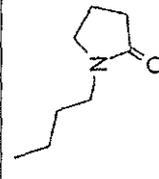
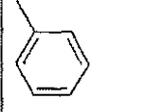
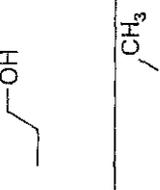
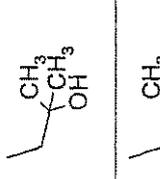
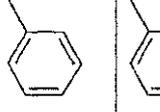
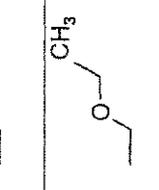
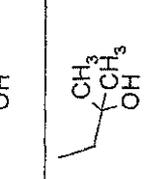
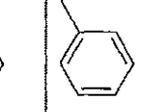
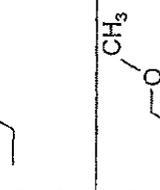
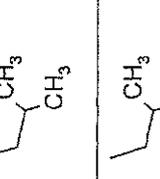
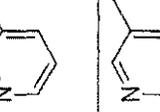
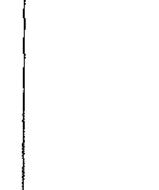
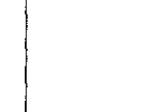
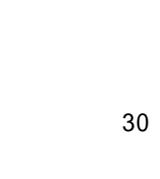
20

30

40

【 0 5 5 7 】

【化 1 8 2】

7700* 21					0.12	1.11	1880	201	2
7700* 22					0.37	1.11	1665	62	1
実施例 157					0.37	3.33	1274	67	1
7700* 23					0.014	0.014	260	2296	1
7700* 24					0.014	0.12	440	2238	1
実施例 158					0.37	3.33	1180	42	1
7700* 25					0.014	0.04	1199	3151	3

10

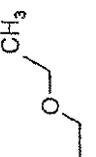
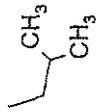
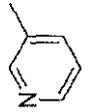
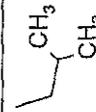
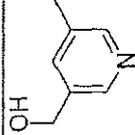
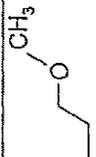
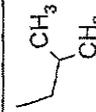
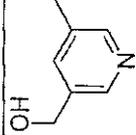
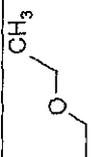
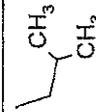
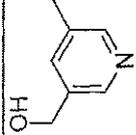
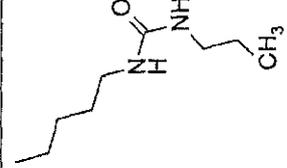
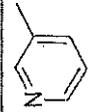
20

30

40

【 0 5 5 8 】

【化 1 8 3】

7747* 26				0.014	0.12	591	647	1
実施例 159				0.12	10	1891	349	1
7747* 27				0.014	0.04	1332	9563	2
7747* ;28				0.04	0.37	1263	3885	3
実施例 195				0.37	30	5089	81	1

10

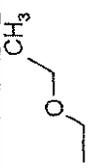
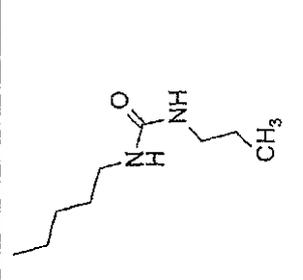
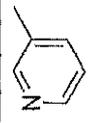
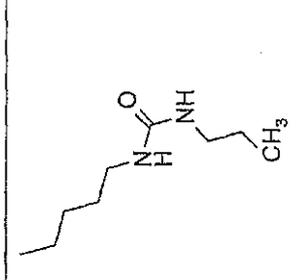
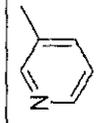
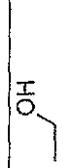
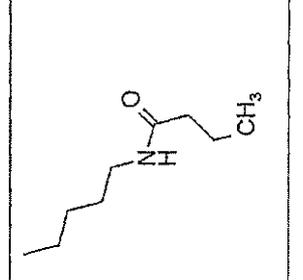
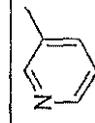
20

30

40

【 0 5 5 9】

【化 1 8 4】

7707 29				0.04	1.11	936	1059	2
7707 30				0.37	0.37	531	5284	1
実施例 196				0.12	>30	3516	*	1

10

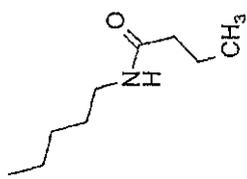
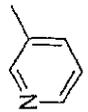
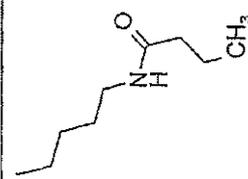
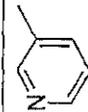
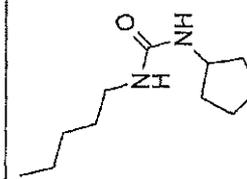
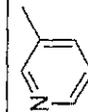
20

30

40

【 0 5 6 0 】

【化 1 8 5】

7704* 31				0.12	1.11	965	991	2
7704* 32				0.12	0.37	862	1647	2
実施例 197				0.04	10	4373	600	1

10

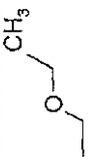
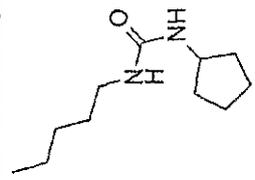
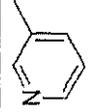
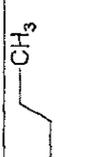
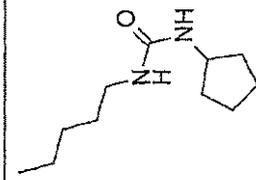
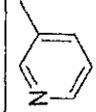
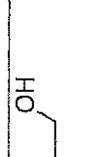
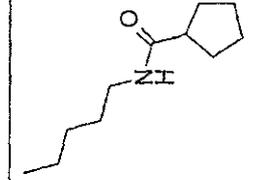
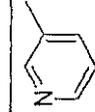
20

30

40

【 0 5 6 1 】

【化 1 8 6】

7707* 33				0.014	1.11	925	1618	2
7707* 34				0.014	0.37	649	9019	1
実施例 198				0.12	3.33	2745	410	1

10

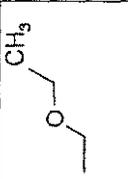
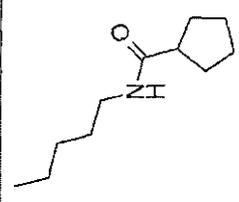
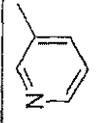
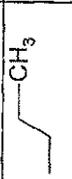
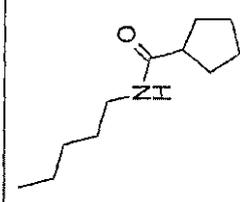
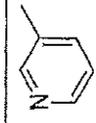
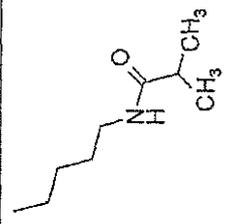
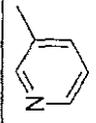
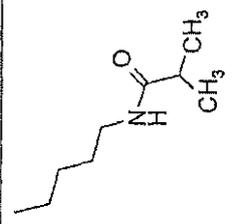
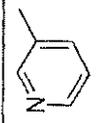
20

30

40

【 0 5 6 2 】

【化 1 8 7】

7+04* 35				0.04	0.37	969	1366	2
7+04* 36				0.12	0.37	521	2222	1
実施例 199				0.37	10	5880	217	1
7+04* 37				0.12	1.11	1194	728	2

10

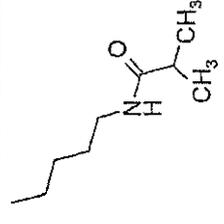
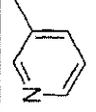
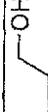
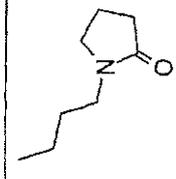
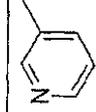
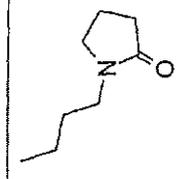
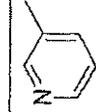
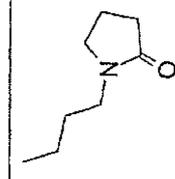
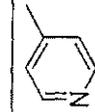
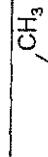
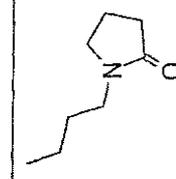
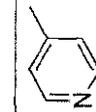
20

30

40

【 0 5 6 3 】

【化 1 8 8】

7740* 38				0.12	0.37	1610	960	2
実施例 160				30	>30	109	*	1
7740* 39				0.12	1.11	753	380	3
実施例 161				>30	>30	*	*	1
7740* 40				0.37	3.33	1179	943	3

10

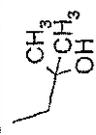
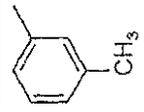
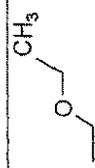
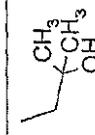
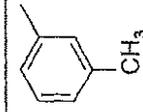
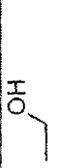
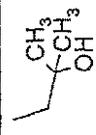
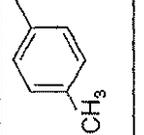
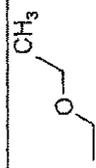
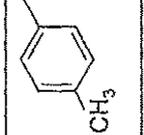
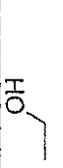
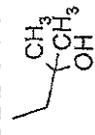
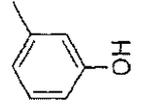
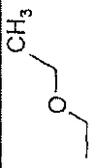
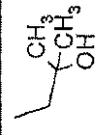
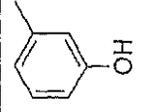
20

30

40

【 0 5 6 4 】

【化 1 8 9】

実施例 164					30	>30	87	*	1
7700 <sup>*</sup> 41				0.014	0.12	541	10184		1
実施例 165				0.37	0.37	1681	7423		1
7700 <sup>*</sup> 42				0.12	0.12	650	4456		1
実施例 168				0.37	10	12641	352		1
7700 <sup>*</sup> 43				0.04	0.04	740	3955		1

10

20

30

40

【 0 5 6 5 】

【化190】

実施例 201			>30	>30	>30	*	*	1
7分04 44			0.04	1.11	1382	3128	1	
実施例 205			3.33	>30	1087	*	1	
7分04 45			0.014	1.11	1062	2865	2	
実施例 206			1.11	>30	1266	*	1	

10

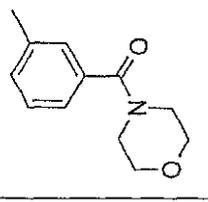
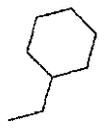
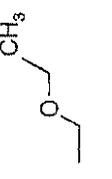
20

30

40

【0566】

## 【化 1 9 1】

1	1054	815	0.37	0.014		10
						20
						30
46						40

\* 実験的バックグラウンド濃度以下。

全てのアナログは、具体的に例示されているか、または米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 7 5 4 3 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

## 【 0 5 6 7】

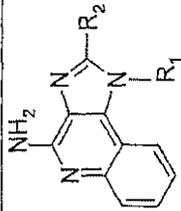
本発明の化合物および密接に関連するアナログは、上記の試験法を用いてサイトカイン生成を誘導する能力について試験した。IFN- $\alpha$  の誘導に関する最低有効濃度、TNF- $\alpha$  の誘導に関する最低有効濃度、IFN- $\gamma$  に関する最大応答、TNF- $\alpha$  に関する最大応答が下表 1 1 に示され、# は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が

1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

【 0 5 6 8 】

【 化 1 9 2 】

表 11



化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	最小有効濃度 (μM)		最大応答 (pg/mL)		#
			IFN	TNF	IFN	TNF	
実施例 7	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	3.33	30	1670	154	6
実施例 6	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.11	30	6527	*	4
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.37	3.33	1846	1518	9
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1096	9675	6
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	0.37	832	9780	11
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	0.37	1138	10665	33
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	0.12	1308	13908	8
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.37	3.33	1638	7151	1
実施例 368	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	0.37	>30	7220	*	3
実施例 3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.37	>30	2340	*	4
7707*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.12	10	7293	526	13
7707*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	3.33	2712	679	79
7707*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	2184	850	22
7707*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	1.11	2581	1439	10

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

【化 1 9 3】

7707*	52	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.37	7594	1931	13
実施例	115	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	1.11	>30	8361	*	1
7707*	53	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-\text{CH}_3$	0.12	10	1538	1400	1
7707*	54	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.37	3.33	4975	2570	1
7707*	55	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.12	1.11	11255	1298	3
7707*	56	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.12	1.11	3433	1580	2
7707*	57	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-\text{N}$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	8889	3494	8
実施例	122	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	>30	9651	*	3
7707*	58	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	1.11	30	2778	*	11
7707*	59	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.11	30	1912	238	2
7707*	60	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.11	10	2148	109	3
7707*	61	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.37	10	1338	463	9
7707*	62	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	1.11	3995	954	9
実施例	131	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	>30	8361	*	1
7707*	63	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	0.37	10	1019	805	2
7707*	64	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.12	3.33	1431	1453	3

【 0 5 7 0 】

10

20

30

40

【化 1 9 4】

7707*	65	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	10	1711	1929	2
7707*	66	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	0.37	561	3768	5
7707*	67	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	0.04	1805	5467	10
実施例	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	10	>30	3316	*	1
7707*	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.12	10	1610	820	3
7707*	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	10	3800	2401	6
7707*	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	30	10	2003	11432	2
7707*	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	3.33	1465	4918	9
7707*	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	0.04	5858	8547	6
実施例	125	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.37	>30	8361	*	1
7707*	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.37	3.33	1294	771	21
7707*	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1062	1545	7
7707*	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	828	848	3
7707*	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	1.11	2695	6169	2
実施例	133	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.37	>30	8361	*	1
7707*	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1001	3571	1
7707*	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1803	2525	1
7707*	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.37	3.33	1055	1312	2
7707*	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.014	0.37	1630	2191	4
実施例	99	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.37	>30	21829	*	1
7707*	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	3.33	10	1134	490	1

【 0 5 7 1 】

10

20

30

40

【化 1 9 5】

7+0 <sup>*</sup>	82	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.12	1.11	6571	3740	2
7+0 <sup>*</sup>	83	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.12	1.11	1289	1259	1
実施例	120	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	>30	5636	*	1
7+0 <sup>*</sup>	84	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$	3.33	>30	421	*	1
7+0 <sup>*</sup>	85	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.12	30	1325	411	1
7+0 <sup>*</sup>	86	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.04	1.11	3433	1674	1
実施例	128	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	30	>30	75	*	3
7+0 <sup>*</sup>	87	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	0.37	30	4843	463	2
7+0 <sup>*</sup>	88	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.12	1.11	6670	1379	2
7+0 <sup>*</sup>	89	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.014	5915	6169	2
実施例	130	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.014	3.33	8361	2001	1
7+0 <sup>*</sup>	90	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.014	0.12	922	2098	2
7+0 <sup>*</sup>	91	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.014	0.04	1133	3618	2
7+0 <sup>*</sup>	92	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	570	6449	2

【 0 5 7 2 】

【化 1 9 6】

実施例 5	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_{11}$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0.37	10	17274	1130	1
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_{11}$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.37	0.37	1052	12173	13
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_{11}$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1.11	3.33	2518	9721	1
実施例 124	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.12	3.33	3980	1446	1
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.04	0.37	832	1820	5
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.014	2133	1812	1
実施例 126	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	1.11	>30	8361	*	1
7700*	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.37	3.33	827	963	5
7700* ; 98	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	5915	6169	2
実施例 129	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	30	2702	85	1
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.04	0.37	405	13846	1
7700*	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	571	17626	1
実施例 132	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	>30	8361	*	1
7700*	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	1.11	3.33	571	156	3

【 0 5 7 3 】

10

20

30

40

【化 1 9 7】

7+07*	102	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	1.11	1504	3080	2
実施例	137	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	30	30	801	73	1
7+07*	103	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3.33	10	1031	3250	2
7+07*	104	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.12	2587	7719	4
実施例	138	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	>30	36	*	1
7+07*	105	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3.33	30	851	587	2
7+07*	106	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.12	3.33	1204	5694	5
実施例	142	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1.11	>30	1554	*	1
7+07*	107	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.11	3.33	1428	6363	3
7+07*	108	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.37	1.11	966	10587	4
実施例	1	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	10	1072	143	1
7+07*	109	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHS}(\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.04	0.37	638	6169	2
実施例	2	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	3.33	507	45	1
7+07*	110	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.12	1.11	647	6169	2
実施例	4	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0.37	3.33	1893	41	2
7+07*	111	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.12	0.37	656	11475	7

【 0 5 7 4】

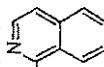
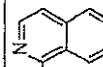
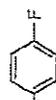
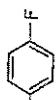
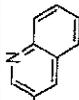
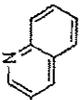
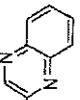
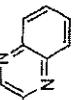
10

20

30

40

【化 1 9 8】

実施例 111	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.12	1.11	7753	983	1
7+0 <sup>*</sup> 112	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	2127	1462	7
実施例 112	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHS}(\text{O})_2-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	1.11	30	8361	76	1
7+0 <sup>*</sup> 113	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHS}(\text{O})_2-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	6032	3786	4
実施例 114	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	30	>30	23	*	1
7+0 <sup>*</sup> 114	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.04	0.37	127231	724	1
実施例 116	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	30	8361	1112	1
7+0 <sup>*</sup> 115	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	7545	9340	2
実施例 117	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	3.33	5520	1938	1
7+0 <sup>*</sup> 116	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.04	1129	7261	3

10

20

30

40

【 0 5 7 5 】

【化 1 9 9】

実施例 118	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	>30	5177	*	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.12	1257	1372	1
実施例 119	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.04	3.33	8361	693	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.014	1914	1853	2
実施例 121	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.37	3.33	2441	180	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_8\text{NHC}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.014	1584	1995	1
実施例 134	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	30	8361	315	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.04	0.37	1394	3317	1
実施例 135	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3.33	30	2464	146	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.37	1.11	1234	4849	2
実施例 140	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1,4}\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	1.11	>30	673	*	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1,4}\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	0.014	0.014	2556	11033	9
実施例 141	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.04	30	14046	243	1
7ナウ*	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	1.11	10	3011	405	2
実施例 364	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1.11	30	5343	164	1

【 0 5 7 6 】

10

20

30

40

## 【化 2 0 0】

7704*	124	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.12	0.37	1924	9513	4
実施例	365	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0.37	3.33	1488	74	1
7704*	125	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	0.37	10	2045	7512	7

10

20

30

40

50

\* 40 pg/mL の実験的バックグラウンド以下の TNF

アナログ 1 ~ 5、47 ~ 52、58 ~ 74、109、113、および 118 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6,331,539 号および米国特許第 6,677,349 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

アナログ 53 ~ 57、81 ~ 83、87 ~ 91、97、98、103、104、107、および 108 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6,541,485 号および米国特許第 6,573,273 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

アナログ 73 ~ 76 および 124 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6, 664, 264 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

アナログ 77 ~ 80 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6, 683, 088 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

アナログ 84 ~ 86、99、100、111、および 114 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6, 069, 149 号および米国特許第 6, 677, 349 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

アナログ 93 ~ 96、101、102、105、106、110、112、115、116、119、および 123 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6, 451, 810 号および米国特許第 6, 756, 382 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

10

アナログ 120 ~ 122 は、具体的に例示されていないか、または米国特許第 6, 664, 265 号に開示された合成法を用いて容易に調製される。

【0577】

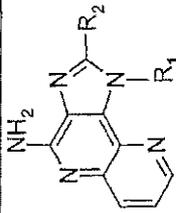
本発明および幾つかの例における化合物および密接なアナログ（下表 13）は、上記の試験法を用いてサイトカイン生合成を誘導する能力について試験した。IFN- $\gamma$  の誘導に関する最低有効濃度、TNF- $\alpha$  の誘導に関する最低有効濃度、IFN- $\gamma$  に関する最大応答、TNF- $\alpha$  に関する最大応答が下表 12 に示され、# は、化合物が試験された個別の実験数である。化合物が 1 回以上の実験で試験された場合、示された値は中間値である。

20

【0578】

【化 2 0 1】

表12



化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	最小有効濃度 (μM)		最大応答 (pg/mL)		#
			IFN	TNF	IFN	TNF	
実施例 148	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	10	2290	1316	3
実施例 149	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3.33	30	2063	331	2
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1674	7275	2
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.04	0.37	3142	7503	2
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	0.37	3.33	1952	6519	1
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.37	3.33	2150	3863	1
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	2484	5526	1
実施例 143	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH(CO)- 	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	10	1467	798	1
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH(CO)- 	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.014	0.014	1647	8691	1
実施例 144	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	10	30	1914	170	1
7707*	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.04	0.37	2465	9234	1
実施例 551	-CH <sub>2</sub> CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	3.33	1833	1922	1

【 0 5 7 9】

10

20

30

40

【化 2 0 2】

実施例	552	-CH <sub>2</sub> CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.11	10	1646	84	1
7+0 <sup>*</sup>	131	-CH <sub>2</sub> CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.37	10	2120	1679	2
実施例	633	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	1.11	30	1592	363	1
7+0 <sup>*</sup>	132	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.12	1.11	1524	3160	2
7+0 <sup>*</sup>	133	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0.37	1.11	1117	699	12
実施例	145	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.11	30	3008	7	2
実施例	146	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	10	>30	1520	*	1
実施例	147	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	30	>30	49	*	1

\* 4.0 pg/mLの実験的バックグラウンド以下

10

20

30

40

【 0 5 8 0 】

【化 2 0 3】

表13		
アナログ	化学名	参照
6	1-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	実施例 148 パート E
7	1-[4-アミノ-2-(2-エトキシメチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	実施例 149 パート J
126	1-(4-アミノ-2-メチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許 6,194,425**
127	1-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許 6,194,425**
128	1-(4-アミノ-2-プロピル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-2-オール	米国特許 6,194,425**
129	N-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-1, 1-ジメチルエチル]シクロヘキサカルボキサミド	実施例 143 パート H
130	N-[2-(4-アミノ-2-エトキシメチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル)-1, 1-ジメチルエチル]メタンシルホンアミド	実施例 144 パート A
131	1-(2-フルオロ-2-メチルピロリル)-2-メチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-4-アミン	米国特許 6,194,425**
132	2-エトキシメチル-1-(2-メチルピロリル)-2-メチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-4-アミン	米国特許 6,194,425**
133	2-メチル-1-(2-メチルピロリル)-2-メチル-1H-イミダゾール [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-4-アミン	米国特許 6,194,425 実施例 36

10

20

\* \* 作業例ではないが、この化合物は、開示された合成法を用いて容易に調製される。

【 0 5 8 1】

本明細書に引用された特許、特許文書、および刊行物の完全開示は、各々が個々に組み込まれているように、参照としてそれらの全体が本明細書に組み込まれている。本発明に対する種々の修飾および変更は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく当業者にとっては明らかとなる。当然のことながら、本発明を、本明細書に記載された例示的实施形態および実施例により過度に限定する意図はなく、このような実施例および実施形態は例としてのみ提供され、本発明の範囲は、本明細書の添付の特許請求の範囲によるのみ限定されることが意図されている。

30

【 図面の簡単な説明】

【 0 5 8 2】

【 図 1】 図 1 は、実施例 6、アナログ 2、アナログ 3、およびアナログ 5 に関する IFN-用量応答曲線（下表 7 に示された値に相当）を示している。

【 図 2】 図 2 は、実施例 6、アナログ 2、アナログ 3、およびアナログ 5 に関する TNF-用量応答曲線（下表 7 に示された値に相当）を示している。

40

【 図 3】 図 3 は、実施例 7、アナログ 1、アナログ 2、およびアナログ 4 に関する IFN-用量応答曲線（下表 7 に示された値に相当）を示している。

【 図 4】 図 4 は、実施例 7、アナログ 1、アナログ 2、およびアナログ 4 に関する TNF-用量応答曲線（下表 7 に示された値に相当）を示している。

【 図 5】 図 5 は、実施例 148、実施例 149、アナログ 6、およびアナログ 7 に関する INF-用量応答曲線（下表 8 に示された値に相当）を示している。

【 図 6】 図 6 は、実施例 148、実施例 149、アナログ 6、およびアナログ 7 に関する TNF-用量応答曲線（下表 8 に示された値に相当）を示している。

【 図 7】 図 7 は、実施例 163、アナログ 8、アナログ 9、およびアナログ 10 に関する IFN-用量応答曲線（下表 9 に示された値に相当）を示している。

50

【図8】 図8は、実施例163、アナログ8、アナログ9、およびアナログ10に関するTNF-用量応答曲線(下表9に示された値に相当)を示している。

【図1】

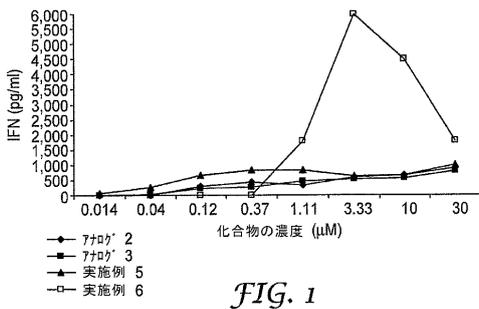


FIG. 1

【図3】

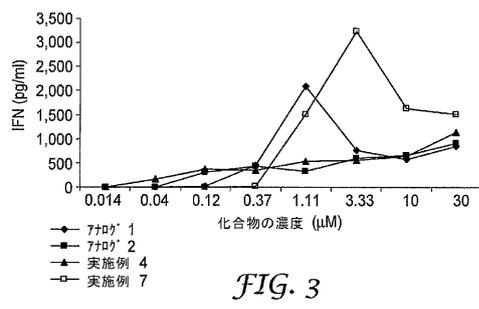


FIG. 3

【図2】

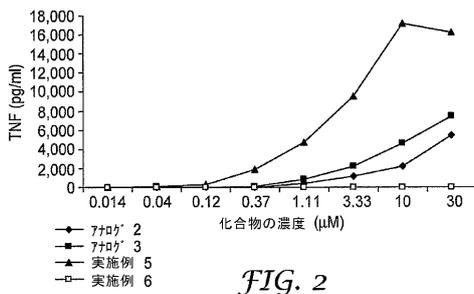


FIG. 2

【図4】

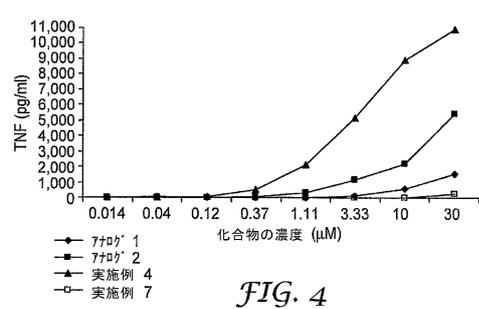


FIG. 4

【 図 5 】

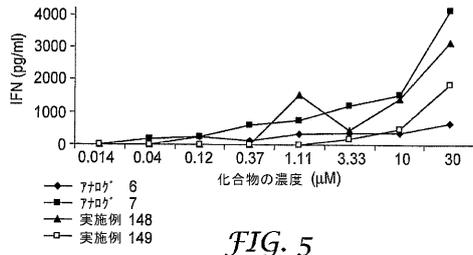


FIG. 5

【 図 7 】

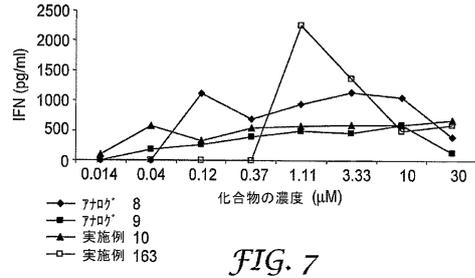


FIG. 7

【 図 6 】

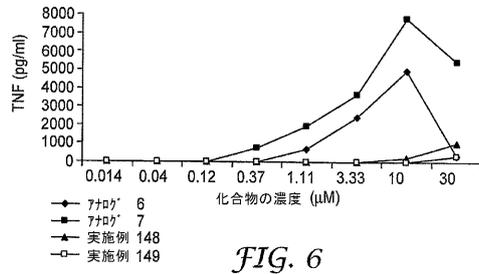


FIG. 6

【 図 8 】

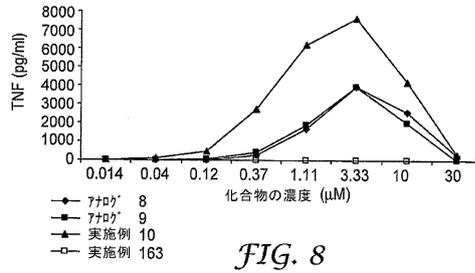
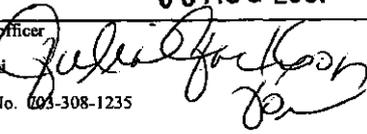


FIG. 8

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/06222
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8): C07D 471/02( 2006.01),471/14( 2006.01),487/04( 2006.01),487/14( 2006.01);A61K 31/4353( 2006.01),31/437( 2006.01)  USPC: 546/82;514/293 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/82; 514/293  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN Structure, File registry, File caplus.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO2003009852 (BILODEAU Mark T et al ) 06 February 2003 (06.02.2003) . See Rn 71703-04-03 . The compounds is a tautomer and differs from the applicants by the OH being directly attached to the imidazole ring.	1-43.
Y	Caplus English Abstract DN 91:175261 , Yutilov Yu et al 1978 pages 1193-78, 12pp. the reference discloses the tautomeric forms of the compounds of the applicants.	1-43.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"R" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 06 July 2007 (06.07.2007)		Date of mailing of the international search report 06 AUG 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Rita J. Desai  Telephone No. 703-308-1235

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C 0 7 D 471/14	1 0 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 7
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
	A 6 1 P 25/28	

(31)優先権主張番号 60/655,495

(32)優先日 平成17年2月23日(2005.2.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 クシルサガー, トゥシャー エー.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, 3 エム センター,  
ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 メリル, ブリオン エー.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, 3 エム センター,  
ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 ランガー, スコット イー.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, 3 エム センター,  
ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 リンドストローム, カイル ジェイ.

- アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ヨハネセン , サラ シー .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 マルスツアレク , グレゴリー ジェイ .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ウルスト , ジョシュア アール .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 マンスケ , カール ジェイ .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ニワス , シュリー  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ランドクイスト , グレゴリー ディー . ジュニア  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ヘップナー , フィリップ ディー .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 グリースグレーバー , ジョージ ダブリュー .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
- (72)発明者 ダニエルソン , マイケル イー .  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール , 3 エム センター ,  
 ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

F ターム(参考) 4C065 AA04 AA05 AA18 BB06 BB09 CC02 CC09 DD03 DD04 EE02  
 EE03 HH01 JJ01 JJ07 KK09 LL07 PP03 PP04 PP07 PP09  
 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16 PP17 PP18 PP19  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA53  
 ZA59 ZA89 ZA92 ZB03 ZB08 ZB09 ZB13 ZB22 ZB26 ZB27  
 ZB32 ZB33 ZB35 ZC02 ZC55