

(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2020-517603

(P2020-517603A)

(43) 公表日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-556272 (P2019-556272)	(71) 出願人	515192531 テキサス バイオメディカル リサーチ インスティテュート アメリカ合衆国 テキサス州 78227 サン アントニオ ウェスト ミリタリ ー ドライブ 8715
(86) (22) 出願日	平成30年4月13日 (2018.4.13)	(71) 出願人	504258527 国立大学法人 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月11日 (2019.12.11)	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/027528	(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(87) 国際公開番号	W02018/191642	(74) 代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
(87) 国際公開日	平成30年10月18日 (2018.10.18)		
(31) 優先権主張番号	62/485,273		
(32) 優先日	平成29年4月13日 (2017.4.13)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアモジアキン類似体およびその使用方法

(57) 【要約】

ウイルスの宿主細胞への侵入を阻止することができ、一般式Iの1種以上の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を含む医薬組成物、およびウイルス感染症を治療するためのこれらの医薬組成物の治療または予防投与の方法が本明細書に記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウイルスの宿主細胞への侵入を阻止することができ、一般式Iの化合物またはその医薬的に許容される誘導体を含む医薬組成物(式中、

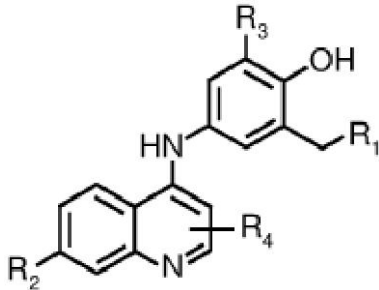
R1は、2個を超える炭素を含む、窒素から伸びている修飾アルキル鎖であり、

R2は、ハロゲンであり、

R3は、水素またはフェノール環付加物であり、

R4は、水素またはフェニル基である)：

【化 1】



一般式 I

【請求項 2】

R2が臭素である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R2が塩素である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R2がヨウ素である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ウイルスが、エボラウイルスである、請求項 1 または 2 または 3 または 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記宿主細胞がヒト細胞である、請求項 1 または 2 または 3 または 4 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

一般式 I の化合物と医薬的に許容される担体とを含む治療的に有効な量の医薬組成物をさらに含む、請求項 1 または 2 または 3 または 4 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

被検者におけるウイルス感染症を治療または予防する方法であって、前記一般式 I を有する治療的に有効な量の医薬組成物を前記被検者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 9】

前記ウイルス感染症がエボラウイルス感染症である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロピルアミノメチルフェノールを含む、請求項 8 または 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルペンチルアミノメチルフェノールを含む、請求項 8 または 9 記載の方法。

【請求項 12】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ヘキシルメチルアミノメチルフェノールを含む、請求項 8 または 9 記載の方法。

【請求項 13】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルオクチルアミノメチルフェノールを含む、請求項 8 または 9 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルフェノールを含む、請求項8または9記載の方法。

【請求項 15】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルプロピルアミノメチルフェノールを含む、請求項8または9記載の方法。

【請求項 16】

前記医薬組成物が4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(1-ピペリジニルメチル)フェノールを含む、請求項8または9記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年4月13日に出願された米国仮出願第62/485,273号の利益および優先権を主張し、その全体が本明細書に援用されている。

分野

本開示内容は、アモジアキンの類似体を含む組成物、および感染症を治療するためのこれらの組成物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

エボラウイルスは、ヒトにおいて25~90%の範囲の高い死亡率を伴う重度の感染症を引き起こす。その病気は、急速に進行し、患者や汚染物質と直接接触することで簡単に伝染することができる。西アフリカでの2013年12月から2016年1月の発症により、28,000人を超える感染者が発生し、約11,300人が死亡した。ウイルスは、制御が困難な世界的な人々の移動により、近隣地域に広がり、また米国および欧州諸国にも広がった。従って、重大な公衆衛生の脅威が世界中で発生した。しかし、現在、エボラウイルス感染症に対する承認された治療法はない。いくつかの抗ウイルス薬候補が患者でテストされているが、明確な有意な利益を示すものはなく、効果的な抗ウイルス治療の開発の必要性を強調している。

30

【発明の概要】

【0003】

概要

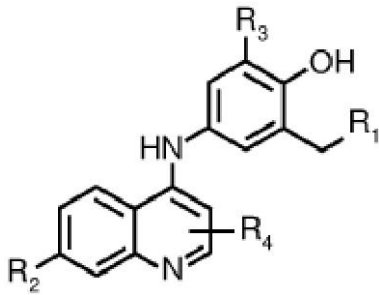
本明細書では、当該技術の欠点に対処する化合物および方法が開示され、任意の数の追加または代替の利点を示すことができる。本明細書では、特定のアモジアキン誘導体を使用して個人における感染の症状を改善するための化合物、組成物、および方法が記載される。ある種の実施態様には、エボラウイルス感染症を治療する方法が含まれる。

【0004】

ここでは、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻止することのできる医薬組成物が開示される。これらの医薬組成物は、一般式Iの化合物またはその医薬的に許容される誘導体を含む(式中、R1は、窒素から伸びている修飾アルキル鎖であり、R2は、ハロゲンであり、R3は、水素またはフェノール環付加物であり、R4は水素またはフェニル基である)：

40

【化1】



式I

10

【0005】

ある種の実施態様において、R2は臭素である。ある種の実施態様において、R2は塩素である。ある種の実施態様において、R2はヨウ素である。上記医薬組成物には、一般式Iの化合物および医薬的に許容される担体を含む治療的に有効な量の医薬組成物が含まれ得る。本明細書では、被検者におけるウイルス感染症を治療または予防する方法であって、一般式Iの化合物を含む治療的に有効な量の医薬組成物を上記被検者に投与することによる、上記方法も提供する。上記ウイルス感染症はエボラウイルス感染症であり得る。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジプロピルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジブチルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(エチルプロピルアミノ)メチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロピルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロピルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ヘキシルメチルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様においては、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルオクチルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルプロピルアミノメチルフェノールを含む。一実施態様において、上記医薬組成物は、4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(1-ピペリジニルメチル)フェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、アモジアキン(amiodiaquine)よりも大きい選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、50を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、100を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、200を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含む。

20

30

40

【0006】

本明細書では、被検者における病原性感染症を治療または予防する方法であって、一般式Iの化合物を含む治療的に有効な量の医薬組成物を上記被検者に投与することによる、上記方法も提供する。上記病原性感染症は、マラリア感染症、エボラウイルス感染症、またはその両方であり得る。

本開示内容の多数の他の態様、特徴、および利点は、式および表と併せて下記の詳細な説明から明らかにされ得る。

【発明を実施するための形態】

【0007】

50

詳細な説明

下記の説明では、様々な実施態様の完全な理解を得るために、多数の特定の詳細が記載されている。他の例では、ここで説明する実施態様を不必要に不明瞭にしないために、周知のプロセスおよび方法は特に詳細に説明しない場合がある。さらに、ここでの実施態様の説明は、ここで記載の実施態様を不明瞭にしないために、ある種の特徴または詳細を省略する場合がある。

下記の詳細な説明では、明細書の一部を形成する添付の式および表を参照する。他の実施態様を用いることができ、本開示内容の範囲から逸脱することなく論理的な変更を行うことができる。従って、下記の詳細な説明は、限定的な意味で解釈されるべきではない。

【0008】

抗マラリア薬であるアモジアキンを処方されたエボラウイルス病患者は、他の患者と比較して死亡のリスクが著しく低かった。アモジアキンは、4-アミノキノリン化合物であり、60年を超えて抗マラリア薬として臨床的に使用されている。それは、世界保健機関の必須医薬品リストに載っており、アフリカでは低コストで広く入手可能である。ヒトに急速に吸収された後、アモジアキンはチトクロームp450 2C8(CYP2C8)酵素によるデスエチルアモジアキンへの急速な代謝を受け、それは9~18日の長い半減期を有する。以前の報告は、細胞培養におけるアモジアキンと代謝産物デスエチルアモジアキンの両方の強力な抗エボラウイルス活性を示した。エボラウイルスにも感染したマラリア患者がアモジアキンを処方されたとき、これらの患者は、別の抗マラリア薬を服用している人または薬剤を服用していない人と比較して症例死亡率の低下を示した。これは、アモジアキンがエボラウイルス病患者に臨床的利益をもたらす可能性があることを示唆している。ただし、死亡率は65%から50%にのみ変化した。最適服用製剤および用法を開発することにより、またより効果的な誘導体を見出すことにより、アモジアキン分子を改善する必要性が認識された。本明細書では、細胞のエボラウイルス感染に対する毒性が減少し、効力が増加したアモジアキン誘導体を提供する。

【0009】

アモジアキンの抗ウイルス活性を改善するために、一連のアモジアキン誘導体が開発され、BSL4条件下でそれらの抗エボラウイルス活性について試験された。最初のスクリーニングでは、14種の化合物が、複製能のあるエボラウイルスに対してアモジアキンよりも強力であった。それらのいくつかは、130を超える選択指数を有した。また、そのスクリーニングは、定義された構造-活性相関を明らかにした。R1のアミノフェノール部分とR2のハロゲンの疎水性は、細胞毒性を増加させることなく抗ウイルス活性を増加させる鍵であった。重要なことに、これらの特徴は互いに独立しており、1つの分子に組合せられた。これらの構造-活性相関分析によると、第2セットの誘導体が合成された。この第2セットのすべての化合物は、R2にヨウ素とR1に様々なアルキル鎖を含んでいる。これらのほとんどの誘導体は、エボラウイルス感染を効率的に阻止した。7種の化合物は200を超える選択指数を示し、最初のスクリーニングでの強力な化合物よりも抗エボラウイルス化合物としての可能性が高いと思われた。機構分析には、シュードタイプウイルスとミニゲノム系を使用した。強力な化合物は、エボラウイルスの宿主細胞侵入を阻止することで、ゲノム複製を阻害するのではなく機能した。総合すると、この研究は、侵入ステップを標的とすることによりエボラウイルス感染症を強力に阻害するいくつかのアモジアキンベースの化合物を発見した。

【0010】

一態様において、本開示内容は、個体におけるウイルス性疾患の症状を改善する方法であって、一般式Iの化合物またはその医薬的に許容される誘導体を含む有効な量の医薬組成物を上記個体に投与することによる、上記方法であって、上記有効な量が上記ウイルス性疾患の症状を改善するのに十分な量である、上記方法を提供する。ある種の実施態様において、上記ウイルス性疾患はエボラウイルス疾患である。

【0011】

実施態様には、式Iを満たす有機化合物またはその医薬的に許容される誘導体が含まれ

10

20

30

40

50

、式中、R1は窒素から伸びている修飾アルキル鎖であり、R2はハロゲンであり、R3は水素またはフェノール環付加物であり；R4は水素またはフェニル基である。ある種の実施態様において、R2は臭素である。ある種の実施態様において、R2は塩素である。ある種の実施態様において、R2はヨウ素である。上記医薬組成物には、一般式Iの化合物および医薬的に許容される担体を含む治療的に有効な量の医薬組成物が含まれ得る。本明細書では、被検者におけるウイルス感染症を治療または予防する方法であって、一般式Iを有する治療的に有効な量の医薬組成物を上記被検者に投与することによる、上記方法も提供する。上記ウイルス感染症はエボラウイルス感染症であり得る。本明細書では、被検者における病原性感染症を治療または予防する方法であって、一般式Iの化合物を含む治療的に有効な量の医薬組成物を上記被検者に投与することによる、上記方法も提供する。上記病原性感染症は、マラリア感染症、エボラウイルス感染症、または両方であり得る。

10

実施態様には、式Iを満たす有機化合物が含まれ、式中、R1は、窒素から伸びている修飾アルキル鎖であり、2個以上の炭素原子を含む分枝またはヒドロキシル基、窒素または酸素を含むことができる閉炭素環を有し；R2は、ハロゲンであり；R3は、水素またはフェノール環付加物であり、R4は、水素またはフェニル基である。ある種の実施態様において、R2は臭素である。ある種の実施態様において、R2は塩素である。ある種の実施態様において、R2はヨウ素である。

【0012】

ここで使用される場合、下記の用語は下記の定義を有し得る。「医薬組成物」とは、本明細書に記載の化合物の1種以上、または有効成分としての医薬的に許容される誘導体、および少なくとも1種の医薬的に許容される担体または賦形剤の混合物を指す。医薬組成物の目的は、化合物の被検者への投与を容易にすることである。別の態様において、医薬組成物は、本明細書に記載の式のうちの1種の化合物、または医薬的に許容される誘導体、および医薬的に許容される担体または賦形剤を含むことができる。いくつかの実施態様において、上記医薬組成物には、2種以上の医薬的に許容される担体または賦形剤が含まれる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、アモジアキン(amiodiaquine)よりも大きい選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、50を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物14：4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(メチルプロピルアミノ)メチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物29：4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(エチルプロピルアミノ)メチルフェノールを含む。

20

30

【0013】

ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、100を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物18：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物26：4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジプロピルアミノメチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物28：4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジブチルアミノメチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物30：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ジメチルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物31：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルメチルアミノメチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物32：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-イソプロピルメチルアミノメチルフェノールを含む。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物35：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ブチルメチルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物41：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルブチルアミノメチルフェノールを含むことができる。

40

【0014】

50

ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、200を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物34：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロピルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物36：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルペンチルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物37：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ヘキシルメチルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物38：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルオクチルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物39：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物40：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルプロピルアミノメチルフェノールを含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、化合物43：4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(1-ピペリジニルメチル)フェノールを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0015】

本明細書で使用される「医薬的に許容される誘導体」という用語は、被検者への投与時に、上記活性成分を(直接または間接に)与えることのできる本明細書に記載される化合物の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、エステル、エーテル、水和物、多形体、溶媒和物、複合体、および付加物を指し、これらが含まれる。例えば、一般式Iの化合物の「医薬的に許容される誘導体」という用語には、被検者への投与時に、一般式Iの化合物を(直接または間接に)与えることのできる一般式Iの化合物のすべての誘導体(塩、プロドラッグ、代謝産物、エステル、エーテル、水和物、多形体、溶媒和物、複合体、および付加物など)が含まれる。

【0016】

本明細書で使用される「医薬的に許容される塩」という用語は、親化合物の生物学的有効性と特性を保持する塩を指す。また特に明記しない限り、医薬的に許容される塩には、本明細書で開示される式の化合物に存在し得る酸性基または塩基性基の塩が含まれる。本開示内容は、また、例として、上記の医薬的に許容される塩、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、およびそれらを含む医薬組成物の調製のためのある種のプロセスを提供する。

【0017】

ある種の実施態様は、一般式Iの化合物、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体およびそれらを含む医薬的に許容される組成物により形成される医薬的に許容される塩に関する。そのような塩を形成するために使用される典型的な無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸などが含まれる。脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される塩も使用できる。従って、そのような医薬的に許容される塩には、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン-2-安息香酸塩、臭化物、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、ベータ-ヒドロキシ酪酸塩、塩化物、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-プロモフェニルスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-

スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などが含まれる。

【0018】

本発明の実施態様には、一般式Iの化合物または医薬的に許容される誘導体、および医薬的に許容される担体または賦形剤が含まれる医薬組成物が含まれる。賦形剤、希釈剤、充填剤、結合剤、および担体などの医薬的に許容される成分は、不活性であるかまたは一般式Iの化合物の送達と分配に積極的に寄与することができる。本明細書の実施態様で使用される製剤には、ミクロクリスタリンセルロース、ラクトースー水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの賦形剤が、好ましくは少なくとも約50質量%、例えば、約50~90質量%の範囲が含まれる約50%から95質量%までの範囲で、より好ましくは約55~85質量%、例えば、約60質量%、約65質量%、約70質量%、約75質量%、または約80質量%が含まれる、約60質量%から約85質量%の範囲で、または約65質量%から約80質量%までの範囲で含まれる。

10

【0019】

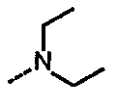
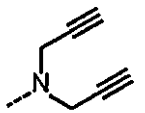
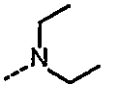
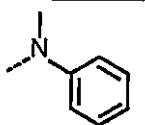
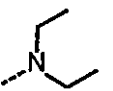
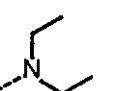
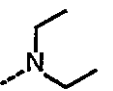

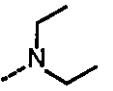
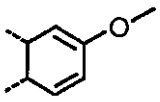
一般式Iの化合物の「有効量」は、症状および他の臨床結果の改善などの所望の生物学的効果をもたらすのに十分なその量であり、従って「有効量」はそれが適用される状況に依存する。一般式Iの化合物の有効量は1回以上の投与で投与することができる。

表1には、アモジアキンおよび45個のアモジアキン誘導体の化学構造および抗ウイルス活性が示されている。

【0020】

20

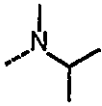
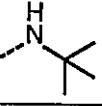

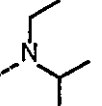

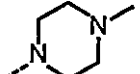
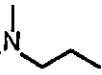
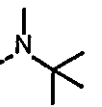

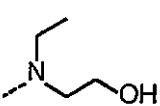


表1

化合物#	R1	R2	R3	R4	IC50 (μM)
アモジアキン		Cl	H	H	2.13 ± 0.32
1		Cl	H	H	5.78 ± 1.49
2		CF3	H	H	5.87 ± 1.46
3		Cl	H	H	6.39 ± 0.93
4		Br	H	H	1.55 ± 0.14
5		F	H	H	2.78 ± 0.28
6		H	H		1.64 ± 0.22
7		Cl	H		0.73 ± 0.07

10

20

30

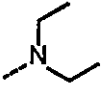
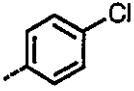

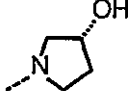
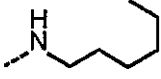
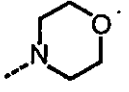
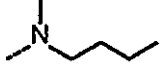
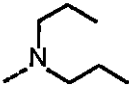
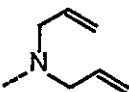
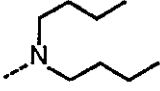
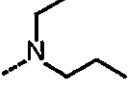

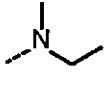
化合物#	R1	R2	R3	R4	IC50 (μM)
8		Cl	H	H	1.46 ± 0.14
9		Cl	H	H	1.21 ± 0.09
10		Cl	H	H	2.14 ± 0.21
11		Cl	H	H	1.46 ± 0.15
12		H	H	H	2.14 ± 0.18
13		Cl	H	H	1.68 ± 0.19
14		Cl	H	H	1.22 ± 0.11
15		Cl	H	H	1.28 ± 0.07
16		Cl	H	H	2.08 ± 0.22
17		Cl	H	H	1.77 ± 0.18
18		I	H	H	0.64 ± 0.05
19		Cl	H	H	1.80 ± 0.28

10

20

30

40

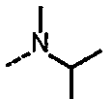
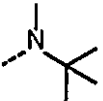
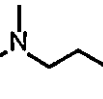
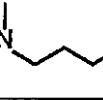
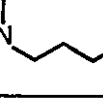
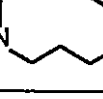
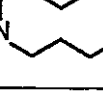
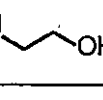
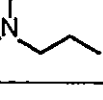
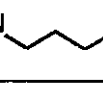
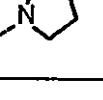
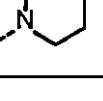
化合物#	R1	R2	R3	R4	IC50 (μM)
20		Cl		H	1.31 ± 0.10
21		Cl	H	H	$1.09 \pm \text{n.d.}$
22		Cl	H	H	1.73 ± 0.09
23		Cl	H	H	0.29 ± 0.03
24		Cl	H	H	6.03 ± 0.41
25		Cl	H	H	0.86 ± 0.08
26		Cl	H	H	0.94 ± 0.08
27		Cl	H	H	2.32 ± 0.32
28		Cl	H	H	0.72 ± 0.08
29		Cl	H	H	1.39 ± 0.13
30		I	H	H	0.69 ± 0.08
31		I	H	H	0.62 ± 0.06

10

20

30

40



化合物#	R1	R2	R3	R4	IC50 (μM)
32		I	H	H	0.29 ± 0.04
33		I	H	H	0.30 ± 0.04
34		I	H	H	0.43 ± 0.06
35		I	H	H	0.44 ± 0.04
36		I	H	H	0.37 ± 0.04
37		I	H	H	0.39 ± 0.02
38		I	H	H	0.26 ± 0.06
39		I	H	H	0.41 ± 0.05
40		I	H	H	0.36 ± 0.04
41		I	H	H	0.41 ± 0.04
42		I	H	H	0.66 ± 0.05
43		I	H	H	0.37 ± 0.07

10

20

30

40

化合物#	R1	R2	R3	R4	IC50(μ M)
44		I	H	H	1.59 \pm 0.12
45		I	H	H	1.95 \pm 0.22

【0021】

10

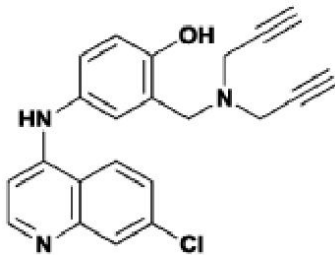
上記アモジアキン誘導体を合成する方法の実施態様は、下記の実施例により説明する。

【実施例】

【0022】

実施例1 - 化合物1 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ビス(2-プロピン-1-イル)アミノメチルフェノールの合成

【化2】



20

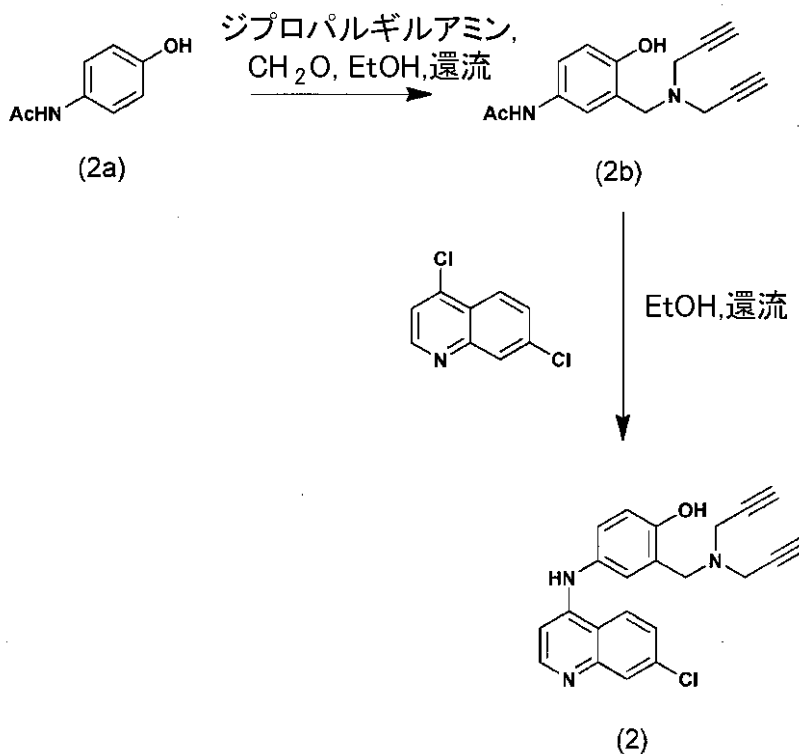
式II

式IIとして表される化合物1の合成スキームは、反応[1]に示されている。「還流」という用語は、熱を供給し、適切な凝縮器を使用して蒸発した反応物を反応に戻すことにより、有機反応の速度を上げるプロセスを指す。

【0023】

【化3】

30



40

反応[1]

50

【 0 0 2 4 】

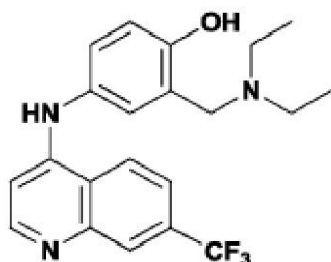
4-アセトアミドフェノール(2a)(858.6mg、5.68mmol)および37%ホルムアルデヒド(848 μ L、8.52mmol)の混合物をエタノール(5mL)に溶解し、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)を加えた。この混合物を約12時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル/メタノールの混合物(5:1体積/体積)を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製した。N-3-ビス(2-プロピン-1-イル)アミノメチル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(2b)(433.9mg、1.69mmol、収率30%)を白色結晶として得た。次に、N-3-ビス(2-プロピン-1-イル)アミノメチル-4-ヒドロキシフェニルアセトアミド(2b)(128.2mg、0.50mmol)と4,7-ジクロロキノリン(99mg、0.5mmol)の混合物をエタノール(5mL)に溶解し、この混合物を約6時間還流した。この反応混合物の温度を0 に調整した。次に、2%アンモニア水(10
~5mL)を攪拌しながら加え、桐山漏斗を使用して析出した結晶を分離した。粗結晶をメタノールから再結晶し、化合物1(15mg、0.04mmol、収率8%)を白色粉末として得た。得られた化合物を、プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)、炭素-13核磁気共鳴(^{13}C NMR)、およびエレクトロスプレーイオン化(ESI)による高分解能質量分析(HRMS)によって分析した。化合物1の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

^1H NMRデータ(400 MHz, CD_3OD): 8.32 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.27 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.84 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.48 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.19 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 7.17 (1H, s, Ar-H), 6.90 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.67 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 3.91 (2H, s, ArCH_2N), 3.54 (4H, m, NCH_2CC 20
H), 2.75 (2H, m, NCH_2CCH), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CD_3OD): 156.3, 152.4, 150.1, 136.6, 132.4, 127.9, 127.7, 127.1, 126.4, 124.6, 124.5, 119.1, 117.7, 101.8, 78.6, 75.5, 55.0, 42.3, 30.7. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は376.12112であり; 実測した質量は376.12012であった。融点は約189.0~189.4 と測定された。

【 0 0 2 5 】

実施例 2 - 化合物 2 : 4-(2-トリフルオロメチルキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

【 化 4 】



式 III

【 0 0 2 6 】

式 III として表される化合物 2 (180.8mg、0.47mmol、収率93%)は、実施例 1 と同じ手順を使用するが、4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりに4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(115.8mg、0.50mmol)を使用して黄色油状物として得た。得られた化合物を ^1H NMR、 ^{13}C NMR、およびHRMS-ESIにより分析した。化合物 2 の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記のとおりである。

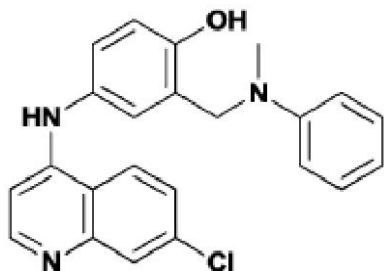
^1H NMRデータ(400MHz, CDCl_3): 8.57 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.31 (1H, s, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.65 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.10 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.94 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.88 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.72 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.79 (2H, s, ArCH_2N), 2.66 (4H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.15 (6H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.9, 152.2, 149.2, 148.1, 131.3, 131.0, 129.7, 127.9 (d, J 4), 125.6, 125.4, 123.4, 120.8, 120.5 (d, J 3), 117.3, 102.4, 56.8, 40
50

46.5, 11.2. $C_{21}H_{23}F_3N_3O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は390.17877であり；実測した質量は390.17829であった。融点は約189.9～190.6 と測定された。

【0027】

実施例3 - 化合物3：4-(7-クロロキノリン-4-イル-メチルアミノ)-2-(メチルフェニルアミノ)メチルフェノールの合成

【化5】



式IV

【0028】

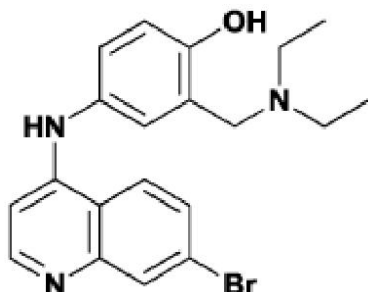
式IVとして表される化合物3(42.0mg、0.11mmol、収率22%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにN-メチルアニリン(992 μ L、8.52mmol)を使用して褐色固形物として得た。化合物3の 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

1H NMRデータ(400MHz, $CDCl_3$): 8.41 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.83 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.39 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.29 (2H, m, Ph-H), 7.07 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 7.02 (1H, m, Ar-H), 7.00 (3H, m, Ph-H), 6.93 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.83 (1H, brs, Ar-NH-Ar), 6.60 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 4.45 (2H, s, $ArCH_2N$), 2.92 (3H, s, NCH_3), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, $CDCl_3$): 155.1, 151.4, 150.1, 149.6, 149.0, 135.4, 130.4, 129.3, 128.2, 125.9, 125.2, 125.0, 124.5, 121.3, 120.8, 117.4, 117.1, 117.0, 101.2, 57.1, 40.3. $C_{23}H_{21}ClN_3O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は390.13677であり；実測した質量は390.13602であった。融点は約101.2～104.6 と測定された。

【0029】

実施例4 - 化合物4：4-(7-ブロモキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

【化6】



式V

【0030】

式Vとして表される化合物4(144.2mg、0.36mmol、収率72%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)をそれぞれジエチルアミン(881 μ L、8.52mmol)および4-クロロ-7-ブロモキノリン(126.5mg、0.53mmol)を使用して褐色粉末として得た。化合物4の 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、融点は下記の通りである。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.45 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.18 (1H, d, J 2.4, キノリン-H), 7.75 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.56 (1H, dd, J 8.8および2.4, キノリ

10

20

30

40

50

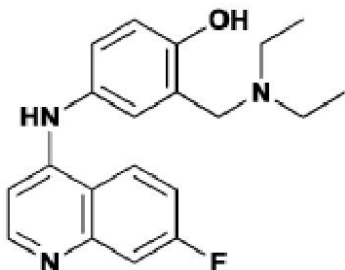
ン-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.64 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.79 (2H, s, ArCH₂N), 2.66 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および ¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 156.7, 151.8, 149.6, 149.5, 132.1, 129.9, 128.3, 125.6, 125.3, 123.4, 121.0, 117.7, 117.1, 101.4, 56.8, 50.9, 46.4, 11.2. C₂₀H₂₃BrN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は400.10190であり; 実測した質量は400.10155であった。融点は約194.3~195.8 と測定された。

【0031】

実施例5 - 化合物5: 4-(7-フルオロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

10

【化7】



式VI

20

【0032】

式VIとして表される化合物5 (108.5mg、0.32mmol、収率64%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりにそれぞれジエチルアミン(881 μL、8.52mmol)および4-クロロ-7-フルオロキノリン(95.3mg、0.53mmol)を使用して灰色粉末として得た。化合物5の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、融点は下記の通りである。

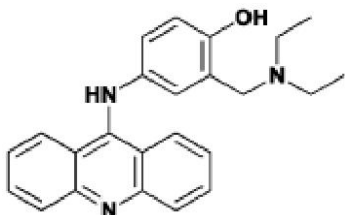
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.45 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 7.89 (1H, m, キノリン-H), 7.63 (1H, m, キノリン-H), 7.25 (1H, m, キノリン-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.93 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.60 (1H, brs, Ar-OH), 6.59 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 3.78 (2H, s, ArCH₂N), 2.65 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 163.1 (d, J 248), 156.7, 151.9, 150.1 (d, J 12), 149.6, 129.9, 125.6, 125.3, 123.3, 121.7 (d, J 10), 117.2, 115.9, 115.0 (d, J 25), 113.4 (d, J 20), 100.8, 56.8, 50.8, 46.5, 11.2. C₂₀H₂₃FN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は340.18197であり; 実測した質量は340.18174であった。融点は約185.5~186.7 と測定された。

30

【0033】

実施例6 - 化合物6: 4-(9-アクリジニルアミノ)-2-[(ジエチルアミノ)メチル]フェノールの合成

【化8】



式VII

40

【0034】

式VIIとして表される化合物6 (90.0mg、0.25ミリモル、収率25%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりにそれぞれジエチルアミン(881 μL、8.52ミリモル)および

50

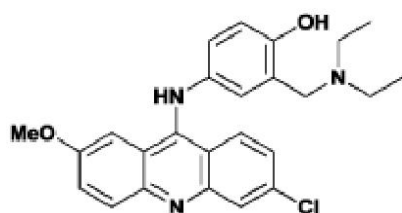
9-クロロアクリジン(213.6mg、1.00mmol)を使用して褐色油状物として得た。化合物6の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は以下の通りである。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.97 (2H, d, J 8.8, アクリジン-H), 7.90 (2H, m, アクリジン-H), 7.97 (2H, m, アクリジン-H), 7.97 (2H, m, アクリジン-H), 6.88 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.77 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 3.64 (2H, s, ArCH₂N), 2.59 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.09 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 154.5, 151.1, 138.1, 130.6, 123.2, 123.1, 120.4, 120.2, 118.4, 116.9, 116.5, 116.0, 115.7, 56.8, 46.3, 11.2. C₂₄H₂₆N₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は372.20704であった: 実測した質量は372.20636であった。

10

【0035】

実施例7 - 化合物7: 2-[(ジエチルアミノ)メチル]-4-[(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)アミノ]フェノールの合成

【化9】



20

式VIII

【0036】

式VIIIとして表される化合物7(309.0mg、0.71mmol、収率71%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりにそれぞれジエチルアミン(881μL、8.52mmol)および9-クロロアクリジン2-メトキシ-6,9-ジクロロアクリジン(305.9mg、1.10mmol)を使用して褐色油状物として得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および化合物7の融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.03 (1H, s, アクリジン-H), 7.93 (1H, d, J 9.2, アクリジン-H), 7.82 (1H, d, J 9.2, アクリジン-H), 7.32 (1H, dd, J 9.2および2.4, アクリジン-H), 7.15 (1H, dd, J 9.2および1.6, アクリジン-H), 7.03 (1H, d, J 2.4, アクリジン-H), 6.81 (1H, dd, J 8.4および2.8, Ar-H), 6.73 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.49 (1H, d, J 2.8, Ar-H), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.60 (2H, s, ArCH₂N), 2.56 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.06 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 155.9, 154.1, 147.8, 144.0, 136.3, 135.0, 127.2, 125.1, 125.0, 124.8, 123.0, 120.3, 120.0, 119.4, 117.4, 116.8, 56.8, 55.2, 46.3, 11.2. C₂₅H₂₇ClN₃O₂⁺[M+H]⁺についての計算されたHRMS-ESI質量は436.17863であり; 実測した質量は436.17705であった。融点は約92.9~93.5と測定された。

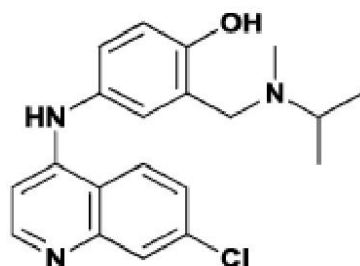
30

【0037】

実施例8 - 化合物8: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(イソプロピルメチルアミノ)メチルフェノールの合成

40

【化10】



式IX

50

【 0 0 3 8 】

式IXとして表される化合物8 (42.0mg、0.11mmol、収率22%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにメチルイソプロピルアニリン(878 μ L、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物8の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

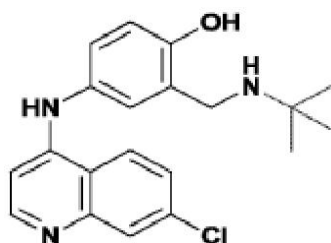
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.46 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 7.99 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.85 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.41 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.85 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.70 (1H, brs, Ar-OH), 6.62 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 3.77 (2H, s, ArCH_2N), 3.05 (1H, hept, J 6.8, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (6H, s, NCH_3), 1.12 (6H, d, J 6.8, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.9, 151.8, 149.4, 149.4, 135.2, 129.8, 128.8, 125.7, 125.6, 125.3, 123.1, 121.1, 117.4, 117.1, 101.3, 57.1, 52.8, 35.3, 17.3. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は356.15242であり、実測した質量は356.15170であった。融点は約98.2~99.8 と測定された。

10

【 0 0 3 9 】

実施例9 - 化合物9 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-tert-ブチルアミノメチルフェノールの合成

【 化 1 1 】



20

式X

【 0 0 4 0 】

式Xとして表される化合物9 (75.4mg、0.04mmol、収率4%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52ミリモル)の代わりにtert-ブチルアミン(902 μ L、8.52ミリモル)を使用して白色固形物として得た。化合物9の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

30

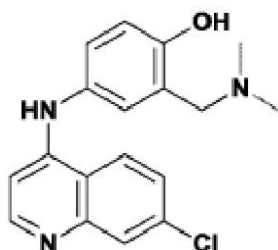
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 8.33 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.31 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.86 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.52 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.40 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 7.30 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 7.03 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.69 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 4.20 (2H, s, ArCH_2N), 1.48 (9H, s, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CD_3OD): 156.0, 152.5, 152.0, 149.7, 137.0, 132.5, 129.4, 129.2, 127.4, 126.7, 124.7, 121.0, 119.0, 117.5, 101.9, 58.3, 42.5, 26.0. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は356.15242であり、実測した質量は356.15179であった。融点は約237.8~238.4 と測定された。

40

【 0 0 4 1 】

実施例10 - 化合物10 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジメチルアミノメチルフェノールの合成

【化12】



式XI

【0042】

10

式XIとして表される化合物10(142.9mg、0.44mmol、収率39%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにジメチルアミン(695 μ L、8.52mmol)を使用して白色固形物として得た。化合物10の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

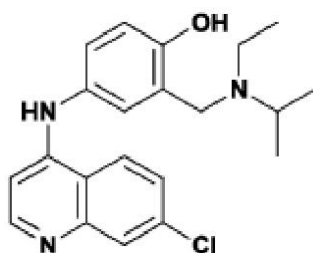
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.48 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.4, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および2.4, キノリン-H), 7.10 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.89 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.52 (1H, brs, Ar-OH), 3.66 (2H, s, ArCH_2N), 2.37 (6H, s, NCH_3), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.5, 152.0, 149.6, 149.2, 135.1, 130.0, 129.0, 125.8, 125.2, 123.1, 120.9, 117.4, 117.2, 101.4, 76.7, 62.7, 44.5. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は328.12112であり; 実測した質量は328.12068であった。融点は約210.9~212.1 と測定された。

20

【0043】

実施例11 - 化合物11: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(エチルイソプロピルアミノ)メチルフェノールの合成

【化13】



式XII

30

【0044】

式XIIとして表される化合物11(302.9mg、0.30mmol、収率30%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにエチルイソプロピルアミン(1031 μ L、8.52mmol)を使用して褐色固形物として得た。化合物11の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

40

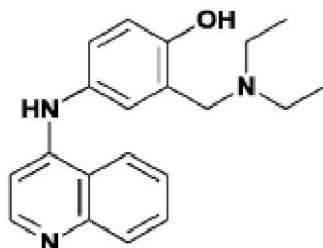
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.48 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 7.99 (1H, d, J 1.6, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および1.6, キノリン-H), 7.07 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.0, Ar-H), 6.84 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 6.54 (1H, brs, Ar-OH), 3.80 (2H, s, ArCH_2N), 3.15 (1H, hept, J 6.8, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.58 (2H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.17 (3H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.11 (6H, d, J 6.8, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.9, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.8, 129.0, 125.7, 125.4, 125.3, 123.5, 121.0, 117.4, 117.2, 101.4, 52.8, 49.4, 43.1, 17.3, 13.3. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は370.16807であり; 実測した質量は370.16749であった。融点は約174.8~175.8 と測定された。

50

【0045】

実施例12 - 化合物12 : 2-[(ジエチルアミノ)メチル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)フェノールの合成

【化14】



式XIII

10

【0046】

式XIIIとして表される化合物12(108.5mg、0.32mmol、収率64%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりにそれぞれジエチルアミン(881 μ L、8.52mmol)および4-クロロキノリン(81.8mg、0.50mmol)を使用して灰色粉末として得た。化合物12の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

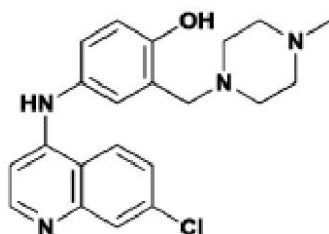
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.50 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.02 (1H, d, J 8.4, キノリン-H), 7.88 (1H, d, J 8.4, キノリン-H), 7.68 (1H, m, キノリン-H), 7.49 (1H, m, キノリン-H), 7.10 (1H, dd, J 8.8および2.4, Ar-H), 6.94 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.8, Ar-H), 6.52 (1H, brs, Ar-OH), 3.79 (2H, s, ArCH_2N), 2.66 (4H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.5, 151.0, 149.1, 148.9, 130.3, 130.2, 129.2, 125.4, 125.2, 125.0, 123.3, 119.3, 119.0, 117.1, 101.1, 56.9, 46.4, 11.2. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は322.19139であった; 実測した質量は322.19072であった。融点は約156.3~156.9 と測定された。

20

【0047】

実施例13 - 化合物13 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチルフェノールの合成

【化15】



式XIV

30

【0048】

式XIVとして表される化合物13(377.3mg、1.08mmol、収率36%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりに4-メチルピペラジンを(948 μ L、8.52mmol)を使用して黄色針状結晶として得た。化合物13の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.47 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.83 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.12 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.95 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.89 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.60 (1H, brs, Ar-OH), 3.73 (2H, s, ArCH_2N), 2.59 (8H, m, ピペラジニル-H), 2.33 (4H, m, ピペラジニル- CH_3), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.1, 151.8, 149.4, 149.3, 135.3, 130.2, 128.8

40

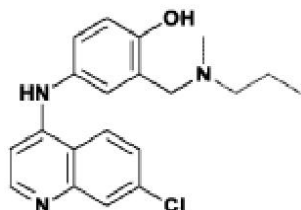
50

, 125.8, 125.8, 125.5, 122.4, 121.0, 117.4, 117.2, 101.3, 61.2, 54.9, 52.5, 45.9 . $C_{21}H_{24}ClN_4O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は383.16332であり ; 実測した質量は383.16242であった。融点は約173.3 ~ 174.1 と測定された。

【 0 0 4 9 】

実施例14 - 化合物14 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(メチルプロピルアミノ)メチルフェノールの合成

【化16】



式XV

10

【 0 0 5 0 】

式XVとして表される化合物14(602.6mg、1.69mmol、収率48%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにN-メチルプロピルアミン(874 μ L、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および化合物14の融点は下記の通りである。

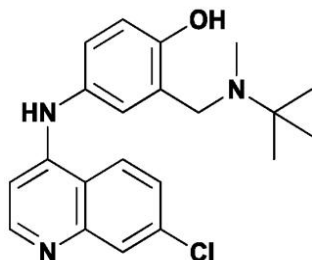
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.47 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 7.99 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.41 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.0, Ar-H), 6.87 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.60 (1H, brs, Ar-OH), 3.70 (2H, s, $ArCH_2N$), 2.47 (2H, m, $NCH_2CH_2CH_3$), 2.31 (3H, s, NCH_3), 1.60 (2H, m, $NCH_2CH_2CH_3$), 0.95 (3H, t, J 7.2, $NCH_2CH_2CH_3$), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, $CDCl_3$): 156.5, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.6, 125.3, 123.2, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 61.3, 59.0, 41.1, 20.1, 11.6. $C_{20}H_{23}ClN_3O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は356.15242であり ; 実測した質量は356.15188であった。融点は約174.5 ~ 175.3 と測定された。

20

【 0 0 5 1 】

実施例15 - 化合物15 : 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(tert-ブチルメチルアミノ)メチルフェノールの合成

【化17】



式XVI

40

【 0 0 5 2 】

式XVIとして表される化合物15(113.0mg、0.31mmol、収率9%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52ミリモル)の代わりにN-tert-ブチルメチルアミン(1021 μ L、(8.52ミリモル)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物15の 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.48 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.81 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.43 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリ

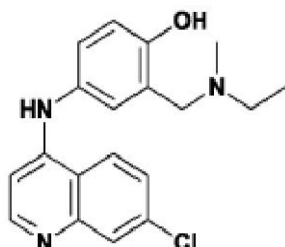
50

ン-H), 7.07 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.91 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.84 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 6.45 (1H, brs, Ar-OH), 3.85 (2H, brs, ArCH₂N), 2.30 (3H, s, NCH₃), 1.24 (9H, s, NC(CH₃)₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 156.9, 152.0, 149.6, 149.2, 135.1, 129.7, 129.1, 125.7, 125.4, 125.3, 123.5, 120.9, 117.4, 117.2, 101.4, 55.0, 54.4, 34.6, 25.8. C₂₁H₂₅ClN₃O⁺ [M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は370.16807であり; 実測した質量は370.16768であった。融点は約185.4~187.8 と測定された。

【0053】

実施例16 - 化合物16: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(エチルメチルアミノ)メチルフェノールの合成

【化18】



式XVII

【0054】

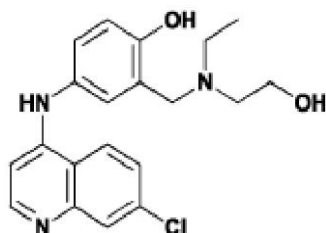
式XVIIとして表される化合物16(829.8mg、2.43mmol、収率61%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにN-エチルメチルアミン(730μL、8.52mmol)を使用して白色固形物として得た。化合物16の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 8.30 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.25 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.83 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.47 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.14 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 7.06 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.84 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 3.75 (2H, s, ArCH₂N), 2.61 (2H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 2.35 (3H, s, NCH₃), 1.18 (3H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CD₃OD): 157.3, 152.5, 152.4, 150.1, 136.6, 131.9, 127.7, 127.2, 126.8, 126.4, 124.8, 124.5, 119.1, 117.7, 101.7, 60.6, 51.7, 41.1, 12.3. C₁₉H₂₁ClN₃O⁺ [M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は342.13677であり; 実測した質量は342.13629であった。融点は約182.9~184.4 と測定された。

【0055】

実施例17 - 化合物17: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルフェノールの合成

【化19】



式XVIII

【0056】

式XVIIIとして表される化合物17(612.1mg、1.63mmol、収率40%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにエチル(2-ヒドロキシエチル)アミン(826μL、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物17の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りであ

10

20

30

40

50

る。

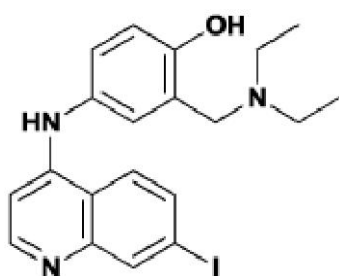
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.47 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 7.99 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.43 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.10 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.94 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.88 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.52 (1H, brs, Ar-OH), 3.85 (2H, s, ArCH_2N), 3.84 (2H, t, J 4.2, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.77 (2H, t, J 4.2, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.73 (2H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.16 (3H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), および ^{13}C NMRデータ (100MHz, CDCl_3): 156.3, 151.9, 149.5, 149.2, 135.2, 130.1, 129.0, 125.8, 125.7, 125.3, 123.3, 120.9, 117.4, 101.4, 60.0, 57.6, 55.1, 47.8, 11.1. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は372.14733であり; 実測した質量は372.14673であった。融点は約171.7~172.5 と測定された。

10

【0057】

実施例18 - 化合物18: 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

【化20】



20

式XIX

【0058】

式XIXとして表される化合物18(125.2mg、0.28mmol、収率93%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL 、8.52mmol)および4,7-ジクロロキノリン(99.0mg、0.50mmol)の代わりにそれぞれジエチルアミン(881 μL 、8.52mmol)および4-クロロ-7-ヨードキノリン(91.0mg、0.32mmol)を使用して灰色粉末として得た。化合物18の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

30

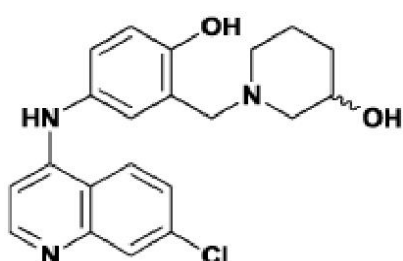
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.44 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.42 (1H, d, J 1.2, キノリン-H), 7.72 (1H, dd, J 8.8および1.2, キノリン-H), 7.60 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.64 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.55 (1H, brs, Ar-OH), 3.78 (2H, s, ArCH_2N), 2.65 (4H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), および ^{13}C NMRデータ (100MHz, CDCl_3): 156.7, 151.5, 149.8, 149.4, 138.8, 133.5, 129.8, 125.5, 125.3, 123.4, 120.8, 118.1, 117.2, 101.5, 95.3, 56.8, 46.4, 11.2. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は448.08803であり; 実測した質量は448.08638であった。融点は約189.7~190.4 と測定された。

40

【0059】

実施例19 - 化合物19: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)メチルフェノールの合成

【化21】



50

式XX

【 0 0 6 0 】

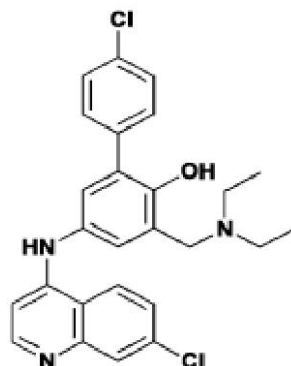
式XXとして表される化合物19(478.3mg、1.25mmol、収率37%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりに3-ヒドロキシピペリジン(862 μ L、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物19の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 8.30 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.24 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.83 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.46 (1H, dd, J 9.2および2.0, キノリン-H), 7.14 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 7.06 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.85 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 3.75 (1H, m, ピペリジニル-H), 3.74 (2H, m, ArCH₂N), 2.96 (1H, m, ピペリジニル-H), 2.74 (1H, m, ピペリジニル-H), 2.24 (1H, m, ピペリジニル-H), 2.16 (1H, m, ピペリジニル-H), 1.88 (2H, m, ピペリジニル-H), 1.58 (1H, m, ピペリジニル-H), 1.38 (1H, m, ピペリジニル-H), および¹³C NMRデータ(100MHz, CD₃OD): 157.0, 152.5, 152.4, 150.1, 136.6, 132.1, 127.7, 127.3, 126.8, 126.4, 124.5, 124.4, 119.1, 117.7, 101.7, 67.8, 61.5, 61.1, 53.9, 33.5, 32.9. C₂₁H₂₃ClN₃O₂⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は384.14733であり; 実測した質量は384.14693であった。融点は約182.5~183.4 と測定された。

【 0 0 6 1 】

実施例20 - 化合物20 : 6-(4-クロロフェニル)-4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

【化22】



式XXI

【 0 0 6 2 】

式XXIとして表される化合物20の合成スキームは、反応[11]に示されている。4-クロロフェノール(2551.4mg、20mmol)を水(20mL)に懸濁し、3N HCl水溶液(20mL)を加えた。0で、10mLの水中の硝酸ナトリウム(1.38g、20mmol)の溶液を、得られた溶液に20分かけて滴下した。5mLの得られた溶液に、p-アミノフェノール(40a)(1091.3mg、10mmol)および水(16mL)を加えた。濃塩酸1mL中の三塩化チタン(616.9mg、4mmol)の溶液を5分間かけてこの溶液に滴下した。10分間攪拌した後、20mLの水中の水酸化ナトリウム(2g)とチオ硫酸ナトリウム(2g)の溶液を、得られた溶液に加えた。攪拌後、酢酸エチルと水をこの溶液に加え、この混合物を水層と有機層に分離した。この水層を酢酸エチルで抽出し、抽出物をその有機層と合わせた。得られた溶液を塩飽和溶液で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次に、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(1:1体積/体積)の混合物を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)フェノール(20b)を黄色の結晶として得た(188.5mg、0.86mmol、収率43%)。4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)フェノール(20b)(181.8mg、0.83mmol)と4,7-ジクロロキノリン(172.1mg、0.87mmol)をエタノール(3mL)に溶解し、3N HCl水溶液(100 μ L)を加えた。この混合物を10時間還流した。この反応混合物の温度を0 に調整し、攪拌しながら2%アンモニア水(約9mL)を加えた。桐山漏斗を使用して析出した結晶を分離した。

【 0 0 6 3 】

10

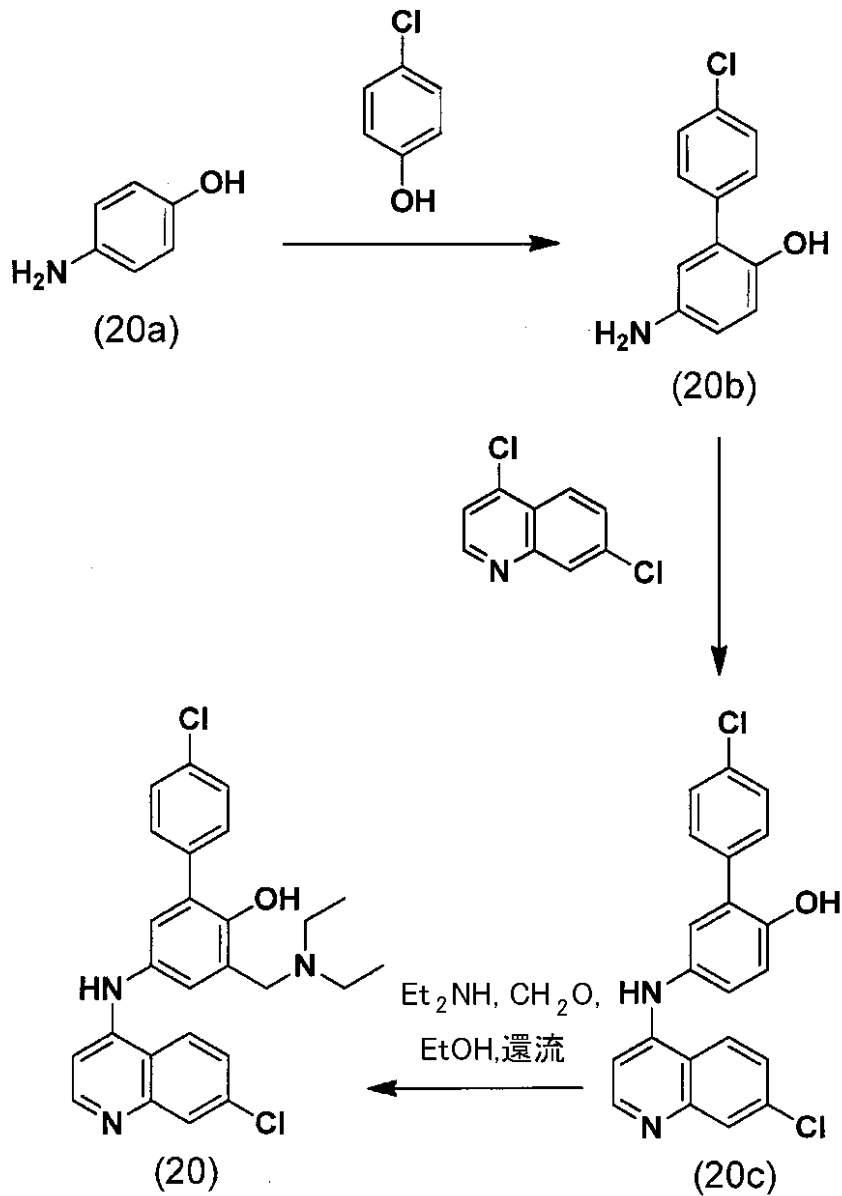
20

30

40

50

【化23】



10

20

30

反応[II]

【0064】

粗結晶をメタノールから再結晶し、4'-クロロ-5-[(7-クロロ-4-キノリニル)アミノ]-[1,1'-ビフェニル]-2-オール(20c)(314.3mg、0.82mmol、収率99%)を黄色の粉末として得た。得られた4'-クロロ-5-[(7-クロロ-4-キノリニル)アミノ]-[1,1'-ビフェニル]-2-オール(114.4mg、0.3mmol)と37%ホルムアルデヒド(848 μ L、8.52mmol)の混合物をエタノール(5mL)に溶解し、ジエチルアミン(1200 μ L、11.6mmol)を加えた。この混合物を約2時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノールから再結晶させて、表題化合物(103.4mg、0.22mmol、収率74%)を淡黄色粉末として得た。化合物20の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.49 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.83 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.57 (2H, d, J 8.4, Ar-H), 7.43 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.38 (2H, d, J 8.4, Ar-H), 7.16 (1H, d, J 2.8, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.70 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 6.58 (1H, brs, Ar-OH), 3.84 (2H, s, ArCH₂N), 2.68 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 153.9, 152.0, 149.6, 149.1, 136.2, 135.2, 133.1, 130.6, 129.9, 129.0, 128.6, 128.3, 125.9, 125.8, 124.6, 123.9

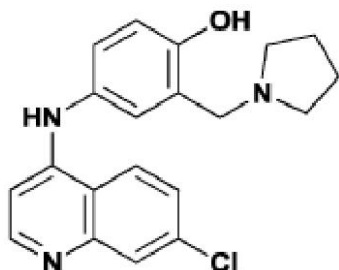
50

, 120.9, 117.4, 101.4, 56.9, 46.3, 11.1. $C_{26}H_{26}Cl_2N_3O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量: 466.14474; 実測した質量は466.14462であった。融点は約205.8~207.4 と測定された。

【0065】

実施例21 - 化合物21: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ピロリジニルメチルフェノールの合成

【化24】



10

式XXII

【0066】

式XXIIとして表される化合物21(402.8mg、1.13mmol、収率40%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりにピロリジン(705 μ L、8.52mmol)を使用して褐色固形物として得た。化合物21の 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

20

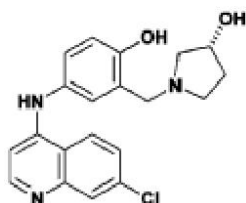
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.86 (1H, d, J 8.4, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.4および2.0, キノリン-H), 7.10 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.95 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.87 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.71 (1H, brs, Ar-OH), 6.63 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 3.84 (2H, s, $ArCH_2N$), 2.68 (4H, m, ピロリジニル-H), 1.88 (4H, m, ピロリジニル-H), および ^{13}C NMRデータ(100 MHz, $CDCl_3$): 156.5, 151.5, 149.5, 149.1, 135.3, 129.7, 128.6, 125.8, 125.6, 124.8, 123.7, 121.1, 117.3, 117.1, 101.3, 58.6, 53.6, 23.7. $C_{20}H_{21}ClN_3O^+[M+H]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は354.13677であり; 実測した質量は354.13608であった。融点は約188.8~190.0 と測定された。

30

【0067】

実施例22 - 化合物22: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチルフェノールの合成

【化25】



40

式XXIII

【0068】

式XXIIIとして表される化合物22(14.2mg、0.038mmol、収率2%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μ L、8.52mmol)の代わりに3-ヒドロキシピロリジン(690 μ L、8.52mmol)を使用して褐色固形物として得た。化合物22の 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

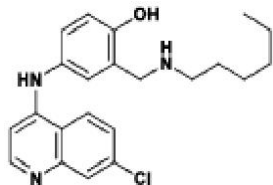
1H NMR (400MHz, CD_3OD): 8.30 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.24 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.83 (1H, s, キノリン-H), 7.46 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.14 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 7.09 (1H, s, Ar-H), 6.85 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 4.41 (1H, m, ピロリジニル-H), 3.85 (2H, s, $ArCH_2N$), 2.91 (1H, m,

50

ピロリジニル-H), 2.84 (1H, m, ピロリジニル-H), 2.68 (1H, m, ピロリジニル-H), 2.58 (1H, m, ピロリジニル-H), 2.20 (1H, m, ピロリジニル-H), 1.80 (1H, m, ピロリジニル-H), および¹³C NMRデータ(100MHz, CD₃OD): 156.9, 152.5, 152.4, 150.1, 136.6, 131.9, 127.7, 127.0, 126.8, 126.4, 125.3, 124.5, 119.1, 117.6, 101.7, 71.6, 63.0, 58.6, 53.2, 35.3. C₂₀H₂₁ClN₃O₂⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は370.13168であり; 実測した質量は370.13091であった。融点は約180.8~182.3 と測定された。

実施例23 - 化合物23: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ヘキシルアミノメチルフェノールの合成

【化26】



式XXIV

【0069】

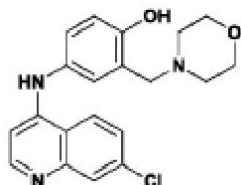
式XXIVとして表される化合物23(91.8mg、0.50mmol、収率12%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL、8.52mmol)の代わりにn-ヘキシルアミン(120 μL、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物23の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.41 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 7.95 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.88 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.36 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.07 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.99 (1H, brs, Ar-OH), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.60 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 3.97 (2H, s, ArCH₂N), 2.68 (2H, q, J 7.2, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.30 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (3H, t, J 7.2, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 156.7, 151.8, 149.6, 149.4, 135.2, 130.0, 128.5, 125.6, 125.2, 123.8, 121.4, 117.5, 117.4, 101.3, 52.5, 50.5, 48.9, 31.6, 29.5, 26.8, 22.6, 14.0. C₂₂H₂₇ClN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は384.18372であり; 実測した質量は384.18296であった。融点は約135.7~137.2 と測定された。

【0070】

実施例24 - 化合物24: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-4-モルホリニルメチルフェノールの合成

【化27】



式XXV

【0071】

式XXVとして表される化合物24(1079.8mg、2.94mmol、収率50%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL、8.52mmol)の代わりにモルホリン(887 μL、8.52mmol)を使用して白色固体として得た。化合物24の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.47 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および2.0, キノリン-H), 7.13 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.96 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.90 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 3.79 (4H, m, モルホリニル-H), 3

10

20

30

40

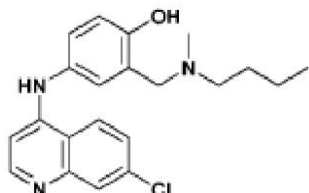
50

.73 (2H, s, ArCH₂N), 2.61 (4H, m, モルホリニル-H), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 155.8, 151.9, 149.6, 149.1, 135.2, 130.4, 129.0, 125.9, 125.8, 125.6, 121.9, 121.0, 117.4, 117.3, 101.4, 66.8, 61.7, 52.9. C₂₀H₂₁ClN₃O₂⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は370.13168であり; 実測した質量は370.13085であった。融点は約21.58~216.4 と測定された。

【0072】

実施例25 - 化合物25: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(ブチルメチルアミノ)メチルフェノールの合成

【化28】



式XXVI

【0073】

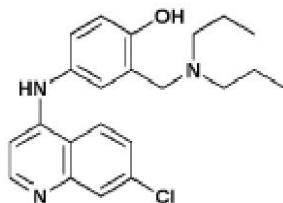
式XXVIとして表される化合物25(539.4mg、1.46mmol、収率34%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにN-メチルブチルアミン(1004μL、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物25の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の決定、および融点(mp)は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.47 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 9.2および2.0, キノリン-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4および2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.87 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.55 (1H, brs, Ar-OH), 3.70 (2H, s, ArCH₂N), 2.51 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.31 (3H, s, NCH₃), 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (3H, t, J 7.2, NCH₂CH₂CH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 156.5, 152.0, 149.6, 149.2, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.7, 125.3, 123.2, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 61.3, 56.9, 41.2, 29.0, 20.4, 13.9. C₂₁H₂₅ClN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は370.16807であり; 実測した質量は370.16741であった。融点は約159.6~160.6 と測定された。

【0074】

実施例26 - 化合物26: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジプロピルアミノメチルフェノールの合成

【化29】



式XXVII

【0075】

式XXVIIとして表される化合物26(732.8mg、1.91mmol、収率46%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにN-ジプロピルアミン(1171μL、8.52mmol)を使用して淡黄色固形物として得た。化合物26の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

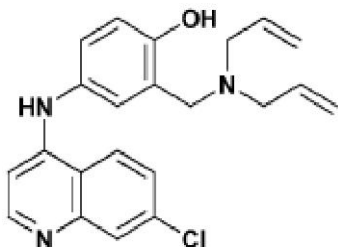
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.48 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.4, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および2.4, キノリン-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H,

d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.77 (2H, s, ArCH₂N), 2.51 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 1.56 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 0.92 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₂CH₃), および¹³C NMRデータ(100MHz, CDCl₃): 156.6, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.5, n125.3, 123.5, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 58.1, 55.5, 19.5, 11.8. C₂₂H₂₇ClN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は384.18372であり; 実測した質量は384.18302であった。融点は約163.2~164.3 と測定された。

【0076】

実施例27 - 化合物27: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ビス(2-プロペン-1-イル)アミノメチルフェノールの合成

【化30】



式XXVIII

【0077】

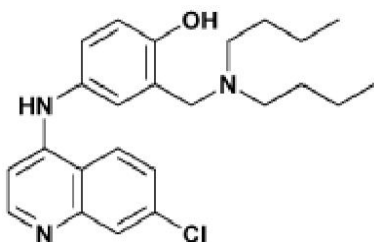
式XXVIIIとして表される化合物27(175.8mg、0.46mmol、収率10%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにジアリルアミン(1048μL、8.52mmol)を使用して白色固形物として得た。化合物27の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 8.31 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 8.26 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.84 (1H, d, J 1.2, キノリン-H), 7.47 (1H, dd, J 9.2および1.2, キノリン-H), 7.15 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 7.07 (1H, d, J 2.0, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.6, キノリン-H), 5.95 (2H, m, NCH₂CHCH₂), 5.27 (4H, m, NCH₂CHCH₂), 3.81 (2H, s, ArCH₂N), 3.23 (4H, d, J 6.4, NCH₂CHCH₂), および¹³C NMRデータ(100MHz, CD₃OD): 157.0, 152.5, 152.4, 150.1, 136.6, 135.0, 132.2, 127.7, 127.3, 126.8, 126.4, 124.9, 124.6, 119.8, 119.1, 117.7, 101.8, 57.0, 56.7. C₂₂H₂₃ClN₃O⁺[M+H]⁺について計算されたHRMS-ESI質量は380.15242であり; 実測した質量は380.15179であった。融点は約161.4~162.8 と測定された。

【0078】

実施例28 - 化合物28: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-ジブチルアミノメチルフェノールの合成

【化31】



式XXIX

【0079】

式XXIXとして表される化合物28(660.2mg、1.60mmol、収率33%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872μL、8.52mmol)の代わりにジブチルアミン(1457μL、8.52mmol)を使用して白色固形物として得た。化合物28の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

10

20

30

40

50

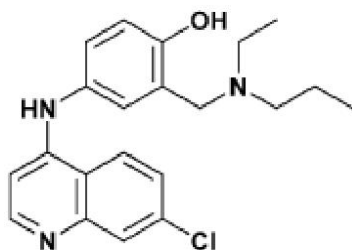
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.48 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 8.00 (1H, d, J 2.4, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, キノリン-H), 7.42 (1H, dd, J 8.8および2.4, キノリン-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.0, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.62 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.54 (1H, brs, Ar-OH), 3.77 (2H, s, ArCH_2N), 2.54 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.56 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.92 (6H, t, J 7.2, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), および ^{13}C NMRデータ(100 MHz, CDCl_3): 156.6, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.6, 125.3, 123.5, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 58.0, 53.2, 28.4, 20.6, 14.0. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量: 412.21502; 実測した質量は412.21430であった。融点は約152.9~153.2 と測定された。

10

【0080】

実施例29 - 化合物29: 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-2-(エチルプロピルアミノ)メチルフェノールの合成

【化32】



20

式XXX

【0081】

式XXXとして表される化合物29(363.7mg、0.98mmol、収率28%)は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミン(872 μL 、8.52mmol)の代わりにN-エチルプロピルアミン(1032 μL 、8.52mmol)を使用して白色固形物として得た。化合物29の ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、HRMS-ESIによる質量の測定、および融点は下記の通りである。

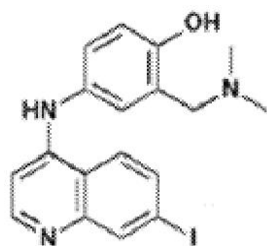
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.48 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 7.99 (1H, d, J 2.0, キノリン-H), 7.82 (1H, d, J 9.2, キノリン-H), 7.41 (1H, dd, J 9.2および2.0, キノリン-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4および2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, 2.0, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.2, キノリン-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.77 (2H, s, ArCH_2N), 2.64 (2H, m, NCH_2CH_3), 2.51 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 (3H, t, J 7.2, NCH_2CH_3), 0.93 (3H, t, J 7.2, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), および ^{13}C NMRデータ(100MHz, CDCl_3): 156.6, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.5, 125.3, 123.4, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 57.4, 54.9, 46.9, 19.7, 11.8, 12.0. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ について計算されたHRMS-ESI質量は370.16807であり; 実測した質量は370.16782であった。融点は174.4~175.8 と測定された。

30

【0082】

実施例30 - 化合物30: 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ジメチルアミノメチルフェノールの合成

【化33】



40

式XXXI

分子量419.26を有する式XXXIとして表される化合物30は、実施例1と同じ手順を使用す

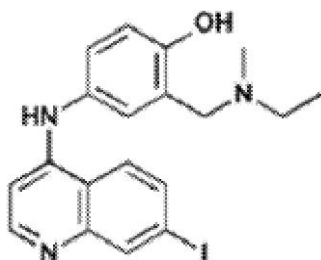
50

るが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0083】

実施例31 - 化合物31 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルメチルアミノメチルフェノールの合成

【化34】



10

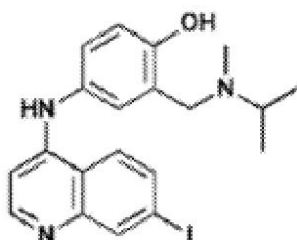
式XXXII

分子量433.29を有する式XXXIIとして表される化合物31は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0084】

実施例32 - 化合物32 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-イソプロピルメチルアミノメチルフェノールの合成

【化35】



20

式XXXIII

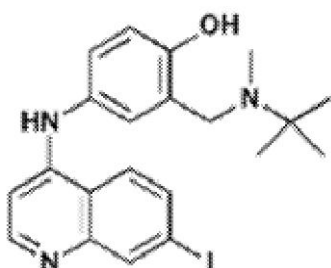
分子量447.31を有する式XXXIIIとして表される化合物32は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

30

【0085】

実施例33 - 化合物33 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-tert-ブチルメチルアミノメチルフェノールの合成

【化36】



40

式XXXIV

分子量461.34を有する式XXXIVとして表される化合物33は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

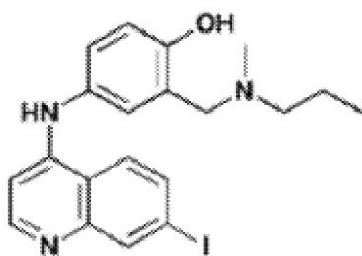
【0086】

実施例34 - 化合物34 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロピルアミノメ

50

チルフェノールの合成

【化37】



式XXXV

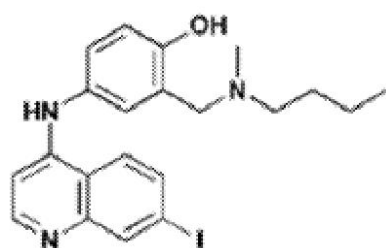
10

分子量447.31を有する式XXXVとして表される化合物34は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0087】

実施例35 - 化合物35 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ブチルメチルアミノメチルフェノールの合成

【化38】



20

式XXXVI

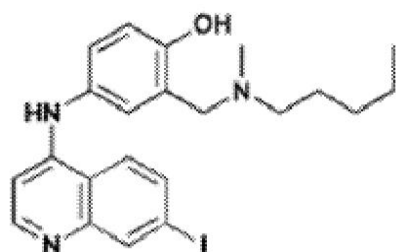
分子量461.34を有する式XXXVIとして表される化合物35は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0088】

実施例36 - 化合物36 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルペンチルアミノメチルフェノールの合成

30

【化39】



式XXXVII

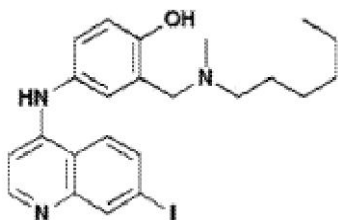
40

分子量475.36を有する式XXXVIIとして表される化合物36は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0089】

実施例37 - 化合物37 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-ヘキシルメチルアミノメチルフェノールの合成

【化40】



式XXXVIII

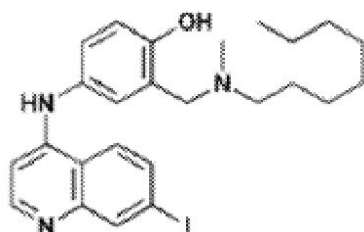
分子量489.39を有する式XXXVIIIとして表される化合物37は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

10

【0090】

実施例38 - 化合物38 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルオクチルアミノメチルフェノールの合成

【化41】



式XXXIX

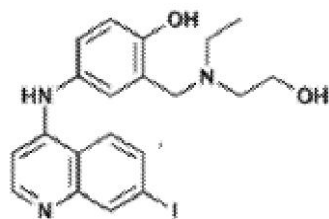
分子量517.44を有する式XXXIXとして表される化合物38は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

20

【0091】

実施例39 - 化合物39 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルフェノールの合成

【化42】



式XL

分子量463.31を有する式XLとして表される化合物39は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

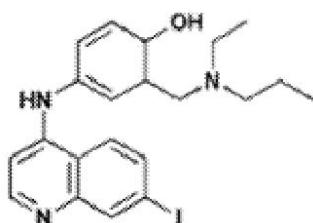
30

40

【0092】

実施例40 - 化合物40 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルプロピルアミノメチルフェノールの合成

【化43】



50

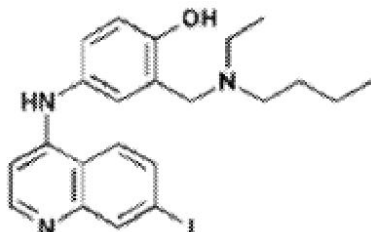
式XLI

分子量461.34を有する式XLIとして表される化合物40は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0093】

実施例41 - 化合物41 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-エチルブチルアミノメチルフェノールの合成

【化44】



10

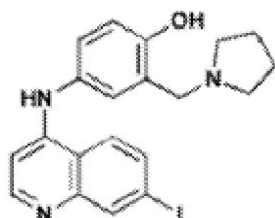
式XLII

分子量475.36を有する式XLIIとして表される化合物41は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0094】

実施例42 - 化合物42 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(1-ピロリジニルメチル)フェノールの合成

【化45】



20

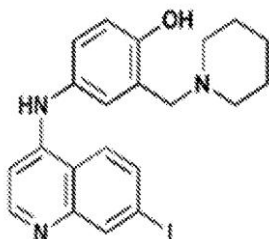
式XLIII

分子量445.30を有する式XLIIIとして表される化合物42は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0095】

実施例43 - 化合物43 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(1-ピペリジニルメチル)フェノールの合成

【化46】



30

40

式XLIV

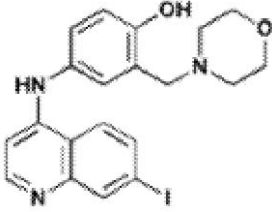
分子量459.32を有する式XLIVとして表される化合物43は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0096】

50

実施例44 - 化合物44 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(4-モルホリニルメチル)フェノールの合成

【化47】



式XLV

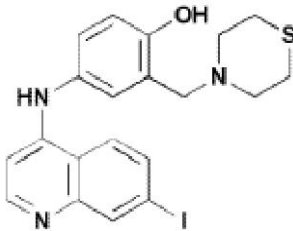
10

分子量461.30を有する式XLVとして表される化合物44は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0097】

実施例45 - 化合物45 : 4-(7-ヨードキノリン-4-イルアミノ)-2-(4-チアモルホリニルメチル)フェノールの合成

【化48】



式XLVI

20

分子量477.36を有する式XLVIとして表される化合物45は、実施例1と同じ手順を使用するが、ジプロパルギルアミンおよび4,7-ジクロロキノリンの代わりにそれぞれ対応する二置換アミンおよび4-クロロ-7-ヨードキノリンを使用して得た。

【0098】

実施例46

30

細胞と試薬

Huh7細胞(米国ノースカロライナ州のノースカロライナ大学スタンレーレモン博士から)およびVero-E6細胞(米国ジョージア州アトランタの疾病対策センターから)は、10%ウシ胎児血清(FBS)および1%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液で補足されたダルベッコの改良イーグル培地(DMEM)で維持された。免疫染色のために、Hoechst33342色素はLife Technologiesから購入した。

【0099】

EBOV-GFPの培養と感染

GFPレポーター遺伝子(EBOV-GFP)をコードする組換えエボラウイルスは、ハインツフェルドマン博士(ロッキーマウンテン研究所、国立衛生研究所、モンタナ州ハミルトン)によって提供された。このウイルスは、約0.1のMOIでの感染によりVero-E6細胞で培養された。5日後に培養上清を回収し、2000×gで15分間遠心分離することにより清澄化した。このウイルスは、82,700×gで2時間超遠心分離によって濃縮して20%ショ糖クッションを通してペレット化し、PBSに再懸濁した。ウイルス力価は、Vero-E6細胞での連続希釈によって決定した。24時間のインキュベーション後、この細胞を10%ホルマリンで24時間を超えて固定し、PBSで洗浄し、Hoechst33342色素で染色し、4倍レンズを備えたNikon TiEclipse倒立顕微鏡で画像化した。細胞核およびGFP陽性病巣のカウントは、Cell Profiler画像分析ソフトウェア(Broad Institute、MIT、マサチューセッツ州ボストン)およびカスタマイズされた分析パイプラインを使用して実行した。感染アッセイのために、Huh7細胞を384ウェルプレートに播種し、37℃で一晩インキュベートした。2倍連続希釈の薬剤で1~5

40

50

時間前処理した後、細胞に0.01のMOIで24時間EBOV-GFPを負荷した。この時間は約1ラウンドの複製に対応し、感染細胞で検出されるのに十分なGFPの蓄積を可能にした。上記のように、すべての感染細胞を固定して分析した。複製を伴うすべての実験能力のあるエボラウイルスは、米国サンアントニオのテキサスバイオメディカルリサーチインスティテュートのバイオセーフティレベル4 (BSL4) 研究所で実施した。

【0100】

細胞毒性測定

薬剤の細胞毒性は、製造元のプロトコルに従うCellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ(Promega、米国ウイスコンシン州マディソン)を使用して測定した。Huh7細胞を阻害剤とともに24時間インキュベートした後、アッセイバッファー中の基質を培養プレートに加え、さらに10分間インキュベートした。96ウェルプレートルミノメーター(Promega)を使用して、発光を測定した。

強力な抗エボラウイルス化合物を同定するために、アモジアキンに構造的に関連する化合物を実施例1~29に記載のように合成し、Huh7細胞のウイルス感染の阻害効果について試験した。次に、細胞生存率を測定するCell Titer Gloアッセイシステムを使用して、細胞毒性アッセイを実施した。これらの化合物について、複製能力のあるエボラウイルスを使用して、抗ウイルス活性をテストした。このウイルスは、ウイルス感染のレポーターとしてGFPタンパク質を発現するように遺伝子組み換えした。GFPの発現により感染細胞を検出し、処理細胞と未処理細胞の感染を比較した。Huh7細胞は、*in vivo*の主要な感染標的組織の1つであるヒト肝臓に由来し、この細胞タイプで有効な化合物が*in vivo*で有効である可能性が高いため、選択された。本明細書において式[11]~[XXX]として記載される29個のアモジアキン誘導体のうち、最大効力化合物は化合物7、化合物18、化合物23および化合物28であり、それぞれ IC_{50} 値は0.73、0.64、0.29および0.72 μ Mであり、2.13 μ Mの IC_{50} でアモジアキン(amiodiaquine)よりも3~7倍活性が高い(表1)。1.5 μ Mのスコアが、その IC_{50} から測定したSDの2倍($2 \times$)を引いたものに相当するため、アモジアキン(amiodiaquine)よりも優れた効能の区分として設定した。従って、14個の化合物はアモジアキンよりも高い抗ウイルス活性を示した。

【0101】

化合物8、化合物9、化合物11、化合物14、化合物15、化合物21、化合物23、化合物25、化合物26、化合物28および化合物29が含まれる強力な化合物の大部分は、フェノール基に結合したアミノメチル基から伸びている修飾アルキル鎖(R1)を有した(表1)。このアルキル鎖の少なくとも1つを伸ばすと、効力が増加した。ただし、三重共有結合(化合物1)またはベンゼン環(化合物3)の存在は、抗ウイルス活性を低下させた。効力を低下させなかったアルキル鎖上の許容される置換は、化合物13などのアミノ基、または化合物17、化合物19および化合物22などのヒドロキシル基であった。

キノリン環の位置7(R2)に結合したハロゲンの電気陰性度は、効力に反比例するよう思われた。電気陰性度が最も高いフッ素(化合物5)は、この位置に塩素があるアミジアキンよりも弱かったが、電気陰性度が最も低い臭素(化合物4)およびヨウ素(化合物18)は、それぞれ1.4および3.3倍効力が改善した(表1)。

クロロベンゼンなどのフェノール環付加物(R3)は、抗ウイルス活性にプラスの効果をもたらした。これは、化合物20の抗ウイルス活性がアモジアキンよりも1.6倍大きいことで強調された(表1)。

メトキシ基を有する化合物7など、位置3(R4)を介してキノリン環に結合したフェニル環またはベンゼン環を有する化合物も、エボラウイルス感染に対してより大きな効力(2.9倍)を示した(表1)。この構造は、抗マラリア薬であり、抗エボラウイルス活性を有することが示されたピロナリジンおよびキナクリンの構造に類似している。

【0102】

選択指数(SI)は、細胞毒性に対する効力の尺度を与える。これは、その化合物が50%の活性を持つ濃度(IC_{50})を毒性が50%に達する濃度(CC_{50})で割ることにより計算される。上記のように、アモジアキン(amiodiaquine)よりも強力な14個の化合物のSI値を計算した(

表 2)。細胞毒性は、感染アッセイで行われたように、これらの化合物との 1 日間のインキュベーション後の細胞生存率を測定することにより評価した。アモジアキン(amiodiaquine)のSIは37であった。化合物18および化合物28は、細胞毒性の低下を示し、 CC_{50} は100 μ Mを超え、 $SI > 130$ をもたらした(表 2)。化合物11、化合物14、化合物25、化合物26および化合物29も、アモジアキン(amiodiaquine)よりも大きいSI値を示した。

最初のスクリーニングは、R1のアルキル鎖およびハロゲンが、細胞毒性に悪影響を及ぼさずエボラウイルスに対する化合物効力の強い因子であることを実証した。重要なのは、これら 2 つの構造的特徴を個別に変更できることである。これらの構造 - 活性相関分析に従って、第 2 セットの誘導体を合成した。最初のスクリーニングにより、R2でのヨウ素置換が抗ウイルス活性を増加させることが明らかになったため、その後の化合物はすべて、R1で様々なアルキル鎖と組合せたヨウ素置換を有した。予想どおり、ほとんどの誘導体がエボラウイルス感染を効率的に阻止した(表 1)。重要なことに、一部は以前には最も強力な化合物であった化合物18よりも強力であった。最初のスクリーニング結果と一致して、R1のアルキル鎖の少なくとも 1 つの伸長は抗ウイルス活性を増加させた。細胞毒性試験により、ほとんどの化合物の毒性が低いことが明らかになった(表 2)。化合物34、化合物36、化合物37、化合物38、化合物39、化合物40および化合物43は、SIが200を超え、最初のスクリーニングでの強力な化合物よりも抗エボラウイルス化合物として高い可能性があるように見えた。

【 0 1 0 3 】

表 2 . 強力なアモジアキン誘導体の選択指数

10

20

化合物	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	選択指数
アモジアキン	2.13	78.95	37
7	0.73	14.75	20
8	1.46	39.18	27
9	1.21	26.09	22
11	1.46	60.5	41
14	1.22	> 100	> 82
15	1.28	41.77	33
18	0.64	> 100	> 156
20	1.31	19.48	15
21	1.09	33.16	30
23	0.29	5.18	18
25	0.86	65.91	77
26	0.94	> 100	> 106
28	0.72	> 100	> 139
29	1.39	> 100	> 72
30	0.69	> 100	> 145
31	0.62	> 100	> 161
32	0.29	38.35	132
33	0.30	32.34	108
34	0.43	> 100	> 233
35	0.44	66.13	150
36	0.37	> 100	> 270
37	0.39	> 100	> 256
38	0.26	> 100	> 385
39	0.41	> 100	> 244
40	0.36	> 100	> 278

10

20

30

40

化合物	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	選択指数
41	0.41	60.36	147
42	0.66	35.34	54
43	0.37	> 100	> 270
44	1.59	> 100	> 63
45	1.95	> 100	> 51

【0104】

10

予想されたように、マラリアの治療に使用される忍容性の高い薬剤であるアモジアキンには、抗エボラウイルス活性が実証された。驚くべきことに、アモジアキンのある種の修飾構造は、親の最大8倍の効力を持つ化合物を生成した。強力な抗エボラウイルス活性についてある種の特定構造 - 活性相関が決定された。抗ウイルス効果を強化した変更の一部は、互いに独立していた。フェノール基に結合したアミノメチル基から伸びているアルキル鎖の長さキノリン環の7位に結合したハロゲンの電気陰性度は、エボラウイルスに対する複合効力を強化した。修飾を加えた多くの誘導体は細胞毒性が類似したまたは低いが、アモジアキンよりも高い抗ウイルス力価を示した。これらの修飾は、組合せた場合、サブマイクロモル範囲への効力をさらに改善した。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、アミオジアキンよりも大きい選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、50を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、100を超える選択指数を有する本明細書に記載の化合物の1種以上を含むことができる。ある種の実施態様において、上記医薬組成物は、200を超える選択指数を有する本明細書に記載の1種以上の化合物を含むことができる。

20

ある種の実施態様において、ここで記載の化合物は、さらなる効力または標的化送達のために開発することができる。ある種の実施態様において、これらの化合物を使用して、エボラウイルス病とマラリアの両方の症状を治療または改善することができる。これらの疾患はアフリカの重複地域の人々に影響を及ぼし、それぞれが初期段階で混乱しやすいため、迅速かつ具体的な診断が得られない場合、そのような薬剤は治療を加える上で非常に有利である。

30

【0105】

ここで開示される組成物および方法の様々な態様のさらなる修飾および代替実施態様は、この説明を考慮して当業者には明らかであろう。従って、この説明は、例示としてのみ解釈されるべきであり、実施態様を実行する一般的な方法を当業者に教示するためのものである。ここで示され説明された実施態様の形態は、実施態様の例として解釈されるべきであることを理解されたい。要素および材料は、ここで図示および説明されたものの代わりに使用でき、部分およびプロセスは逆にしたり省略したりでき、実施態様のある種の特徴を独立して用いることができ、すべて実施態様のこの説明がためになった後に当業者に明らかになる。下記の特許請求の範囲に記載される実施態様の精神および範囲から逸脱することなく、ここで記載される要素に変更を加えることができる。

40

方法、組成物、およびそれらを使用して得られた結果の前述の説明は、単に例示的な例として示されている。その方法の説明は、様々な実施態様の工程が提示された順序で実行されなければならないことを要求または暗示することを意図していない。当業者によって理解されるように、前述の実施態様の工程は、任意の順序で実行されてもよい。「次いで」などの単語は、工程の順序を制限することを意図するものではない；これらの単語は、単に方法の説明を通じて読者を導くために使用されている。操作の多くは、並行して、または同時に実行してもよい。さらに、操作の順序を変更してもよい。プロセスは、方法、機能、手順、サブルーチン、サブプログラムなどに対応し得る。これらの実施態様に対する様々な変更は、当業者には容易に明らかであり、ここで定義される一般的な原理は、本

50

開示内容の精神または範囲から逸脱することなく他の実施態様に適用され得る。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/27528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4706 CPC - A61K 31/4706, C07D 215/18, C07D 215/233		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	Zilbermintz et al. 'Identification of agents effective against multiple toxins and viruses by host-oriented cell targeting', Scientific Reports, 2/ August 2015 (27.08.2015), Vol.5, pages1-13; Abstract, p3, p6, p7, p8	1, 3, 5-7 ----- 2, 4, 9
X --- Y --- A	US 2014/0011837 A1 (Obi) 09 January 2014 (09.01.2014); Abstract, para[0016]	8 ----- 9, 10-12, 15 ----- 13-14, 16
Y --- A	WO 2013/138200 A1 (Howard University) 19 September 2013 (19.03.2013); Title, para[0018], para[0028]	2, 4, 10-12, 15 ----- 13-14
A	US 2006/0142259 A1 (Li) 29 June 2006 (29.06.2006); para[0009], para[0011]	13
A	Berlinaria et al. 'Amodiaquine analogues containing NO-donor substructures: Synthesis and their preliminary evaluation as potential tools in the treatment of cerebral malaria', European Journal of Medicinal Chemistry, 22 February 2011 (22.02.2011), Vol.46, pages1757-1767; p1765	14
A	US 2009/0226401 A1 (Kim et al.) 10 September 2009 (10.09.2009); Title, para[0015]	16
A	Burckhalter et al. 'Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino- α -cresols. The Synthesis of Camoquin', Journal of the American Chemical Society, April 1948, Vol.70, pages1363-1373; p1370	16
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 20 June 2018	Date of mailing of the international search report 29 JUN 2018	
Name and mailing address of the ISA/US Mall Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

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 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72) 発明者 デイヴィー ロバート エイ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 2 2 7 サン アントニオ ウェスト ミリタリー ドライブ
8 7 1 5

(72) 発明者 櫻井 康晃

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 2 2 7 サン アントニオ ウェスト ミリタリー ドライブ
8 7 1 5

(72) 発明者 馬場 昌範

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目 2 1 番 4 0 号 鹿児島大学イノベーションセンター内

(72) 発明者 榊原 紀和

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目 2 1 番 4 0 号 鹿児島大学イノベーションセンター内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC27 BC28 BC50 BC73 BC88 GA07 GA12 MA01

MA04 NA14 ZB33