

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4101302号
(P4101302)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年3月28日(2008.3.28)

(51) Int.Cl.	F I
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 107E
A61K 31/4745 (2006.01)	A61K 31/4745
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 17/00
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00

請求項の数 4 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-530735
 (86) (22) 出願日 平成10年1月6日(1998.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1998/000005
 (87) 国際公開番号 W01998/030562
 (87) 国際公開日 平成10年7月16日(1998.7.16)
 審査請求日 平成15年6月6日(2003.6.6)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-2375
 (32) 優先日 平成9年1月9日(1997.1.9)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者
 テルモ株式会社
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号
 (74) 代理人
 弁理士 渡辺 望穂
 (74) 代理人
 弁理士 三和 晴子
 (72) 発明者 難波 亮一
 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
 地 テルモ株式会社内
 (72) 発明者 飯塚 貴夫
 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
 地 テルモ株式会社内

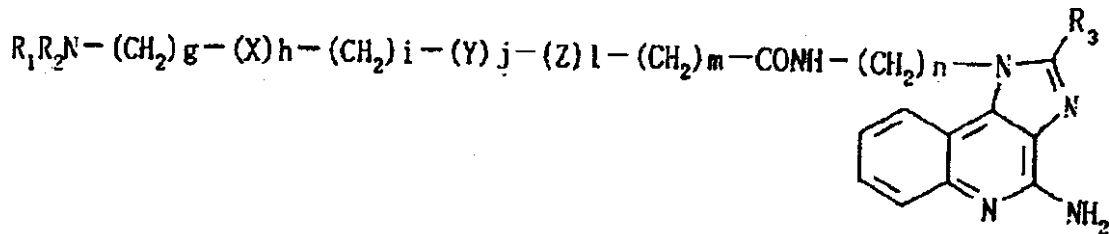
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規アミド誘導体および合成中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である。



(I)

式I中、R₁およびR₂は炭素数1から6の分岐していてもよいアルキル基を表し、
 Xは、酸素原子を表し、
 Yは、NR₄、CR₅=CR₆、CR₇R₈あるいは無置換もしくはメトキシ基で置換された
 フェニレン基を表し、
 ここで、R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は独立して、水素原子、フェニル基を表し、
 Zは、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンの群から少なくとも
 1つ選択される置換基を有していてもよい芳香環を表し、
 R₃は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表

し、

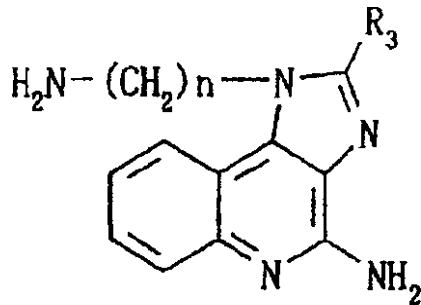
g および i は独立して 0 から 6 の整数を表し、j は 0 または 1 の整数を表し、h および l は独立して 0 または 1 を表し、m は 0 から 5 の整数を、n は 2 から 12 の整数を表す。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤。

【請求項 3】

下記式 II で示される合成中間体。

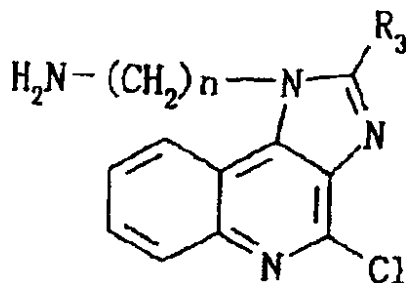


(II)

式 II 中、R₃ は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、n は 2 から 12 の整数を表す。

【請求項 4】

下記式 III で示される合成中間体。



(III)

式 III 中、R₃ は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、n は 2 から 12 の整数を表す。

【発明の詳細な説明】

1、技術分野

本発明化合物は、強力なインターフェロン（ α 、 β ）誘起活性と優れた経皮吸収性を有し、各種腫瘍、ウイルス性疾患そして特に皮膚好酸球浸潤反応の関与するアトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患治療剤として有用な新規なアミド誘導体およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体に関する。

2、背景技術

インターフェロン α 、 β は抗腫瘍作用と抗ウイルス作用を有するペプチドであり、ヒトに筋肉内注射あるいは皮下注射することによって腎臓癌や多発性骨髄腫などの各種腫瘍および慢性活動性 C 型肝炎などの各種ウイルス性疾患の治療に応用されている。一方、インターフェロン α は腫瘍（腎臓癌）に応用されているが、強い免疫調節作用を有することからアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患への応用の可能性が検討された。

アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒスタミンあるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、減感作療法、アレルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン - 長波長紫外線照射）療法、細菌ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決定的な治療法となるものではなく、特にステロイド外用剤は、切れ味は良いが長期連投による皮膚の萎縮・毛細血管拡張・潮紅・紫斑・易

10

20

30

40

50

感染性などの副作用が問題となっている。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドから作用メカニズムが新規なサイトカイン療法に向かいつつある（中川秀巳，臨床免疫，27 [supple 16] 597-602，1995，小林祥子ら，臨床免疫，27，[supple 16] 603-609，1995）。アトピー性皮膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞からのインターロイキン-4やインターロイキン-5などのサイトカインの産性増大の結果、IgE産生や好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4～8時間後に最大となり24～48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応（IgE-肥満細胞が関与）、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは永らく不明であったが、今日ではIgE-肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞優位による好酸球浸潤が深く関わっていると考えられるようになった（黒沢元博，臨床免疫，27（5），564-574，1995）。Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスはインターフェロンによって調節されており、インターフェロンはTh0細胞のTh1細胞への分化を促進する。従って、Th2細胞優位を是正するインターフェロンがアトピー性皮膚炎の治療に試みられるようになってきた。インターフェロン療法の主流はリコンビナントなインターフェロン（Hanifin J.M.:J.Am.Dermatol. 28，189-197，1993，Nishioka K.et.al.:J.Dermatol. 22（3），181-185，1995）の皮下注射であり、皮膚症状の改善と血中好酸球数の減少が報告されている。インターフェロンは免疫強化作用を有するのでステロイド療法でよく認められる易感染性等の副作用は認められない。しかし、高コストであることに加え別の副作用（発熱、感冒様症状、頭痛）が発現するという点でまだ満足できる薬物とは言えない。これは、アトピー性皮膚炎だけでなくインターフェロン注射剤を抗ウイルス剤や抗腫瘍剤として使用した場合も同じことが言える。

体外から投与するインターフェロンはまだ幾つかの問題を残しているが、低分子合成化合物のインターフェロン誘起剤を局所適用（外用）することによってインターフェロン注射剤の抱えている問題（コストと副作用）を解決できる可能性は高い。これまでインターフェロンを誘起する化合物が幾つか公知となっている。例えば、1-置換-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン類としては、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン（イミキモド）を始めとして幾つか知られている（欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等）。この内、外用剤として臨床試験中のものもあるが対象疾患が性器疣（Imiquimod, Pharma Projects 1996）であることからその経皮吸収性は低いことが予想される。また、ヒトでのインターフェロン誘起活性も低い。

従って本発明は、強力なインターフェロン（ α 、 β ）誘起活性による好酸球浸潤抑制作用と優れた経皮吸収性を有し、副作用が少なく従ってアトピー性皮膚炎などのアレルギー性炎症疾患および各種腫瘍、ウイルス性疾患に有効な新規な化合物およびそれを含有する医薬製剤を提供することにある。

3、発明の開示

上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

(1) 下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である

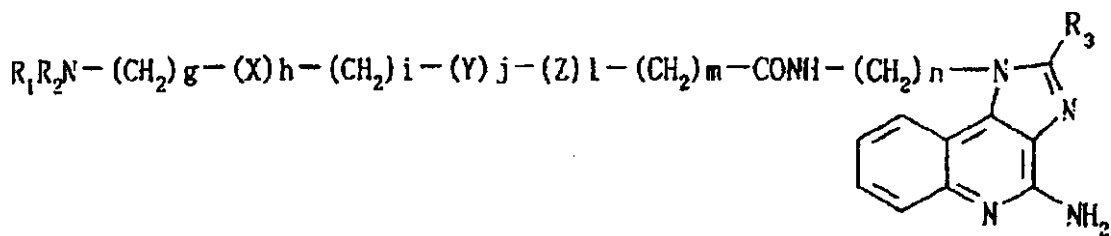
。

10

20

30

40



(I)

式I中、 R_1 および R_2 は炭素数1から6の分岐していてもよいアルキル基を表し、

X は、酸素原子を表し、

Y は、 NR_4 、 CR_5 、 $=CR_6$ 、 CR_7R_8 あるいは無置換もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニレン基を表し、

ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は独立して、水素原子、低級アルキル基、フェニル基を表し、

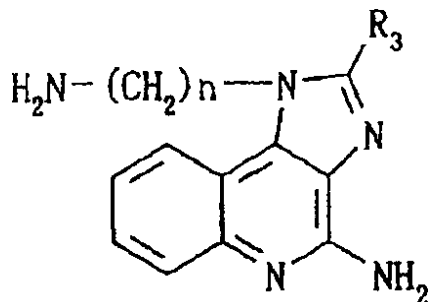
Z は、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンの群から少なくとも1つ選択される置換基を有する芳香環を表し、

R_3 は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

g および i は独立して0から6の整数を表し、 j は0から2の整数を表し、 h および l は独立して0または1を表し、 m は0から5の整数を、 n は2から12の整数を表す。

(2) 上記(1)に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤。

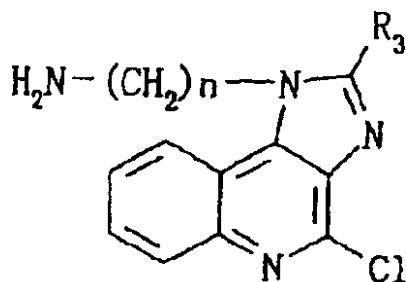
(3) 下記式IIで示される合成中間体。



(II)

式II中、 R_3 は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、 n は2から12の整数を表す。

(4) 下記式IIIで示される合成中間体。



(III)

式III中、 R_3 は、水素または、無置換若しくは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、 n は2から12の整数を表す。

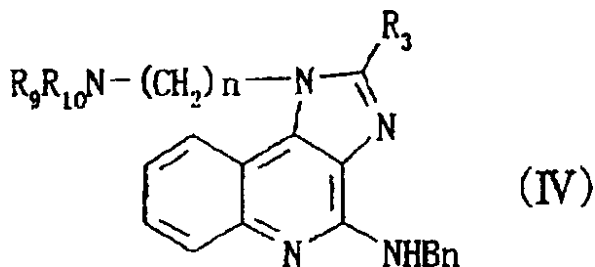
(5) 下記式IVで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

10

20

30

40

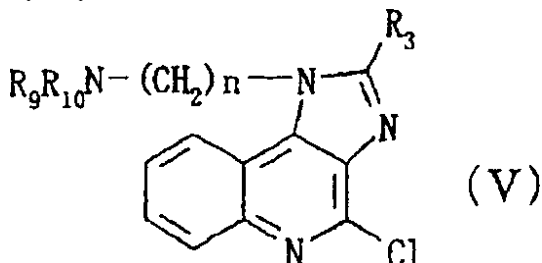


いてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有して有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R₉、R₁₀が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。R₃は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2から12の整数を表す。

10

20

(6) 下記式Vで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

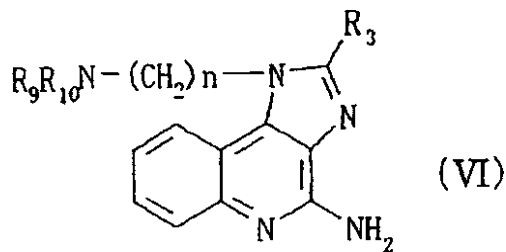


式V中、R₉およびR₁₀は、R₉が水素原子のとき、R₁₀は、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数 1 ~ 8 でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、R₉、R₁₀が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。R₃は、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。nは2から12の整数を表す。

30

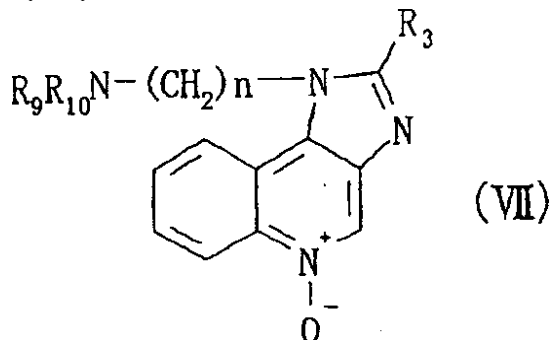
40

(7) 下記式VIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。



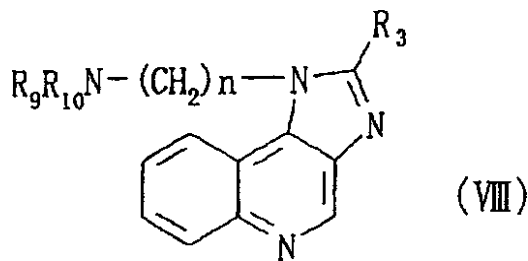
式VI中、 R_9 および R_{10} は、 R_9 が水素原子のとき、 R_{10} は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 R_9 、 R_{10} が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 R_3 は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 n は2から12の整数を表す。

(8) 下記式VIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。



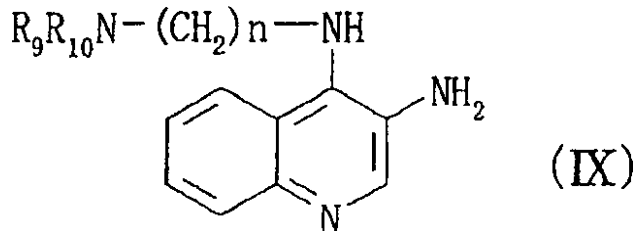
式VII中、 R_9 および R_{10} は、 R_9 が水素原子のとき、 R_{10} は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 R_9 、 R_{10} が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 R_3 は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 n は2から12の整数を表す。

(9) 下記式VIIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。



式VIII中、 R_9 および R_{10} は、 R_9 が水素原子のとき、 R_{10} は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 R_9 、 R_{10} が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 R_3 は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表す。 n は2から12の整数を表す。

(10) 下記式IXで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

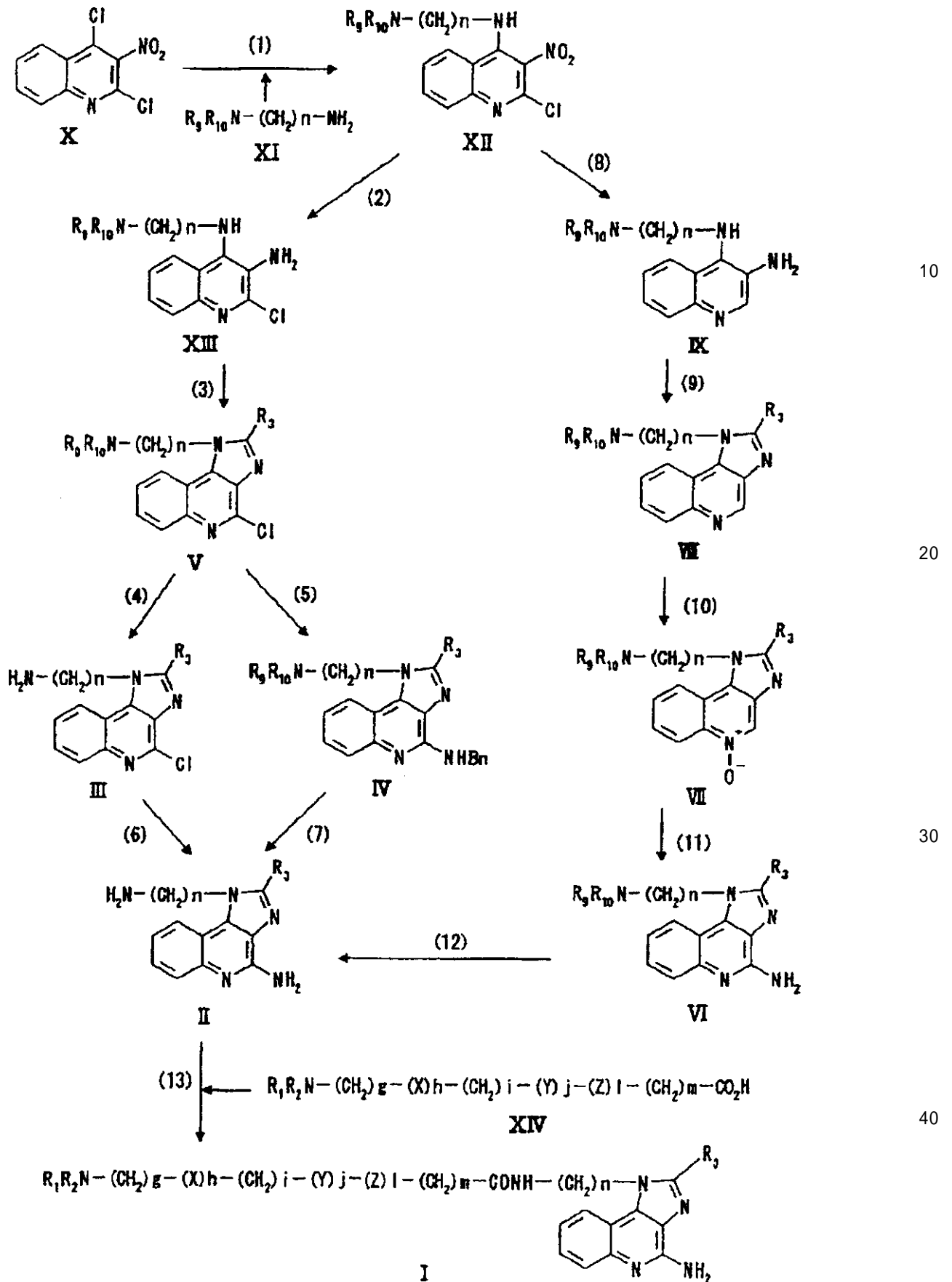


式IX中、 R_9 および R_{10} は、 R_9 が水素原子のとき、 R_{10} は、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基、炭素鎖の炭素数1～8で分岐鎖を有していてもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素鎖の炭素数1～8でベンゼン環上にハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル基を表す。また、 R_9 、 R_{10} が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有していてもよい芳香族環状イミドを形成する。 n は2から12の整数を表す。

4. 発明を実施するための最良の形態

式IV、式V、式VI、式VII、式VIIIおよび式IXにおける R_9 、 R_{10} はアミノ基の保護基であり、好適には、アセチル、プロピオニル、ピパロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、iso-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドなどが挙げられる。式Iの化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の塩が挙げられる。これらは常法により調製することができる。

本発明の式Iで示される新規アミド誘導体は、例えば以下の工程式の様にして製造することができる。



工程(1)において、出発物質である式Xの2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物であり、Gabrielの方法(Chem. Ber., 1918, 51, 1500)等によって合成することができる。また、式XIのアルキレンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法(Synth. Commun., 1990, 20, 2559、J. Med. Chem., 1988, 31, 898、J. Org. Chem., 1981, 46, 2455、J. Amer. Chem. S

10

20

30

40

50

oc., 1941, 63, 852等)によって合成することができる。式Xと式XIの化合物の反応は、適当な溶媒(好ましくはトリエチルアミンやピリジンのような塩基性溶媒)中で加熱することによって行なわれ、式XIIの化合物を得ることができる。また、式XIの化合物のかわりにアルキレンジアミンを用いて、式Xの化合物と反応させた後、1級アミノ基を保護して式XIIの化合物とすることもできる。

工程(2)において、ニトロ基の還元は適当な溶媒(好ましくはアルコール)中で、鉄粉・塩酸あるいは塩化不₂によって0 から還流温度で行うことができる。また、パラジウムや白金触媒存在下に水素による接触還元反応によっても式XIII化合物を得ることができる。

工程(3)において、式XIIIの化合物を、 R_3CO_2H (R_3 は前記と同義である。)で表されるカルボン酸あるいは $R_3C(OR_{11})_3$ (R_3 は前記と同義である。 R_{11} は低級アルキル基を表す。)で表されるカルボン酸のオルトエステルと無溶媒あるいは適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)中で加熱することによって、式Vの化合物を得ることができる。

10

工程(4)において、式Vの化合物のアミノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件を選択することができる。例えば、保護基がtert-ブトキシカルボニル(Boc)の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル(Z)の場合は臭化水素・酢酸を選択することによって式IIIの化合物を得ることができる。

工程(5)において、適当な溶媒中でベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で過剰のベンジルアミンと加熱することによって式IVの化合物を得ることができる。

20

工程(6)において、オートクレーブ(耐圧鋼製ボンベ)中で、アルコール溶媒中のアンモニアあるいは濃アンモニア水と加熱下に反応させることによって、式IIの化合物を得ることができる。

工程(7)において、炭素担体上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸(好ましくは、ギ酸)中で加熱することによって式IIの化合物を得ることができる。その際、 R_9 および R_{10} で表されるNの保護基が残留する場合は、工程(4)の方法によってさらに脱保護反応を行う。

工程(8)において、ニトロ基の還元および脱クロル化は、パラジウムや白金等の適当な触媒の存在下、接触水素添加反応によって行うことができる。

工程(9)は、工程(3)と同様な方法によって行うことができる。

30

工程(10)において、N-オキサイドの形成は、適当な溶媒(好ましくは、酢酸や低級アルコール)中、過酸あるいは過酸化水素とともに、適当な温度(例えば、0 から溶媒還流温度)で反応させることによって行うことができる。

工程(11)において、式VIIのN-オキサイド体を適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエンなど)中、アシル化剤(好ましくは、p-トルエンシルホニルクロライド、ベンゼンシルホニルクロライド、メタンシルホニルクロライド)およびアミノ化剤(例えば、濃アンモニア水、炭酸アンモニウムなど)とともに適当な温度(例えば、-20 から溶媒還流温度)で反応させることによって、式VIの化合物を得ることができる。

工程(12)は、工程(4)と同様な方法によって行うことができる。

40

工程(13)において、式XIVで表される化合物と式IIで表される化合物の反応は適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、アルコール、水など)中、適当な縮合剤・縮合方法(例えば、カルボジイミド、混合酸無水物法、酸クロライド法など)で縮合させることによって式Iの化合物に導くことができる。

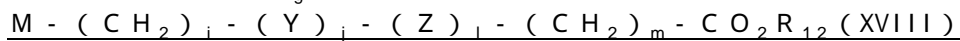
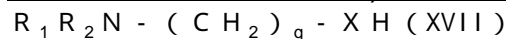
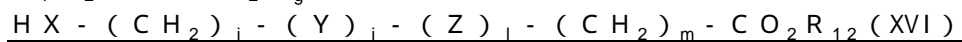
出発物質として、式Xの化合物(2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン)の代わりに、4-クロロ-3-ニトロキノリンを用いることもできる。この化合物は公知の方法(米国特許第3700674号)によって容易に得られ、工程(1)さらに工程(8)の方法を経て、式IXの化合物に導くことができる。

50

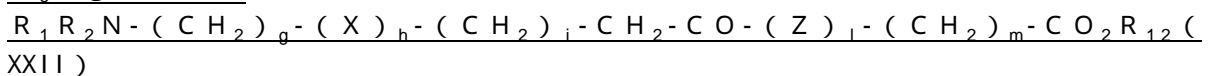
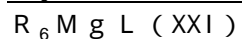
式XIVで表わされる合成中間体は、公知化合物も含まれるが大部分は新規化合物であり、それらの製造は、通常の有機合成化学の手法によって容易に行うことができる。

例えば、式XIVのXがO、S(O)_p(pは前記と同義である。)あるいはNR₄(R₄は前記と同義である。)であるときは、式XV(式XV中、Mは脱離基(例えば、ハロゲン、メタンスホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)を表し、R₁、R₂およびgは前記と同義である。)で表される化合物と式XVI(式XVI中、R₁₂は水素あるいは低級アルキル基を表し、i、j、lおよびmは前記と同義である。)で表される化合物を、適当な溶媒中、適当な塩基を用いて反応させた後、必要に応じてエステル部分を加水分解して得ることができる。

また、式XVII(式XVII中、R₁、R₂およびgは前記と同義である。)で表される化合物と式XVIII(式XVIII中、Mは脱離基(例えば、ハロゲン、メタンスホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)を表し、R₁₂は水素あるいは低級アルキル基を表し、i、j、lおよびmは前記と同義である。)で表される化合物を同様に反応させて得ることができる。



また例えば、式XIVのYがCH=CR₆(R₆は前記と同義である。)であるときは、式XIX(式XIX中、Lはハロゲンを表し、R₁、R₂、g、hおよびiは前記と同義である。)で表される化合物と式XX(式XX中、R₁₂は水素あるいは低級アルキル基を表し、R₆、lおよびmは前記と同義である。)で表される化合物を、適当な溶媒中、適当な塩基を用いて反応させた後、必要に応じてエステル部分を加水分解して得ることができる。また、式XXI(式XXI中、Lはハロゲンを表し、R₆は前記と同義である。)で表されるグリニャール試薬と式XXII(式XXII中、R₁₂は水素あるいは低級アルキル基を表し、R₁、R₂、g、h、i、lおよびmは前記と同義である。)で表される化合物を反応させ、酸などで脱水反応を行った後、必要に応じてエステル部分を加水分解して得ることもできる。



上記で述べた適当な溶媒とは、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、アルコール、水などを表し、適当な塩基とは、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、金属ナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウムなどを表す。原料となる式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXIおよび式XXIIの化合物は、市販化合物、公知化合物または公知の方法によって容易に合成することができる新規化合物である。このように、式XIVで表される合成中間体は、公知の反応の組合せによって容易に合成することができる。また、式XIVの化合物は塩の形(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、有機酸塩など)で単離し、工程(8)の反応に供することができる。本発明の式Iで表されるアミド誘導体およびその塩の多くは、分子内に不斉炭素を有するラセミ混合物であるが、必要に応じて光学分割、不斉合成などの方法によって各光学活性体を単離し、利用することが可能である。

本願明細書中で用いられる「低級アルキル」とは、炭素鎖1から8の分岐鎖あるいは環を形成していてもよいアルキル基を表す。

本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩は、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び非経口に哺乳動物に投与することができる。経口投与に用いる薬剤組成物の剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液

10

20

30

40

50

剤、シロップなどが挙げられる。非経口投与に用いる剤形は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏、クリーム、ローション、貼付剤などが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・製剤的に許容しうる添加物を用いることができる。添加物としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、希釈剤、風味剤、着色剤、溶解剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝剤、等張化剤、軟膏基剤、オイル、溶解補助剤、吸収促進剤、接着剤、噴霧剤などが挙げられる。式Iの化合物及びその酸付加塩は、経皮吸収性に優れているため、好ましくは軟膏、ローション、クリームなどの経皮投与のための製剤の形をとる。

式Iの化合物及びその酸付加塩は、好酸球浸潤抑制作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、類天疱瘡、好酸球性膿疱性毛包炎、喘息などに有用であることが示唆される。また、インターフェロン、 α -IFNを強力に誘起することから、多発性骨髄腫、腎癌、皮膚悪性腫瘍、膀胱癌、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病などの各種癌疾患と慢性関節リウマチにも有用である。さらに、B型、C型慢性活動性肝炎、単純ヘルペス性角膜炎、性器疣、尖圭コンジローマ、帯状疱疹、AIDSなどの各種ウイルス性疾患にも適応可能である。

発明を実施するための最良の形態 以下、実施例を示し本発明を更に詳細に説明する。なお、本実施例にて合成した化合物の分光学的データは、IRスペクトルは日本分光IR-810又はFT/IR-350で、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはVarian Unity 400 NMR Apparatusにより測定した。

(製造例1) (2-ジメチルアミノエトキシ)- α -フェニル-p-トルイル酸
1 テレフタルアルデヒド酸メチル25.2g(154mmol)をテトラヒドロフラン200mlに溶解し食塩-氷浴で冷却下、攪拌しながらフェニルマグネシウムブロマイド[2Mエーテル溶液]51.2ml(154mmol)を12分間で滴下し、さらに20分間攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO₄)さらに溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1(v/v))で精製して、 α -ヒドロキシ- α -フェニル-p-トルイル酸メチル31.7g(131mmol)を淡黄色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm): 2.32(1H, br), 3.90(3H, s), 5.89(1H, s), 7.26~7.38(5H, m), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 8.00(2H, d, J=8.4Hz)

2 α -ヒドロキシ- α -フェニル-p-トルイル酸メチル4.66g(19.23mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、水素化ナトリウム[60%]0.77g(19.23mmol)を加え室温で1時間攪拌した。2-ジメチルアミノエチルクロライド3.10g(28.85mmol)を加え、80℃に加熱して2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水中に注いだ後、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄した。乾燥(MgSO₄)後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1(v/v))で精製して、 α -(2-ジメチルアミノエトキシ)- α -フェニル-p-トルイル酸メチル0.53g(1.69mmol)を褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm): 2.26(6H, s), 2.60(2H, t, J=6.0Hz), 3.56(2H, td, J=6.0Hz, 2.0Hz), 3.89(3H, s), 5.40(1H, s), 7.22~7.35(5H, m), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=8.0Hz).

3 α -(2-ジメチルアミノエトキシ)- α -フェニル-p-1トルイル酸メチル0.53g(1.69mmol)をメタノール10mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液2.54mlを加え、1時間加熱還流した。冷却後、1N-塩酸2.54mlを加え濃縮乾固した。残渣にクロロホルム-メタノール(5:1(v/v))混液を加えれば

10

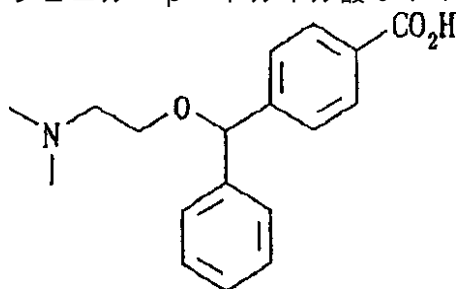
20

30

40

50

らく攪拌した後、セライトで濾過した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレートした後、沈殿物を濾取し、下に示す - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - フェニル - p - トルイル酸 0.44 g (1.47 mmol) を淡黄褐色粉末として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.62 (6H, s), 3.00 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.82 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.21 ~ 7.36 (7H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(製造例2) 3 - {4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]フェニル}プロピオン酸

1 4 - ホルミル桂皮酸 2.35 g (13.34 mmol) に 10% 塩化水素 - メタノール 30 ml を加え 1 晩攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン 22 ml 溶解し、食塩 - 氷浴で冷却下、攪拌しながらフェニルマグネシウムブロマイド [3Mエーテル溶液] 4.36 ml (13.09 mmol) を 3 分間で滴下し、さらに 20 分間攪拌した。反応液に 1N - 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1 (v/v)) で精製して、4 - (- ヒドロキシベンジル)桂皮酸メチル 3.04 g (11.33 mmol) を微黄色固体として得た。

20

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.27 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 5.85 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J = 15.6 \text{ Hz}$), 7.26 ~ 7.39 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 16.4 \text{ Hz}$).

30

2 4 - (- ヒドロキシベンジル)桂皮酸メチル 3.04 g (11.33 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド 35 ml に溶解し、水素化ナトリウム [60%] 0.45 g (11.33 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。2 - ジメチルアミノエチルクロライド 2.44 g (22.66 mmol) を加え、80 に加熱して 5 時間攪拌した。冷却後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 (v/v)) さらにアルミナカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 (v/v)) で精製して、4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]桂皮酸メチル 0.19 g (0.560 mmol) を淡黄色油状物質として得た。

40

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 5.37 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 16.4 \text{ Hz}$), 7.22 ~ 7.36 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$).

3 4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]桂皮酸メチル 0.19 g (

50

0.560 mmol) をメタノール 4 ml に溶解し、塩化ニッケル・6水和物 13 mg (0.056 mmol) を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 42 mg (1.12 mmol) を数回に分けて 1 時間で加え、さらに 45 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 (v/v)) で精製して、3 - { 4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロピオン酸メチル 0.10 g (0.293 mmol) を無色油状物質として得た。

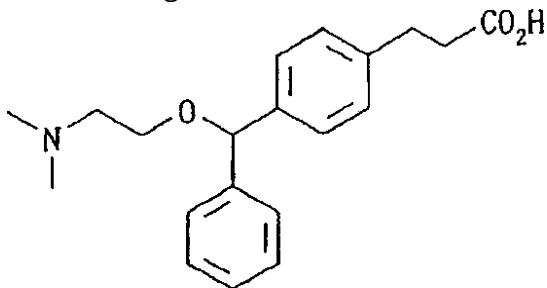
このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H - NMR (CDCl₃) (ppm) : 2.26 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.66 (3H, s), 5.33 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 ~ 7.36 (7H, m)。

10

4 3 - { 4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロピオン酸メチル 0.10 g (0.293 mmol) をメタノール 2.5 ml に溶解し、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.44 ml を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸 0.44 ml を加え、濃縮乾固した。残渣にクロロホルム - メタノール (5 : 1 (v/v)) 混液を加えてしばらく攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 4 : 1 (v/v)) で精製して、3 - { 4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロピオン酸 77 mg (0.235 mmol) を微黄色ガム状固体として得た。

20



30

このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H - NMR (CDCl₃) (ppm) : 2.33 (2H, m), 2.49 (6H, s), 2.75 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.66 (1H, m), 5.29 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 ~ 7.35 (7H, m)。

(製造例 3) - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - m - トルイル酸

1 3 - ベンゾイル安息香酸 1.95 g (8.62 mmol) に 10% 塩化水素 - メタノール 25 ml を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒留去した。残渣をメタノール 20 ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.32 g (8.41 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液にアセトンさらに 1 N - 塩酸を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、- ヒドロキシ - - フェニル - m - トルイル酸メチル 2.04 g (8.42 mmol) を無色油状物質として得た。

40

このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H - NMR (CDCl₃) (ppm) : 2.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (3H, s), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27 ~ 7.39 (5H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, s)。

2 - ヒドロキシ - - フェニル - m - トルイル酸メチル 2.04 g (8.42 mmol)

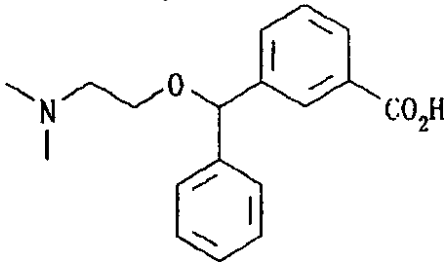
50

例 1) から、製造例 1 の 2 と同様の方法によって、(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-m-トルイル酸メチル 0.48 g (1.53 mmol) を褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, td, $J = 6.0 \text{ Hz}, 2.7 \text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.22 ~ 7.36 (5H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, s)。

3 (2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-m-トルイル酸メチル 0.48 g (1.53 mmol) から、製造例 2 の 4 と同様の方法によって、下に示す(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-m-トルイル酸 0.36 g (1.20 mmol) を潮解性を有する淡褐色非晶物質として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

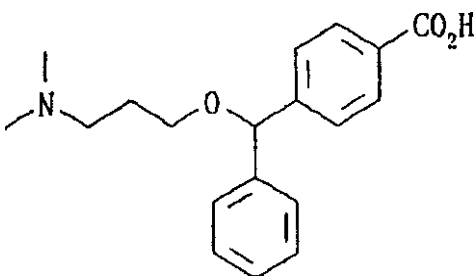
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.61 (6H, s), 3.02 (2H, m), 3.71 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.16 ~ 7.36 (7H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, s)。

(製造例 4) (3-ジメチルアミノプロポキシ)-フェニル-p-トルイル酸 1-ヒドロキシ-フェニル-p-トルイル酸メチル 2.42 g (10 mmol) と 3-ジメチルアミノプロピルクロライド 2.43 g (20 mmol) から、製造例 1 の 2 と同様の方法によって、(3-ジメチルアミノプロポキシ)-フェニル-p-トルイル酸メチル 50 mg (0.153 mmol) を淡褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.83 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.89 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.22 ~ 7.34 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。

2 (3-ジメチルアミノプロポキシ)-フェニル-p-トルイル酸メチル 50 mg (0.153 mmol) から製造例 2 の 4 と同様の方法によって、下に示す(3-ジメチルアミノプロポキシ)-フェニル-p-トルイル酸 39 mg (0.124 mmol) を白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.05 (2H, m), 2.64 (6H, s), 2.89 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.55 (2H, m), 5.37 (1H, s), 7.21 ~ 7.33 (5H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)。

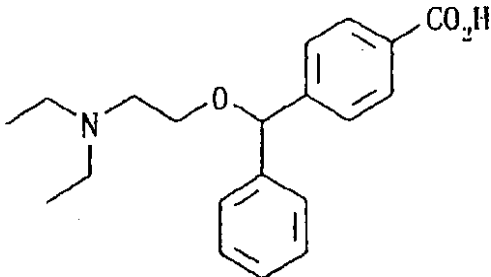
(製造例5) - (2-ジエチルアミノエトキシ) - フェニル - p - トルイル酸

1 - ヒドロキシ - フェニル - p - トルイル酸メチル 3.17 g (13.08 mmol) と 2 - ジエチルアミノエチルクロライド 2.66 g (19.61 mmol) から、製造例1の2と同様の方法によって、- (2-ジエチルアミノエトキシ) - フェニル - p - トルイル酸メチル 0.24 g (0.703 mmol) を淡褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.01 (6H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.56 (4H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.76 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.89 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.22 ~ 7.34 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)。 10

2 - (2-ジエチルアミノエトキシ) - フェニル - p - トルイル酸メチル 0.24 g (0.703 mmol) から、製造例2の4と同様の方法によって、下に示す - (2-ジエチルアミノエトキシ) - フェニル - p - トルイル酸 0.20 g (0.611 mmol) を淡黄色非晶物質として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.27 (6H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.14 (4H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.20 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.68 (1H, m), 3.94 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.20 ~ 7.31 (5H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。 30

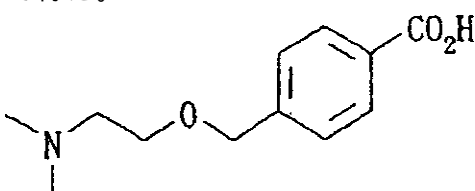
(製造例6) - (2-ジメチルアミノエトキシ) - p - トルイル酸

1 4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル 4.71 g (28.34 mmol) を原料にして、製造例2の2と同様の方法によって、- (2-ジメチルアミノエトキシ) - p - トルイル酸メチル 0.48 g (2.02 mmol) を黄色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.27 (6H, s), 2.55 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.57 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。 40

2 - (2-ジメチルアミノエトキシ) - p - トルイル酸メチル 0.48 g (2.02 mmol) から、製造例2の4と同様の方法によって、下に示す - (2-ジメチルアミノエトキシ) - p - トルイル酸 0.41 g (1.84 mmol) を淡黄色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.64 (6H, s), 2.99 (2H, t, 50

$J = 5.4 \text{ Hz}$), $3.73 (2 \text{ H}, t, J = 5.2 \text{ Hz})$, $4.56 (2 \text{ H}, s)$, $7.29 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.77 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$

(製造例7) 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸

1 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.52 g (10 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、2-ジメチルアミノエチルクロライド・塩酸塩 2.16 g (15 mmol) および炭酸カリウム 4.15 g (30 mmol) を加え、 80°C に加熱して1晩攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール = $70:1 \sim 15:1$ (v/v)) で精製し、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸メチル 0.69 g (3.09 mmol) を淡褐色油状物質として得た。

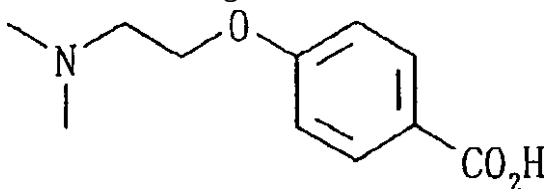
10

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): $2.34 (6 \text{ H}, s)$, $2.75 (2 \text{ H}, t, J = 5.8 \text{ Hz})$, $3.88 (3 \text{ H}, s)$, $4.12 (2 \text{ H}, t, J = 5.6 \text{ Hz})$, $6.93 (2 \text{ H}, d, J = 9.2 \text{ Hz})$, $7.98 (2 \text{ H}, d, J = 9.2 \text{ Hz})$ 。

2 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸メチル 0.69 g (3.09 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し、 1 N -水酸化ナトリウム水溶液 4.64 ml を加え、3時間加熱還流した。冷却後、 1 N -塩酸 4.64 ml を加え、濃縮乾固した。残渣にクロロホルム-メタノール ($1:1$ (v/v)) 混液を加えてしばらく攪拌し、セライトで濾過した。溶媒を減圧下に留去して、下に示す4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸 0.65 g (3.09 mmol) を淡黄色固体として得た。

20



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (ppm): $2.27 (6 \text{ H}, s)$, $2.71 (2 \text{ H}, t, J = 5.6 \text{ Hz})$, $4.14 (2 \text{ H}, t, J = 5.8 \text{ Hz})$, $7.01 (2 \text{ H}, d, J = 8.8 \text{ Hz})$, $7.88 (2 \text{ H}, d, J = 9.2 \text{ Hz})$ 。

30

(製造例8) 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸

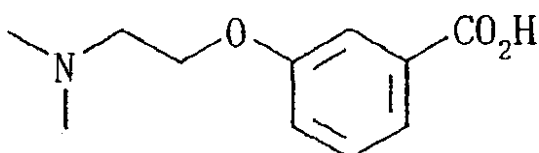
1 3-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.52 g (10 mmol) を原料にして、製造例7の1と同様の方法によって、3-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸メチル 0.19 g (0.851 mmol) を無色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): $2.34 (6 \text{ H}, s)$, $2.75 (2 \text{ H}, t, J = 5.8 \text{ Hz})$, $3.91 (3 \text{ H}, s)$, $4.11 (2 \text{ H}, t, J = 5.6 \text{ Hz})$, $7.13 (1 \text{ H}, dd, J = 8.4 \text{ Hz}, 2.8 \text{ Hz})$, $7.33 (1 \text{ H}, t, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.58 (1 \text{ H}, d, J = 2.4 \text{ Hz})$, $7.63 (1 \text{ H}, d, J = 7.6 \text{ Hz})$ 。

40

2 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸メチル 0.19 g (0.851 mmol) から、製造例7の(2)と同様の方法によって、下に示す3-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸 0.18 g (0.851 mmol) を潮解性を有する無色非晶物質として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) (ppm): $2.75 (6 \text{ H}, s)$, 3.2

50

2 (2 H, m), 4.34 (2 H, t, J=4.8 Hz), 6.99 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.68 (1 H, s)。

(製造例9) 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸

1 3-ヒドロキシ桂皮酸 1.64 g (10 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 20 ml を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後に溶媒留去した。

残渣をメタノール 25 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1 (v/v)) で精製して、3-

10

(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 1.75 g (9.71 mmol) を無色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.62 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.68 (3 H, s), 4.96 (1 H, s), 6.68 (2 H, m), 6.76 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.15 (1 H, t, J=8.2 Hz)。

2 3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル 1.75 g (9.71 mmol) から、製造例7の 1 と同様の方法によって、3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.48 g (1.91 mmol) を淡褐色油状物質として得た。

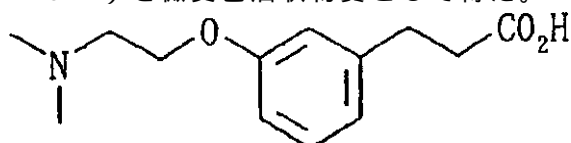
20

このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.33 (6 H, s), 2.62 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.72 (2 H, t, J=5.6 Hz), 2.92 (2 H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3 H, s), 4.05 (2 H, t, J=6.0 Hz), 6.74~6.80 (3 H, m), 7.19 (1 H, t, J=8.2 Hz)。

3 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.48 g (1.91 mmol) から、製造例7の 2 と同様の方法によって、下に示す 3-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]プロピオン酸 0.45 g (1.90 mmol) を微黄色油状物質として得た。

30



このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.50 (6 H, s), 2.59 (2 H, t, J=8.2 Hz), 2.93 (2 H, t, J=8.0 Hz), 2.96 (2 H, t, J=5.2 Hz), 4.12 (2 H, t, J=5.4 Hz), 6.67 (1 H, d, J=8.2 Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.84 (1 H, s), 7.17 (1 H, t, J=8.2 Hz)。

40

(製造例10) 3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロピオン酸

1 フェルラ酸 1.94 g (10 mmol) に 10% 塩化水素-メタノール 20 ml を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後に溶媒留去した。残渣をメタノール 25 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 (v/v)) で精製して、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸メチル 1.86 g (8.85 mmol) を無色油状物質として得た。

50

このものの分光学的データは以下の通りである。

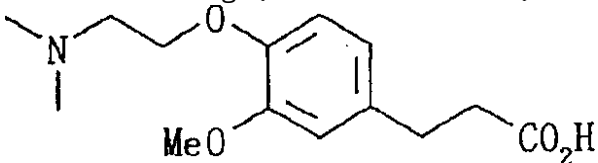
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.60 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.48 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.70 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

2 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピオン酸メチル 1.86 g (8.85 mmol) から、製造例 7 の 1 と同様の方法によって、3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロピオン酸メチル 0.44 g (1.56 mmol) を褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.33 (6H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.76 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

3 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロピオン酸メチル 0.44 g (1.56 mmol) から、製造例 7 の 2 と同様の方法によって、下に示す 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロピオン酸 0.42 g (1.56 mmol) を赤褐色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.54 (6H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

(製造例 11) 6 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 2 - ナフトエ酸

1 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 1.0 g (5.31 mmol) に 10% 塩化水素 - メタノール 15 ml を加え、室温で 1 日 攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去して、6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸メチル 1.07 g (5.29 mmol) を淡黄褐色粉末として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

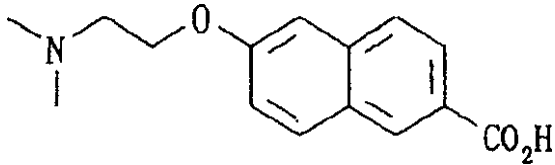
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 3.97 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.14 ~ 7.19 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.53 (1H, s).

2 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸メチル 1.07 g (5.29 mmol) から、製造例 7 の 1 と同様の方法によって、6 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 2 - ナフトエ酸メチル 0.41 g (1.50 mmol) を淡褐色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.37 (6H, s), 2.81 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 9.0 \text{ Hz}, 2.6 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$), 8.52 (1H, s).

3 6 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 2 - ナフトエ酸メチル 0 . 4 1 g (1 . 5 0 m m o l) から、製造例 7 の 2 と同様の方法によって、下に示す 6 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 2 - ナフトエ酸 0 . 3 8 g (1 . 4 7 m m o l) を淡黄色結晶性粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 3 3 (6 H , s) , 2 . 8 2 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 4 . 2 5 (2 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 2 4 (1 H , d d , J = 9 . 2 \text{ Hz } , 2 . 4 \text{ Hz }) , 7 . 4 2 (1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz }) , 7 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 9 3 (1 H , d d , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 . 8 \text{ Hz }) , 8 . 0 0 (1 H , d , J = 9 . 2 \text{ Hz }) , 8 . 5 1 (1 H , s) .

(製造例 1 2) 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸

1 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸 1 . 0 7 g (5 . 0 m m o l) に 1 0 % 塩化水素 - メタノール 1 5 m l を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮した後、水を加え、クロロホルム - メタノール (1 0 : 1 (v / v)) 混液で 2 回抽出した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去して、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸メチル 0 . 9 7 g (4 . 2 5 m m o l) を微黄色粉末として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

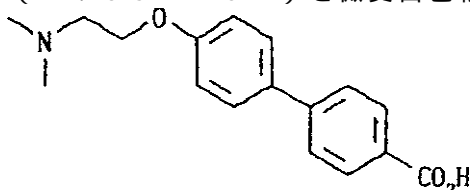
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 9 3 (1 H , s) , 6 . 9 3 (2 H , d d , J = 6 . 6 \text{ Hz } , 2 . 2 \text{ Hz }) , 7 . 5 2 (2 H , d d , J = 6 . 6 \text{ Hz } , 2 . 2 \text{ Hz }) , 7 . 6 1 (2 H , d d , J = 6 . 8 \text{ Hz } , 2 . 0 \text{ Hz }) , 8 . 0 7 (2 H , d d , J = 6 . 8 \text{ Hz } , 2 . 0 \text{ Hz }) .

2 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸メチル 0 . 9 7 g (4 . 2 5 m m o l) から、製造例 7 の 1 と同様の方法によって、4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸メチル 0 . 6 9 g (2 . 3 0 m m o l) を微黄色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 2 . 3 6 (6 H , s) , 2 . 7 6 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 0 1 (2 H , d d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 5 6 (2 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 6 2 (2 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 8 . 0 7 (2 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) .

3 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸メチル 0 . 6 8 g (2 . 2 7 m m o l) をメタノール - 塩化メチレン (5 : 1 (v / v)) 1 8 m l に溶解し、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 3 . 4 m l を加えて、5 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、1 N - 塩酸 3 . 4 m l 加えて攪拌した。析出物を濾取し、水洗後、乾燥して、下に示す 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 安息香酸 0 . 5 4 g (1 . 8 9 m m o l) を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 2 4 (6 H , s) , 2 . 6 6 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 4 . 1 1 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 0 5 (2 H , d ,

10

20

30

40

50

$J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.67 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.73 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.98 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(製造例13) 3-(4-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸

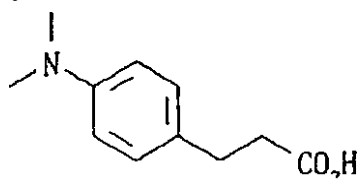
1 p-ジメチルアミノ桂皮酸 0.57 g (3.0 mmol) を出発原料にして、製造例10の 1 と同様の方法によって、3-(4-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸メチル 0.37 g (1.79 mmol) を無色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.58 (2 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.86 (2 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.91 (6 H, s), 3.67 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.07 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

10

2 3-(4-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸メチル 0.37 g (1.79 mmol) から、製造例2の 4 と同様の方法によって、下に示す3-(4-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸 0.13 g (0.673 mmol) を淡橙色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.63 (2 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 2.87 (2 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.91 (6 H, s), 6.70 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.09 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

(製造例14) O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル酸

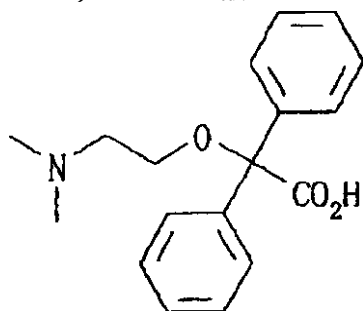
1 ベンジル酸メチル 4.85 g (20 mmol) を出発原料にして、製造例1の 2 と同様の方法によって、O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル酸メチル 5.42 g (17.29 mmol) を淡黄褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.23 (6 H, s), 2.55 (2 H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.36 (2 H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.76 (3 H, s), $7.28 \sim 7.34$ (6 H, m), $7.40 \sim 7.45$ (4 H, m).

30

2 O-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル酸メチル 0.31 g (1.0 mmol) から、製造例2の 4 と同様の方法によって、下に示すO-(2-ジメチルアミノエチル)ベンジル酸 0.24 g (0.802 mmol) を微黄色固体として得た。



40

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.87 (6 H, s), 3.09 (2 H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.51 (2 H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), $7.21 \sim 7.30$ (6 H, m), $7.50 \sim 7.54$ (4 H, m).

(製造例15) 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸

1 (3-ジメチルアミノプロピル)トリフェニルホスホニウム プロマイド 2.97 g (6.93 mmol) をテトラヒドロフラン 25 mL に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却下、n-ブチルリチウム [1.6 M] 4.77 mL (7.63 mmol) を滴

50

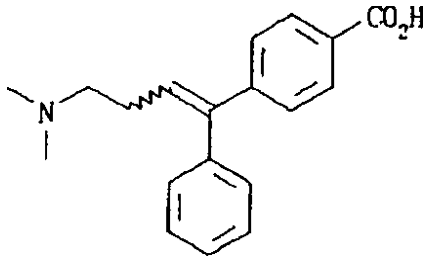
下し、氷冷下30分間攪拌した。これに、p-ベンゾイル安息香酸メチル1.67g(6.93mmol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解した溶液を加え、30分間攪拌した後、室温に戻してさらに1時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~15:1(v/v))で精製して、4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸メチル1.59g(5.14mmol)を淡褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR(CDC1₃) (ppm): 2.18, 2.19(6H, s×2), 2.29(2H, m), 2.39(2H, m), 3.89, 3.93(3H, s×2), 6.14, 6.22(1H, t×2, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.14~7.41(7H, m), 7.91, 8.04(2H, d×2, J=8.4Hz, 8.4Hz)。

70434

2 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸メチル0.62g(2.0mmol)から、製造例1の3と同様の方法によって、下に示す4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸0.59g(2.0mmol)を淡褐色非晶物質として得た。

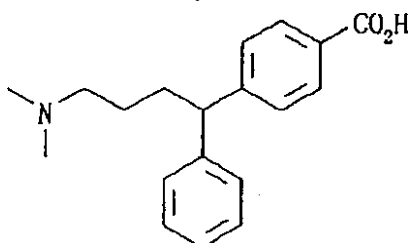


このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR(CDC1₃) (ppm): 2.40, 2.64(2H, m×2), 2.88(2H, m), 5.90, 6.39(1H, t×2, J=7.4Hz, 7.4Hz), 7.12~7.28(5H, m), 7.32, 7.39(2H, t×2, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.57, 7.94(2H, d×2, J=8.6Hz, 8.6Hz)。

(製造例16) 4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニルブチル)安息香酸

製造例15の方法によって得られた4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニル-1-ブテニル)安息香酸0.41g(1.39mmol)をメタノール-塩化メチレン(5:1(v/v))混液12mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.2gを加え、水素雰囲気下1晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、沈殿物を濾取して、下に示す4-(4-ジメチルアミノ-1-フェニルブチル)安息香酸0.40g(1.34mmol)を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

¹H-NMR(CDC1₃) (ppm): 1.64(1H, m), 1.73(1H, m), 2.27(1H, m), 2.58(6H, s), 2.84(2H, m), 3.95(1H, m), 7.13~7.28(7H, m), 7.80(2H, d, J=8.0Hz)。

(製造例17) 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸

1 4-(フェニルアミノ)安息香酸1.59g(7.46mmol)に、10%塩化水素-メタノール30mlを加え1晩加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣

10

20

30

40

50

を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 (v/v)) で精製して、4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル 1.66 g (7.30 mmol) を淡黄色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 3.87 (3H, s), 6.01 (1H, br), 6.98 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.34 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)。

2 4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル 0.77 g (3.39 mmol) から、製造例 1 の 2 と同様の方法によって、4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸メチル 0.68 g (2.28 mmol) を褐色油状物質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.27 (6H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.72 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.19 ~ 7.25 (3H, m), 7.40 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)。

3 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸メチル 0.60 g (2.01 mmol) から、製造例 1 の 3 と同様の方法によって、4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]安息香酸 0.57 g (2.0 mmol) を微黄褐色粉末として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

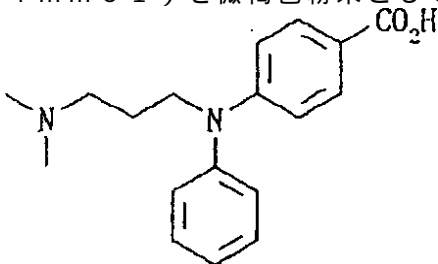
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.39 (6H, s), 2.75 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 3.98 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.81 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.17 ~ 7.23 (3H, m), 7.39 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.89 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)。

(製造例 18) 4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸 1 製造例 17 の 1 の方法によって得られた 4-(フェニルアミノ)安息香酸メチル 0.84 g (3.70 mmol) と 3-ジメチルアミノプロピルクロライド 0.67 g (5.54 mmol) から、製造例 1 の 2 と同様の方法によって、4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸メチル 0.90 g (2.88 mmol) を淡褐色油状物質として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.82 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.30 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.79 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 6.73 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.18 ~ 7.24 (3H, m), 7.39 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)。

2 4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸メチル 0.88 g (2.82 mmol) から、製造例 1 の 3 と同様の方法によって、下に示す 4-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸 0.78 g (2.61 mmol) を微褐色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

10

20

30

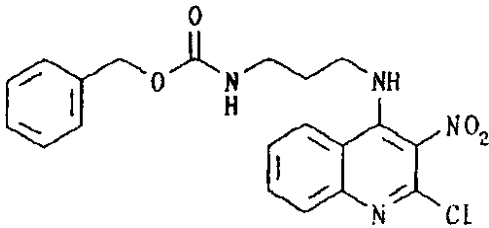
40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.09 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 3.79 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.81 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.13~7.19 (3H, m), 7.36 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 8.51 (1H, s).

(参考例1) 4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 0.19 g (0.768 mmol) 及び N-(ベンジルオキシカルボニル)-1,3-プロパンジアミン 0.16 g (0.768 mmol) をトリエチルアミン 5 mL 中、70 に加熱して1時間攪拌した。トリエチルアミンを減圧下に留去した後、塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 (v/v)) で精製して、下に示す 4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.27 g (0.651 mmol) を黄色粉末として得た。

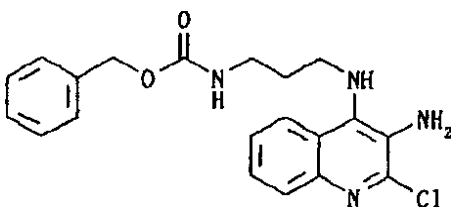


このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.79 (2H, m), 3.35 (4H, m), 5.02 (1H, br), 5.18 (2H, s), 7.15 (1H, br), 7.37 (5H, m), 7.57 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

(参考例2) 3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.27 g (0.651 mmol) をメタノール 10 mL に溶解し、濃塩酸 1 mL 及び鉄粉 0.22 g (0.390 mmol) をを加え室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 300:1 (v/v)) で精製して、下に示す 3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン 0.12 g (0.312 mmol) を微黄色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.76 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.21 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.92 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.30~7.39 (5H, m), 7.46 (2H, m), 7.89 (2H, m).

(参考例3) 1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-ク

10

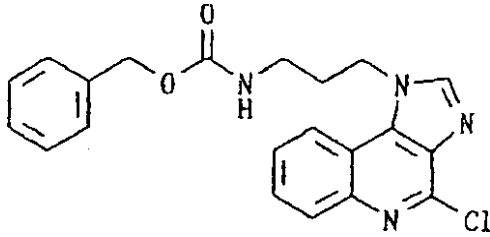
20

30

40

50

ロロキノリン 0.12 g (0.312 mmol) にトリエチルオルトホルメート 0.52 ml (3.12 mmol) を加え、100 に加熱して 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して、1 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.12 g (0.304 mmol) を淡黄色固体として得た。



10

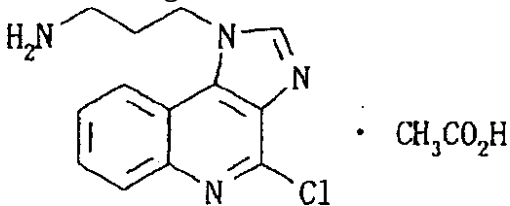
このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2.24 (2H, m), 3.36 (2H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.67 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.95 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.31 ~ 7.39 (5H, m), 7.62 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(参考例 4) 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン・酢酸塩

1 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.12 g (0.304 mmol) に臭化水素 - 酢酸 [33%] 3 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 1N - 水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加え、クロロホルムで 5 回抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 32% 酢酸 = 12:6:1 (v/v)) で精製して、下に示す 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン・酢酸塩 60 mg (0.187 mmol) を淡黄色固体として得た。

20



30

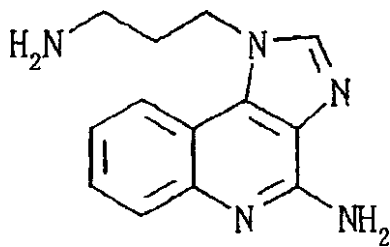
このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 1.94 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.82 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.70 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.41 (1H, s).

(実施例 1) 1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

40

オートクレーブ中、1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン・酢酸塩 60 mg (0.187 mmol)、メタノール 10 ml 及び液体アンモニア 5 ml を、1 晩 150 にて加熱攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた。濾取した析出物をエタノールから再結晶して、下に示す 1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 11 mg (0.0455 mmol) を淡黄色綿状結晶 (mp: 243 ~ 245 (分解)) として得た。



このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3170, 1650.

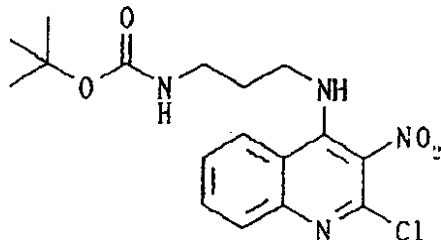
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1.93 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.64 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.19 (1H, s).

10

(参考例5) 4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 0.59 g (2.41 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-プロパンジアミン 0.42 g (2.41 mmol) をトリエチルアミン 10 ml 中、70 に加熱して1.5時間攪拌した。減圧下にトリエチルアミンを留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、下に示す4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.61 g (1.60 mmol) を黄色結晶 (mp: 159~161) として得た。

20



30

このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 1680, 1580.

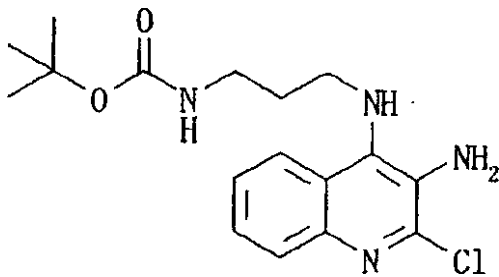
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.27 (2H, q, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 3.36 (2H, q, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.82 (1H, br), 7.37 (1H, br), 7.55 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(参考例6) 3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.27 g (0.70 mmol) をエタノール 7 ml に溶解し、塩化すず [II]・2水和物 0.55 g (2.45 mmol) を加え1時間加熱還流した。

40

冷却後、反応液を2N-アンモニア水中に注ぎ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1 (v/v)) で精製して、下に示す3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン 0.15 g (0.428 mmol) を淡黄色結晶として得た。

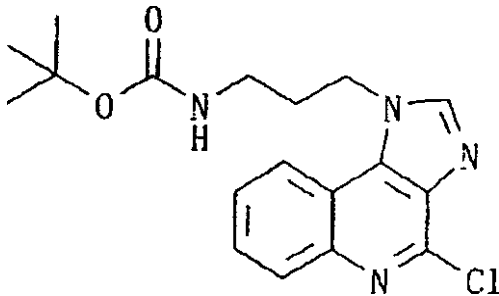


このものの分光的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.49 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.35 (2H, q, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.28 (2H, br), 4.60 (1H, br), 4.75 (1H, br), 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)。 10

(参考例7) 1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g (0.428mmol)にトリエチルオルトホルメート0.36ml (2.14mmol)を加えて、100 で2時間さらに80 で1晩攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=150:1~100:1(v/v))で精製して、下に示す1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.14g (0.388mmol)を白色粉末(mp:155~156)として得た。 20



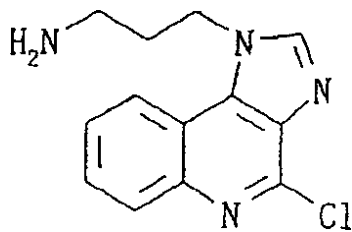
このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 1680, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.47 (9H, s), 2.22 (2H, m), 3.30 (2H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.68 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.7 (1H, br), 7.66 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。 30

(実施例2) 1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 40

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン50mg (0.139mmol)を塩化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.11ml (1.39mmol)を加え室温で1日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液1ml及び食塩水を加え、クロロホルムで5回抽出し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル(塩化メチレンを少量含む)でトリチュレートして析出物を濾取し、下に示す1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg (0.0536mmol)を白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1590, 1510.

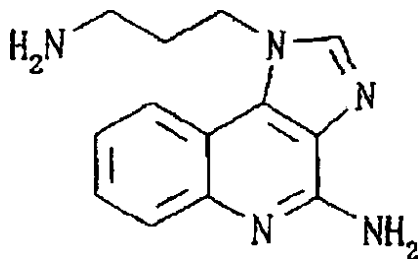
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) (ppm): 2.06 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.98 (2H, br), 4.64 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

10

(実施例3) 1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

オートクレーブ中、1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg (0.0536mmol)、メタノール5ml及び液体アンモニア3mlを、1晩150にて加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液0.3mlを加え析出物を濾取して、下に示す1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン8mg (0.0331mmol)を得た。

20



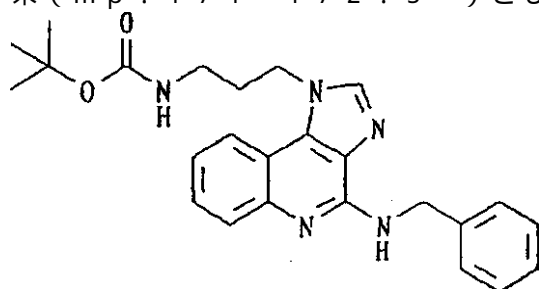
このものの物性値は、実施例1の化合物と一致した。

(参考例8) 4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

30

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg (0.0831mmol)にベンジルアミン1mlを加え、150にて3時間撹拌した。減圧下に過剰のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸と食塩水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=150:1(v/v))で精製して、下に示す4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン35mg (0.0811mmol)を白色粉末(mp:171~172.5)として得た。

40



このものの分光学的データは以下の通りである。

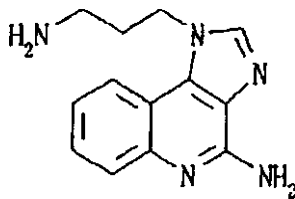
IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 1700, 1590, 1540.

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.46 (9H, s), 2.18 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.57 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.64 (1H, br), 4.95 (2H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.05 (1H, br), 7.26~7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$).

(実施例4) 1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

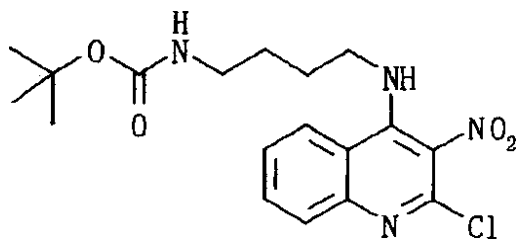
4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 30 mg (0.0695 mmol) をギ酸 3 ml に溶解し、水酸化パラジウム-炭素 [20%] 0.1 g を加え 1 日加熱還流した。反応液を濾過し減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:32%酢酸 = 6:3:1 (v/v)) で精製して目的物の酢酸塩を得た後、アルカリ処理で遊離塩基を濾取し、下に示す 1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 7 mg (0.0290 mmol) を微褐色粉末として得た。



このものの物性値は、実施例1の化合物と一致した。

(参考例9) 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 0.72 g (2.97 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン 0.56 g (2.97 mmol) をトリエチルアミン 12 ml 中、70 に加熱して 1.5 時間攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を n-ヘキサン-ジエチルエーテル (1:1 (v/v)) でトリチュレートして濾取し、下に示す 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.97 g (2.46 mmol) を黄色粉末 (mp: 125~126.5) として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

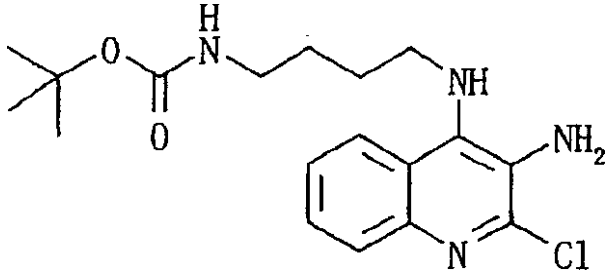
IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3280, 1680, 1540, 1520。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.46 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 3.19 (2H, q, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.47 (2H, q, $J = 6.1\text{ Hz}$), 4.68 (1H, br), 6.41 (1H, br), 7.52 (1H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$).

(参考例10) 3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン 0.5 g (1.27 mmol) をエタノール 13 ml に溶解し、塩化すず [II]・2水和物 1.09 (4.43 mmol) を加え 1 時間加熱還流した。反応液を 2N-アンモニア水中に注ぎ、クロロホルムで 2 回抽出し、洗浄 (食塩水)、乾燥 (Na_2SO_4)

) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (v / v)) で精製して目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、下に示す 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プチルアミノ] - 2 - クロロキノリン 0.12 g (0.329 mmol) を橙色結晶として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

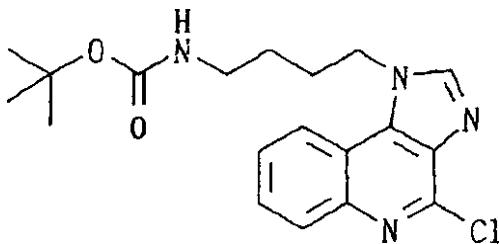
IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1680, 1540, 760.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.17 (2H, q, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.27 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.89 (1H, br), 4.15 (2H, br), 4.59 (1H, br), 7.47 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

(参考例 11) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プチル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン

20

3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プチルアミノ] - 2 - クロロキノリン 0.14 g (0.384 mmol) にトリエチルオルトホルメート 0.32 ml (1.92 mmol) を加え、100 に加熱して 1 晩攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 150 : 1 ~ 100 : 1 (v / v)) で精製して、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プチル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.12 g (0.321 mmol) を淡橙色粉末 (mp : 148 ~ 150) として得た。



30

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.62 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.21 (2H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.58 (1H, br), 4.65 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$).

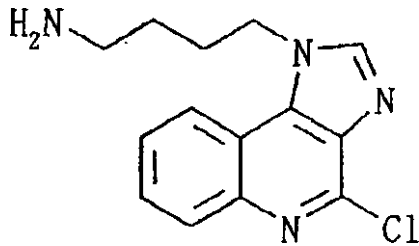
40

(実施例 5) 1 - (4 - アミノプチル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プチル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.10 g (0.267 mmol) を塩化メチレン 6 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.21 ml (2.67 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に 1N - 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml 及び食塩水を加えてクロロホルムで 5 回抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル (塩化メチレンを少量含む) でトリチュレートして析出物を濾取し、1 - (4 -

50

アミノブチル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン 45 mg (0.164 mmol) を淡橙色粉末として得た。



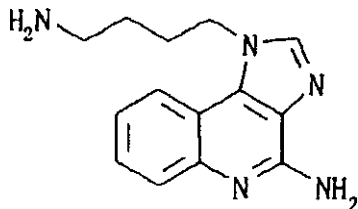
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1670, 1520, 1360.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.51 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, br), 4.53 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

(実施例 6) 1-(4-アミノブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン

オートクレーブ中、1-(4-アミノブチル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン 40 mg (0.146 mmol)、メタノール 8 ml 及び液体アンモニア 4 ml を、1 晩 150 にて加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた。析出物を濾取しエタノールから再結晶して、1-(4-アミノブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 14 mg (0.0548 mmol) を淡黄緑色結晶 (mp: 227 ~ 230.5 (分解)) として得た。



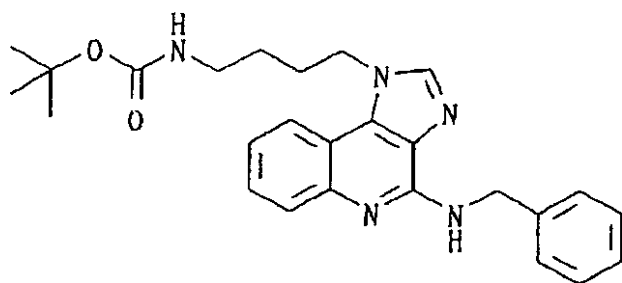
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3180, 1650, 1530, 1400.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (ppm): 1.30 (2H, br), 1.39 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.59 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.56 (2H, br), 7.26 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.19 (1H, s).

(参考例 12) 4-ベンジルアミノ - 1 - [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル] - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル] - 4 - クロロ - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン 70 mg (0.187 mmol) にベンジルアミン 2 ml を加え、150 に加熱して 3 時間撹拌した。減圧下に過剰のベンジルアミンを留去し、1N - 塩酸及び食塩水を加え塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 150:1 (v/v)) で精製して、下に示す 4-ベンジルアミノ - 1 - [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル] - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン 79 mg (0.177 mmol) を白色粉末 (mp: 151 ~ 153.5) として得た。



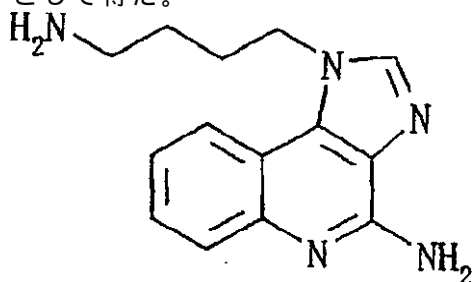
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 3310, 2930, 1680, 1595, 1540, 1245, 1160. 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.55 (1H, br), 4.95 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 6.03 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 7.23 ~ 7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

(実施例7) 1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン67mg (0.150mmol)をギ酸5mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素[20%]0.15gを加え2日間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:32%酢酸=6:3:1(v/v))で精製して目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理して固体を濾取し、下に示す1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mmol)を微褐色粉末として得た。 20

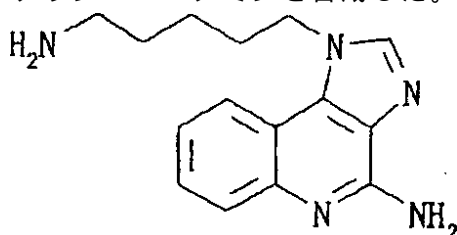


このものの物性値は、実施例6の化合物と一致した。

(実施例8)

1-(5-アミノペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンとN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,5-ジアミノペンタンを出発原料に用いて、参考例9~11、実施例5および6の記載の方法と同様にして、下に示す1-(5-アミノペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを合成した。 40



このものの分光学的データは以下の通りである。

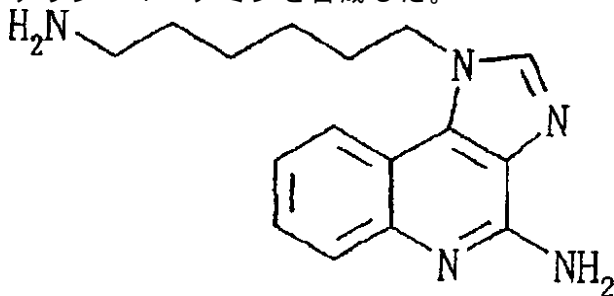
IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3150, 2950, 1650, 1580, 1520, 50

1480, 1420, 1400, 1250, 760。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1.36 (4H, m), 1.86 (2H, m), 2.50 (2H, m), 4.58 (2H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 7.2$), 7.62 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.19 (1H, s)。

(実施例9) 1-(6-アミノヘキシル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンとN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,6-ジアミノヘキサンを出発原料に用いて、参考例9~11、実施例5および6に記載の方法と同様にして、下に示す1-(6-アミノヘキシル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを合成した。



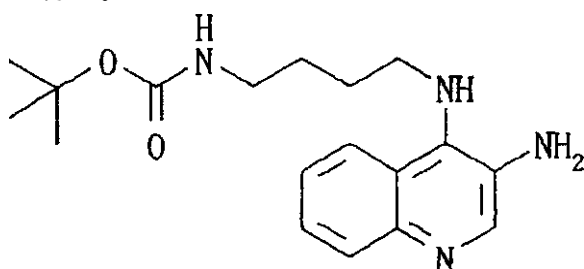
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3140, 2940, 1650, 1580, 1530, 1480, 1395, 1250, 750。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1.31 (6H, m), 1.86 (2H, m), 2.50 (2H, m), 4.58 (2H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.54 (2H, s), 7.26 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s)。

(参考例13) 3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]キノリン

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン38.69g (97.98mmol)をメタノール900mlに溶解し、10%パラジウム-炭素10gを加え、水素雰囲気下で2日攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1~10:1(v/v))で精製して、以下に示す3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]キノリン21.37g (64.67mmol)を緑褐色非晶物質として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.16 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 3.8 (2H, br), 4.6 (1H, br), 7.45 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.97 (

10

20

30

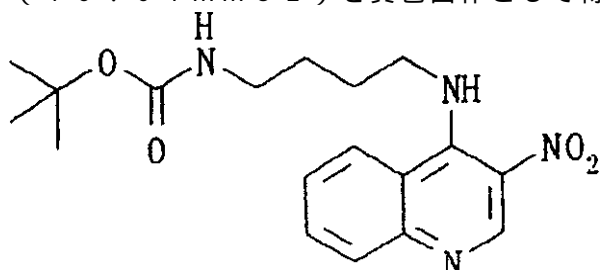
40

50

1 H, m), 8.47 (1 H, s)。

(参考例 14) 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] - 3 - ニトロキノリン

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1, 4 - ジアミノブタン 3.59 g (19.08 mmol) をトリエチルアミン 70 ml に溶解し、4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン 3.79 g (18.17 mmol) を加え、70 に加熱して 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] - 3 - ニトロキノリン 5.77 g (16.01 mmol) を黄色固体として得た。



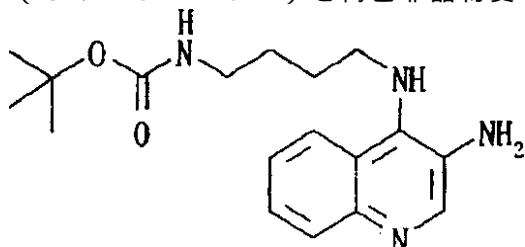
このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm⁻¹: 3330, 2980, 1710, 1600, 1510, 1260, 1180, 1130, 760, 700。

¹H - NMR (CDCl₃) (ppm): 1.44 (9H, s), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 3.21 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.99 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.60 (1H, br), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.37 (1H, s), 9.69 (1H, br)。

(参考例 15) 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン

4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] - 3 - ニトロキノリン 1.80 g (5.0 mmol) をメタノール 30 ml と酢酸エチル 10 ml の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム - 炭素 0.5 g を加え、水素雰囲気下で 1 晩攪拌した。反応液を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1 (v/v)) で精製して、下に示す 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン 1.15 g (3.48 mmol) を褐色非晶物質として得た。

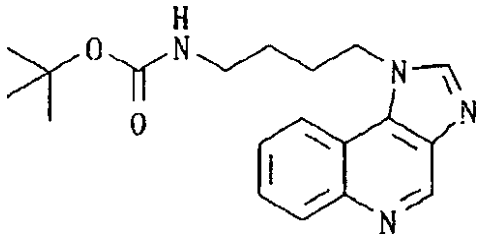


このものの物性値は参考例 13 の化合物と一致した。

(参考例 16) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン

3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン 2.137 g (64.67 mmol) をオルトギ酸トリエチル 43.0 ml (258.7 mmol) 中で、100 に加熱して 5 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、ジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 19.49 g (57.25 mmol) を褐色非晶物質として得た。

1) を微黄白色粉末として得た。



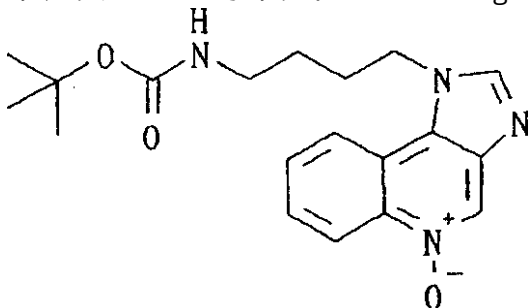
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3230, 3040, 2940, 1690, 1560, 1365, 1280, 1170, 880, 760.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.62 (4H, m), 2.07 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.57 (1H, br), 4.65 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 9.35 (1H, s).

(参考例 17) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 - オキシド

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン 19.47 g (57.19 mmol) を塩化メチレン 500 ml に溶解し、m - クロロ過安息香酸 [70%] 15.51 g (62.91 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1 (v/v)) で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 - オキシド 15.88 g (44.55 mmol) を黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

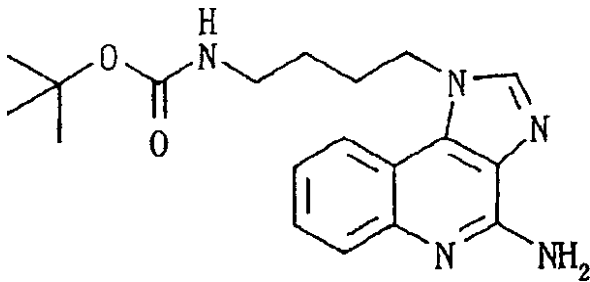
IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 2970, 1710, 1540, 1365, 1250, 1170, 1140, 850, 760, 630.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.63 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.63 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.79 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, m), 9.06 (1H, m), 9.08 (1H, s).

(参考例 18) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 5 - オキシド 15.87 g (44.52 mmol) を塩化メチレン 400 ml に溶解し、氷冷下、濃アンモニア水 [29%] 200 ml を加え、さらに p - トルエンスルホニルクロライド 9.34 g (48.98 mmol) を塩化メチレン 50 ml に溶解した溶液を加えて 30 分間攪拌し、室温に昇温してさらに 2 時間攪拌した。反応液を分離し、有機層を食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミ

ノ) ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 7 . 1 0 g (1 9 . 9 7 m m o l) を微黄白色固体として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

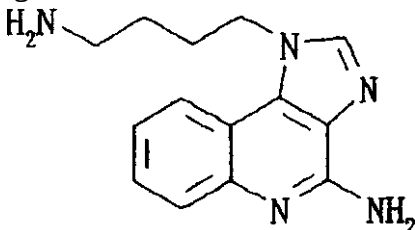
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3380, 3110, 2980, 1710, 1650, 1530, 1260, 1160, 760。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.43 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.57 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.58 (1H, br), 5.46 (2H, br), 7.34 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)。

(実施例 10) 1 - (4 - アミノブチル) - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

20

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 16 . 0 4 g (4 5 . 1 3 m m o l) にトリフルオロ酢酸 1 0 0 m l を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濃縮乾固し、2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 1 2 0 m l を加えて攪拌した。析出物を濾取し、水及びジエチルエーテルで洗浄して、1 - (4 - アミノブチル) - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 9 . 6 4 g (3 7 . 7 6 m m o l) を淡黄白色固体として得た。



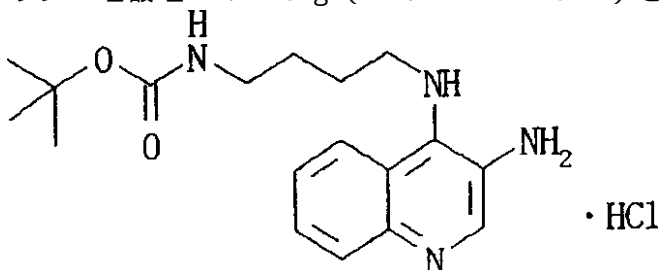
30

このものの物性値は実施例 6 の化合物と一致した。

(参考例 19) 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン・塩酸塩

4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] - 2 - クロロ - 3 - ニトロキノリン 2 . 5 0 g (6 . 3 3 m m o l) をメタノール 6 5 m l に溶解し、10%パラジウム - 炭素 1 g を加え、水素雰囲気下で 1 日攪拌した。反応液を濾過し、減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 (v / v)) で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン・塩酸塩 1 . 7 5 g (4 . 7 7 m m o l) を黄色固体として得た。

40

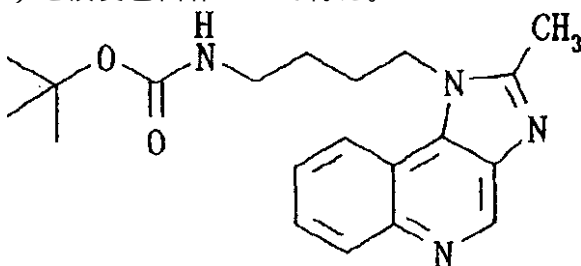


このものの分光学的データは以下の通りである。

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2970, 1690, 1590, 1530, 1170.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.40 (9H, s), 1.68 (2H, m),
 1.94 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.91 (2H, m), 5.04 (1H, br),
 5.4 (2H, br), 7.10 (1H, br), 7.28 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$),
 7.51 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 8.03 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$),
 8.57 (1H, s)。

(参考例 20) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル -
 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン
 3 - アミノ - 4 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノ] キノリン・
 塩酸塩 0.66 g (1.80 mmol) をオルト酢酸トリエチル 1.47 ml (8.0 mmol) 中で、100 に加熱して1晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1~50:1 (v/v)) で精製して、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.55 g (1.55 mmol) を淡黄色固体として得た。



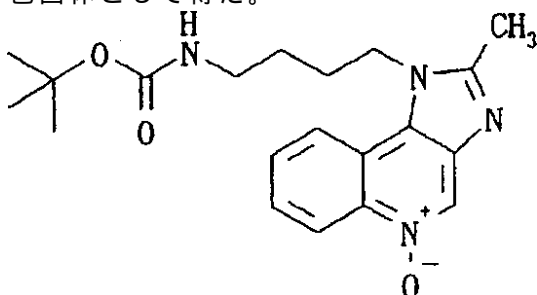
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3240, 2970, 1700, 1550, 1360, 1280, 1170, 760。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.69 (2H, m),
 2.01 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.21 (2H, m), 4.56 (2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 4.57 (1H, br), 7.63 (1H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$),
 7.68 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$),
 8.28 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 9.25 (1H, s)。

(参考例 21) 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル -
 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 - オキシド

1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1H - イミダゾ
 [4, 5 - c] キノリン 0.15 g (0.423 mmol) を酢酸エチル 5 ml とクロロホルム 5 ml の混合溶媒に溶解し、32% 過酢酸 0.11 ml (0.508 mmol) を加え、50 に加熱して3時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1 (v/v)) で精製して、下に示す 1 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル] - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 5 - オキシド 0.13 g (0.351 mmol) を白色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

10

20

30

40

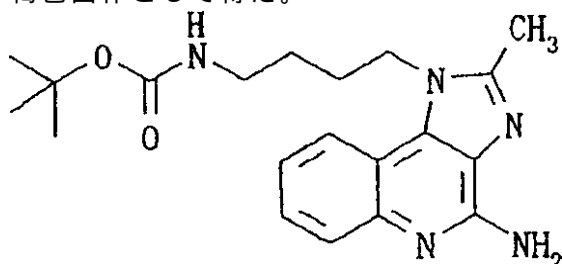
50

IR (KBr) cm^{-1} : 3230, 2980, 1710, 1540, 1440, 1370, 1280, 1170, 880, 770。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.23 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.63 (1H, br), 7.76 (2H, m), 8.12 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.06 (1H, m)。

(参考例 2.2) 1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-オキシド 0.124 g (0.335 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解し、氷冷化、濃アンモニア水 [29%] 2 ml さらに p-トルエンスルホニルクロライド 70 mg (0.368 mmol) を塩化メチレン 1 ml に溶解した溶液を加え、30 分間攪拌し、室温に戻してさらに 3 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 30:1~20:1 (v/v)) で精製して、1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.114 g (0.309 mmol) を淡褐色固体として得た。



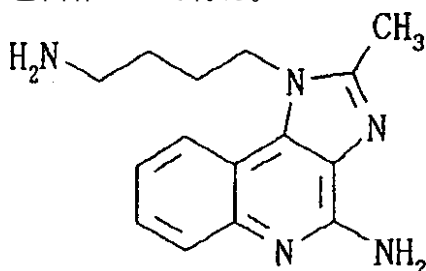
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3460, 3370, 3100, 1710, 1640, 1540, 1380, 1260, 1170, 750。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (9H, s), 1.66 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.20 (2H, m), 4.47 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.58 (1H, br), 5.39 (2H, br), 7.32 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)。

(実施例 1.1) 1-(4-アミノブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 98 mg (0.265 mmol) を原料として、実施例 1.0 と同様の方法によって、下に示す 1-(4-アミノブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 60 mg (0.223 mmol) を微褐色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 3080, 1620, 1590, 1540, 1480, 1430, 1380, 1260, 850, 750。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1.48 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.60 (3H, s), 4.49 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.45 (2H, s), 7.25 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

(参考例23) 4-(4-フタルイミドブチルアミノ)-2-クロロ-3-ニトロキノリン

1 N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン 5.41 g (28.74 mmol) を 1,4-ジオキサソラン 100 ml に溶解し、N-カルボエトキシフタルイミド 4.86 g (28.74 mmol) を加え、45~60 に加熱して4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1(v/v))で精製して、N-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]フタルイミド 5.40 g (16.96 mmol) を白色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

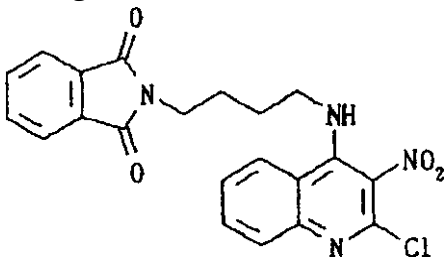
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm) 1.43 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.71 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.55 (1H, br), 7.71 (2H, dd, $J = 5.8$ Hz, 3.0 Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 3.0 Hz)。

2 N-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]フタルイミド 5.13 g (16.11 mmol) を塩化メチレン 100 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 6.21 ml (80.56 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を濃縮乾固し、さらに真空下で50 に加熱して乾燥し、N-(4-アミノブチル)フタルイミド・トリフルオロ酢酸塩 5.35 g (16.10 mmol) を淡褐色固体として得た。

このものの分光学的データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.78 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.72 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 5.7$ Hz, 3.1 Hz), 7.81 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 3.0 Hz)。

3 N-(4-アミノブチル)フタルイミド・トリフルオロ酢酸塩 5.26 g (15.83 mmol) 及び 2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 3.85 g (15.83 mmol) をトリエチルアミン 70 ml 中で、70 に加熱して1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=150:1(v/v))で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 4-(4-フタルイミドブチルアミノ)-2-クロロ-3-ニトロキノリン 3.83 g (9.01 mmol) を黄色固体として得た。

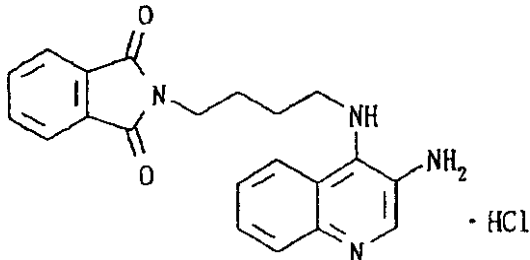


このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 1770, 1710, 1580, 1530, 1440, 1400, 1380, 1050, 760, 720。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.82 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.77 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.0 (1H, br), 7.55 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 3.0 Hz), 7.74

(1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.85 (2 H, dd, J = 5.3 Hz, 3.1 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1 H, d, J = 8.4 Hz)。
 (参考例 24) 3 - アミノ - 4 - (4 - フタルイミドブチルアミノ) キノリン・塩酸塩 4 - (4 - フタルイミドブチルアミノ) - 2 - クロロ - 3 - ニトロキノリン 2.0 g (4.71 mmol) をメタノール 90 ml と塩化メチレン 60 ml の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム - 炭素 1 g を加え水素雰囲気下で 1 晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、下に示す 3 - アミノ - 4 - (4 - フタルイミドブチルアミノ) キノリン・塩酸塩 1.33 g (3.35 mmol) を黄色固体として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3370, 3190, 2670, 1765, 1700, 1580, 1520, 1410, 1380, 1330, 725。

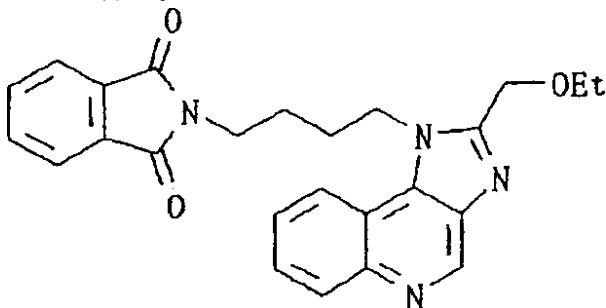
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1.70 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 3.60 (2 H, m), 3.88 (2 H, m), 5.27 (2 H, br), 7.41 (1 H, br), 7.51 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.70 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (4 H, s), 8.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J = 8.8 Hz)。

20

(参考例 25) 2 - エトキシメチル - 1 - (4 - フタルイミドブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン

3 - アミノ - 4 - (4 - フタルイミドブチルアミノ) キノリン・塩酸塩 0.66 g (1.66 mmol) にエトキシ酢酸 1.21 ml (12.82 mmol) を加え、120 に加熱して 7 時間攪拌した。冷却後、1N - 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 150:1 (v/v)) で精製して、下に示す 2 - エトキシメチル - 1 - (4 - フタルイミドブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン 0.59 g (1.38 mmol) を淡黄白色固体として得た。

30



40

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3460, 2980, 2940, 1770, 1700, 1400, 1360, 1330, 1100, 1040, 760, 730。

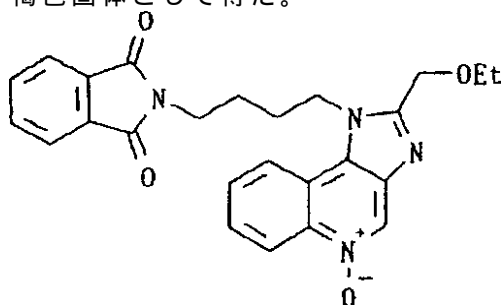
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.18 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.96 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 3.59 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 3.79 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 4.69 (2 H, t, J = 7.9 Hz), 4.88 (2 H, s), 7.60 (1 H, t, J = 7.5 Hz), 7.66 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.72 (2 H, dd, J = 5.6 Hz, 3.2 Hz), 7.83 (2 H,

50

dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3.4 Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 9.28 (1H, s)。

(参考例 26) 2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-オキシド

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 0.57 g (1.33 mmol) を塩化メチレン 25 ml に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 [70%] 0.36 g (1.46 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 70:1 ~ 30:1 (v/v)) で精製した。最後にジエチルエーテルでトリチュレートして濾取し、2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-オキシド 0.52 g (1.17 mmol) を淡褐色固体として得た。



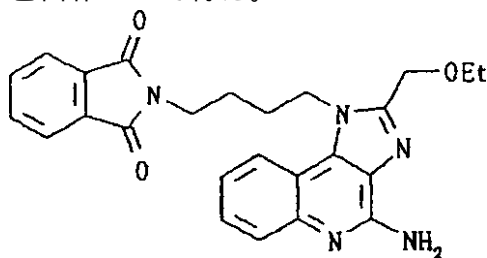
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3420 , 2980 , 1770 , 1710 , 1400 , 1360 , 1160 , 1150 , 1090 , 890 , 720 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.19 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.96 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.60 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.79 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.66 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.84 (2H, s), 7.73 (2H, dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.82 (2H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 3.2 Hz), 8.10 (1H, m), 9.02 (1H, s), 9.04 (1H, m)。

(参考例 27) 2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-オキシド 0.50 g (1.12 mol) を原料として、参考例 18 と同様の方法によって、下に示す 2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.45 g (1.01 mmol) を淡黄色固体として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

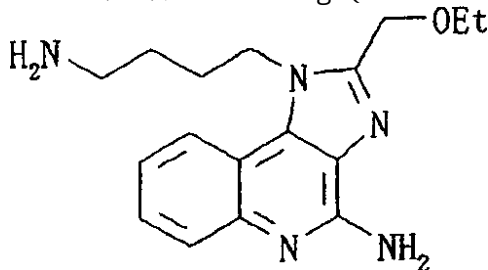
IR (KBr) cm^{-1} : 3340 , 3170 , 1770 , 1710 , 1620 , 1540 , 1400 , 1080 , 760 , 720 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.18 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.93 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.58 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.78 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.8

0 (2 H, s), 5.45 (2 H, br), 7.28 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.48 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.72 (2 H, dd, J = 5.4 Hz, 3.0 Hz), 7.79 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2 H, dd, J = 5.2 Hz, 3.2 Hz), 7.88 (1 H, d, J = 8.6 Hz)。

(実施例 12) 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

2-エトキシメチル-1-(4-フタルイミドブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.44 g (0.992 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、抱水ヒドラジン [80%] 0.30 ml (4.96 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固し、0.5 N-水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加えて攪拌した。析出物を濾取して水及びジエチルエーテルで洗浄し、真空下乾燥して、下に示す 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 0.27 g (0.861 mmol) を黄白色固体として得た。



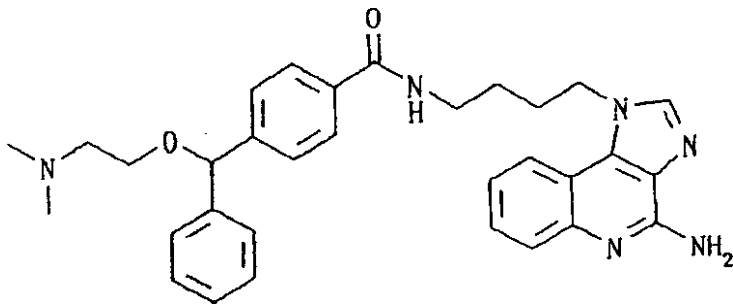
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 3130, 1640, 1590, 1530, 1480, 1440, 1390, 1090, 750。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.25 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.66 (2 H, m), 2.04 (2 H, m), 2.80 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.61 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 4.60 (2 H, t, J = 8.2 Hz), 4.81 (2 H, s), 5.43 (2 H, br), 7.34 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 8.0 Hz)。

(実施例 13) 1-(4-{[2-(ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-p-トルイル]アミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン - (2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-p-トルイル酸 0.44 g (1.47 mmol) をクロロホルム 10 ml に懸濁し、塩化チオニル 0.21 ml (2.94 mmol) を加え、2.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酸クロライド体の粗生成物を得た。

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.38 g (1.47 mmol) をエタノール 22 ml と水 15 ml の混合溶媒に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 1.47 ml を加えた。氷冷下、先に得られた酸クロライド体のクロロホルム 5 ml 懸濁溶液を加え、20 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムさらにクロロホルム-メタノール (10:1 (v/v)) 混液で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 200:1~30:1 (v/v)) で精製した。最後にエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1-(4-{[2-(ジメチルアミノエトキシ)-フェニル-p-トルイル]アミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.44 g (0.820 mmol) を微橙白色粉末 (mp: 110~114) として得た。



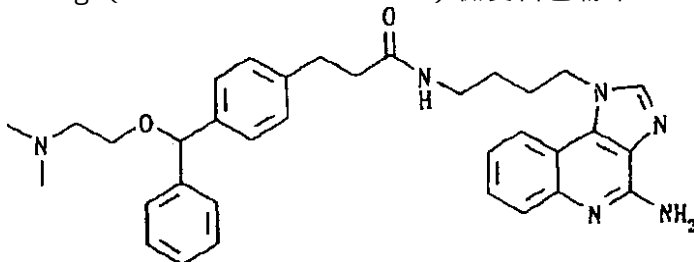
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2950, 1640, 1530, 1480, 1400, 1310, 1250, 1100, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.70 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, td, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 4.60 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.39 (1H, s), 5.46 (2H, br), 6.11 (1H, m), 7.23 ~ 7.33 (6H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

(実施例 14) 1 - 「4 - (3 - {4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロパノイルアミノ) ブチル」 - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

3 - {4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロピオン酸 75 mg (0.229 mmol) を原料として、参考例 13 と同様の方法によって、下に示す 1 - [4 - (3 - {4 - [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンジル] フェニル } プロパノイルアミノ) ブチル] - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 34 mg (0.0602 mmol) 微黄白色粉末として得た。



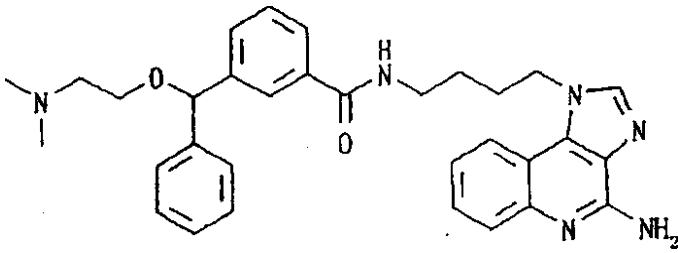
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2930, 1650, 1530, 1480, 1400, 1250, 1100, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.47 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.39 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.23 (2H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.52 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 4.49 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.29 (1H, s), 5.33 (1H, m), 5.48 (2H, br), 7.10 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.16 ~ 7.36 (8H, m), 7.53 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

(実施例 15) 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - m - トルオイル] アミノ } ブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - m - トルイル酸 0.20 g (0.668 mmol) を原料として、参考例 13 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - m - トルオイル] アミノ } ブ

チル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 0.18 g (0.335 mmol) を微黄白色粉末として得た。



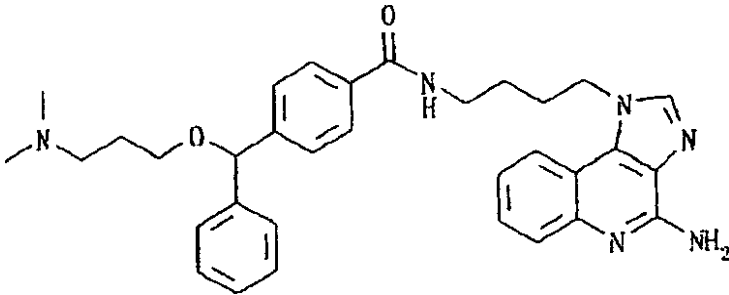
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2950, 1630, 1580, 1530, 1480, 1390, 1250, 1100, 750, 700。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.73 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.58 (2H, m), 3.51 (2H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.38 (1H, s), 5.45 (2H, br), 6.72 (1H, m), 7.22 ~ 7.41 (8H, m), 7.51 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)。

(実施例 16) 1 - (4 - { [- (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン

- (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - - フェニル - p - トルイル酸 36 mg (0.115 mmol) を原料として、参考例 13 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 { [- (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 22 mg (0.0399 mmol) を白色粉末として得た。



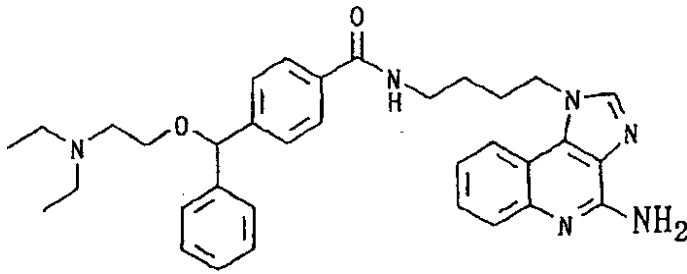
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3300, 2950, 1640, 1530, 1480, 1390, 1100, 750, 700。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.70 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.50 (4H, m), 4.60 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.36 (1H, s), 5.46 (2H, br), 6.11 (1H, m), 7.23 ~ 7.35 (6H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)。

(実施例 17) 1 - (4 - { [- (2 - ジエチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルイル酸 0.18 g (0.550 mmol) を原料として、参考例 13 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - { [- (2 - ジエチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ブ

チル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 0.24 g (0.425 mmol) を微黄白色粉末として得た。



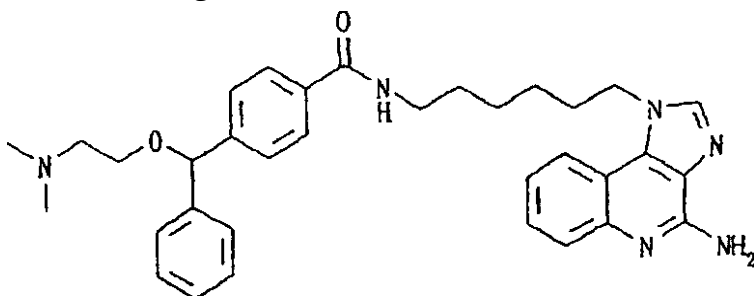
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2980, 1640, 1530, 1400, 1310, 1250, 1100, 1070, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.01 (6H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.70 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.56 (4H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.40 (1H, s), 5.47 (2H, br), 6.12 (1H, m), 7.22 ~ 7.33 (6H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

(実施例 18) 1 - (6 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ヘキシル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン

- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルイル酸 0.16 g (0.534 mmol) および 1 - (6 - アミノヘキシル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 0.14 g (0.494 mmol) を原料にして、参考例 13 と同様の方法によって、1 - (6 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } ヘキシル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 0.12 g (0.212 mmol) を微黄白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

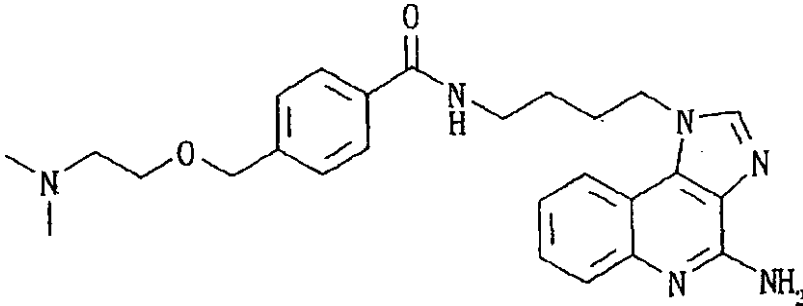
IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 2940, 1640, 1530, 1400, 1310, 1100, 750, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.45 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.59 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, td, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2.0 Hz), 4.52 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.39 (1H, s), 5.46 (2H, br), 6.04 (1H, m), 7.22 ~ 7.32 (5H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(実施例 19) 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - p - トルオイル]

アミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルイル酸0.13g(0.582mmol)を原料として、参考例13と同様の方法によって、下に示す1-(4-{[(2-ジメチルアミノエトキシ)-p-トルイル]アミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14g(0.304mmol)を淡黄白色粉末として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 3300, 3180, 2940, 1640, 1530, 1470, 1400, 1300, 1100, 750.

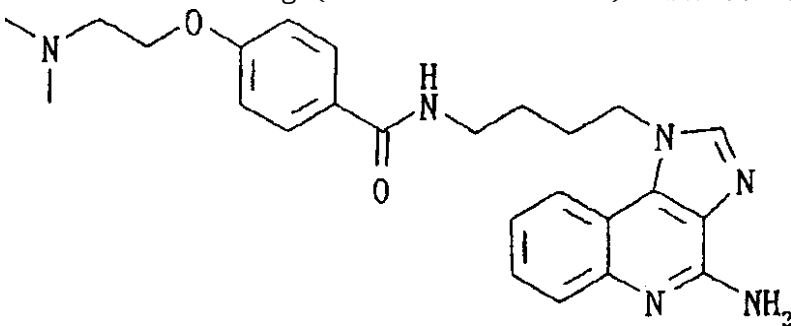
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.72 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.55 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.51 (2H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 4.57 (2H, s), 4.61 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.46 (2H, br), 6.16 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

20

(実施例20) 1-{4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸0.13g(0.621mmol)を原料として、参考例13と同様の方法によって、下に示す1-{4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンゾイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14g(0.314mmol)を淡黄白色粉末として得た。

30



40

このものの分光学的データは以下の通りである。

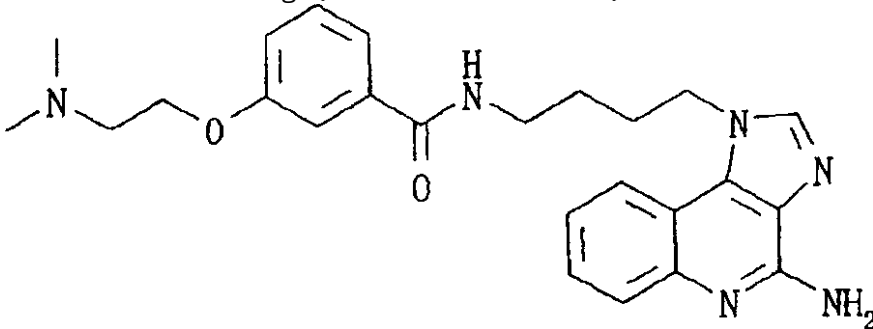
IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2950, 1640, 1530, 1500, 1400, 1250, 1180, 1030, 840, 750.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.71 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.74 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.45 (2H, br), 6.07 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.30 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$).

50

(実施例 2 1) 1 - { 4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンゾイルアミノ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) 安息香酸 0 . 1 8 g (0 . 8 5 0 m m o l) を原料にして、参考例 1 3 と同様の方法によって、下に示す 1 - { 4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンゾイルアミノ] ブチル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 2 0 g (0 . 4 4 8 m m o l) を微黄白色粉末として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (K B r) cm^{-1} : 3 3 0 0 , 2 9 5 0 , 1 6 3 0 , 1 5 8 0 , 1 5 2 0 , 1 4 8 0 , 1 3 9 0 , 1 3 1 0 , 1 2 4 0 , 7 6 0 .

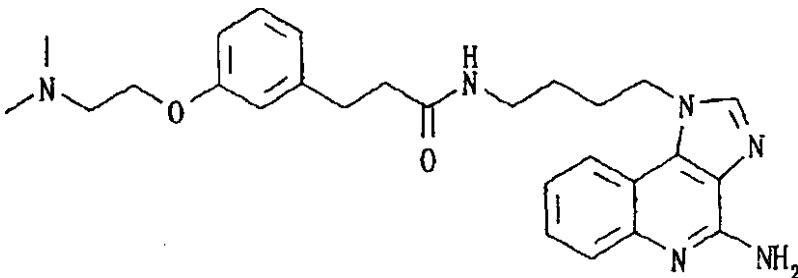
$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 1 . 7 2 (2 H , m) , 2 . 0 9 (2 H , m) , 2 . 3 3 (6 H , s) , 2 . 7 3 (2 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 5 1 (2 H , q , J = 6 . 7 \text{ Hz}) , 4 . 0 9 (2 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 6 1 (2 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz}) , 5 . 4 5 (2 H , br) , 6 . 1 8 (1 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , dd , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 2 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 2 0 (1 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 2 7 \sim 7 . 3 4 (3 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , t , J = 7 . 7 \text{ Hz}) , 7 . 8 2 (1 H , d , J = 8 . 4 \text{ Hz}) , 7 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 9 4 (1 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz}) .

20

(実施例 2 2) 1 - (4 - { 3 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン

3 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] プロピオン酸 0 . 1 3 g (0 . 5 4 8 m m o l) を原料にして、参考例 1 3 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - { 3 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ } ブチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0 . 1 4 g (0 . 2 9 5 m m o l) を微黄白色粉末として得た。

30



40

このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (K B r) cm^{-1} : 3 3 2 0 , 2 9 5 0 , 1 6 4 0 , 1 5 8 0 , 1 5 3 0 , 1 4 8 0 , 1 3 9 0 , 1 2 6 0 , 1 1 5 0 , 7 6 0 .

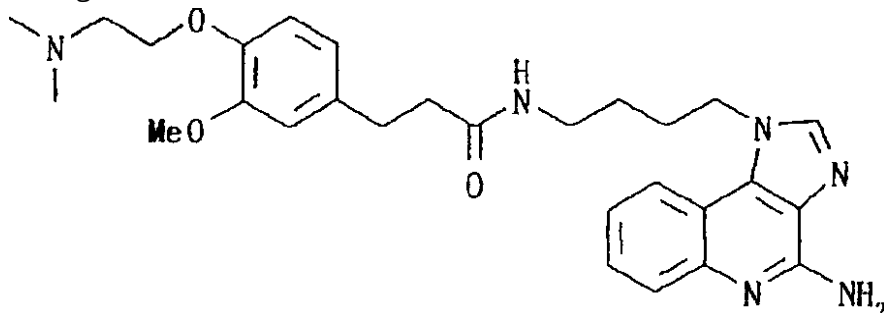
$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) (ppm) : 1 . 5 0 (2 H , m) , 1 . 9 0 (2 H , m) , 2 . 3 1 (6 H , s) , 2 . 4 3 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 2 . 6 9 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz}) , 2 . 8 9 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 2 5 (2 H , q , J = 6 . 5 \text{ Hz}) , 4 . 0 1 (2 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 5 2 (2 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz}) , 5 . 3 8 (1 H , m) , 5 . 5 0 (2 H , br) , 6 . 7 0 \sim 6 . 7 6 (3 H , m) , 7 . 1 3 (1 H , t , J = 8 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 3 3 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 5 3 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 8 0 (1 H , s) , 7 . 8 3 (1 H

50

, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

(実施例 23) 1-(4-{3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロパノイルアミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロピオン酸 0.15 g (0.561 mmol) を原料にして、参考例 13と同様の方法によって、下に示す 1-(4-{3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]プロパノイルアミノ}ブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.14 g (0.277 mmol) を微黄白色粉末として得た。



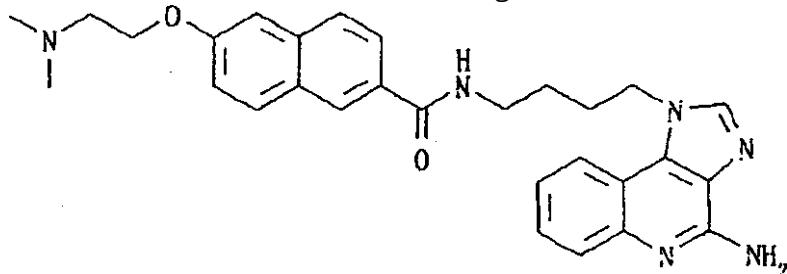
このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2950, 1650, 1520, 1480, 1400, 1260, 1220, 1140, 1030, 760。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.51 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.41 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.25 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.35 (1H, m), 5.52 (2H, br), 6.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.70 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

(実施例 24) 1-{4-[6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトエ酸 0.14 g (0.540 mmol) を原料にして、参考例 13と同様の方法によって、下に示す 1-{4-[6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフトイルアミノ]ブチル}-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン 0.15 g (0.302 mmol) を白色粉末として得た。



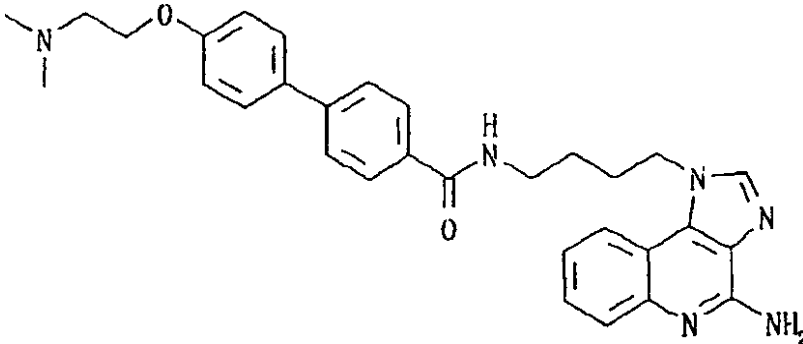
このものの分光的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 3100, 2950, 1630, 1530, 1480, 1400, 1310, 1220, 1030, 750。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.76 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.81 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.57 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.44 (2H, br), 6.29 (1H, m), 7.15 (1H, d

, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.23 (1 H, dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.29 (1 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.50 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.73 (2 H, s), 7.76 (1 H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.82 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.86 (1 H, s), 7.95 (1 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.14 (1 H, s)。

(実施例 25) 1 - (4 - {4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンゾイルアミノ}ブチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン
4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル]安息香酸 0.157 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 13と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - {4 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンゾイルアミノ}ブチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン 0.166 g (0.318 mmol) を微黄白色粉末として得た。

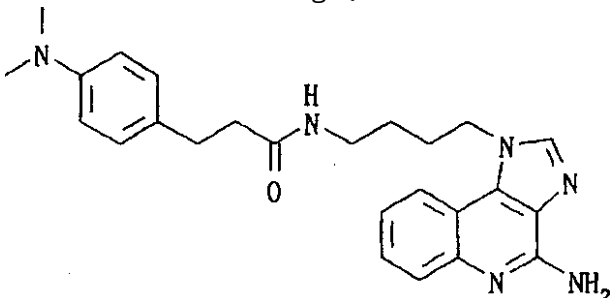


このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3310 , 2940 , 1630 , 1530 , 1490 , 1400 , 1250 , 1030 , 830 , 750 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.74 (2 H, m), 2.11 (2 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.76 (2 H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.53 (2 H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 4.12 (2 H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.62 (2 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.43 (2 H, s), 6.19 (1 H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.01 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.30 (1 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.52 (1 H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.53 (2 H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.58 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.73 (2 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.83 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.85 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。

(実施例 26) 1 - {4 - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル)プロパノイルアミノ]ブチル} - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン
3 - (4 - ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸 0.11 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 13と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [3 - (4 - ジメチルアミノフェニル)プロパノイルアミノ]ブチル} - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン 39 mg (0.0905 mmol) を黄白色粉末として得た。

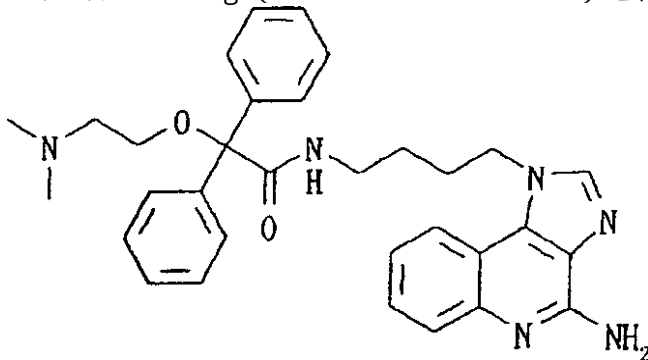


このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3320 , 2930 , 1640 , 1520 , 1480 , 1400 , 1350 , 1250 , 810 , 760 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.50 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.84 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.86 (6H, s), 3.25 (2H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.50 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.33 (1H, br), 5.47 (2H, br), 6.63 (2H, q, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$).

(実施例 27) 1 - { 4 - [O - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンジリルアミノ] ブチル } - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
 O - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンジル酸 0.165 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 13 と同様の方法によって、下に示す 1 - { 4 - [O - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンジリルアミノ] ブチル } - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 13 mg (0.0242 mmol) を白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3210, 1660, 1640, 1530, 1480, 1390, 1250, 1100, 760, 700.

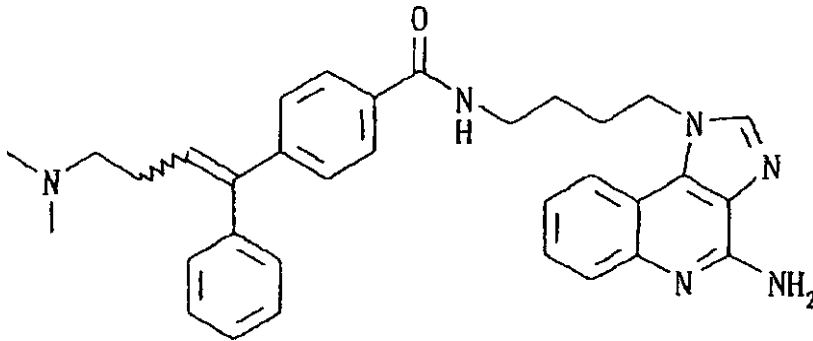
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.60 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 3.38 (2H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.41 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.57 (2H, br), 7.22 ~ 7.32 (6H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.42 ~ 7.49 (4H, m), 7.53 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 9.12 (1H, br).

(実施例 28) 1 - { 4 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - ブテニル) ベンゾイルアミノ] ブチル } - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン
 4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - ブテニル) 安息香酸 0.162 g (0.55 mmol) をクロロホルム 7 ml に溶解し、塩化チオニル 80 μl (1.10 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、酸クロライド体の粗生成物を得た。

1 - (4 - アミノブチル) - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.128 g (0.50 mmol) をエタノール 7 ml と水 4 ml の混合溶媒に溶解し、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml を加えた。氷冷下、先に得られた酸クロライド体をクロロホルム 3 ml に溶解した溶液を滴下し、30 分間撹拌した。

反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで 2 回抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 200 : 1 ~ 30 : 1 (v/v)) さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 6 : 1 ~ 4 : 1 (v/v)) で精製し、最後にエーテルでトリチュレートして濾取し、下に示す 1 - { 4 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - ブテニル) ベンゾイルアミノ] ブチル } - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.152 g (0.285 mmol) (E 体、Z 体混合物) を白色

粉末として得た。



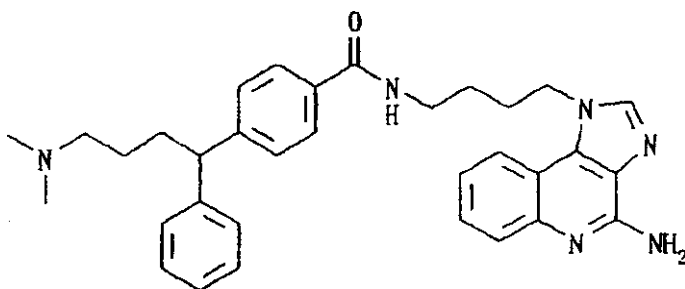
このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2940, 1630, 1530, 1480, 1390, 1300, 1250, 850, 750, 700。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.73 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.19, 2.20 (6H, s $\times 2$), 2.29 (2H, m), 2.40 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.60, 4.63 (2H, t $\times 2$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 7.0 Hz), 5.46 (2H, br), 6.12, 6.19 (1H, br $\times 2$), 6.13, 6.18 (1H, t $\times 2$, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.16 (2H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.21 ~ 7.41 (6H, m), 7.51 (1H, m), 7.58, 7.70 (2H, d $\times 2$, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.82, 7.83 (1H, d $\times 2$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.84, 7.86 (1H, s $\times 2$), 7.93, 7.95 (1H, d $\times 2$, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 8.4 Hz)

(実施例 29) 1 - {4 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルブチル) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルブチル) 安息香酸 0.164 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 28と同様の方法によって、下に示す 1 - {4 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルブチル) ベンゾイルアミノ] ブチル} - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 65 mg (0.122 mmol) を白色粉末として得た。



このものの分光学的データは以下の通りである。

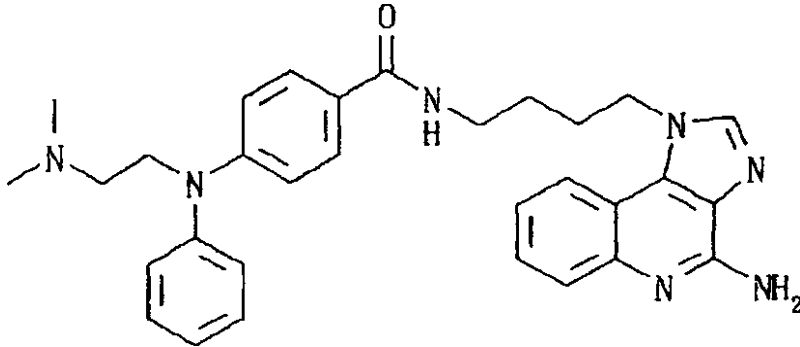
IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2940, 1630, 1530, 1480, 1400, 1310, 1250, 760, 700。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.42 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.07 (4H, m), 2.17 (6H, s), 2.29 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.49 (2H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.93 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 4.59 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 5.50 (2H, br), 6.11 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 7.15 ~ 7.31 (8H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)。

(実施例 30) 1 - (4 - {4 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル) フェニルアミノ] ベンゾイルアミノ} ブチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

4 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル) フェニルアミノ] 安息香酸 0.156 g (0.

5.5 mmol) を原料として、実施例 28と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - {4 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル)フェニルアミノ]ベンゾイルアミノ}ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 22 mg (0.0421 mmol) を微黄白色粉末として得た。



10

このものの分光学的データは以下の通りである。

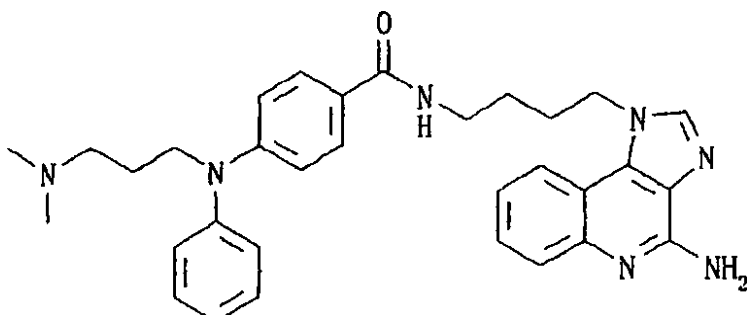
IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2940, 1630, 1590, 1530, 1510, 1400, 1290, 1260, 760, 700.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.71 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.86 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.53 (2H, br), 6.01 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.76 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.19 (3H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.38 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)

20

(実施例 31) 1 - (4 - {4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]ベンゾイルアミノ}ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]安息香酸 0.164 g (0.55 mmol) を原料として、実施例 28と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - {4 - [N - (3 - ジメチルアミノプロピル)フェニルアミノ]ベンゾイルアミノ}ブチル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン 54 mg (0.101 mmol) を淡黄白色粉末として得た。

30



このものの分光学的データは以下の通りである。

40

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2940, 1610, 1590, 1530, 1510, 1400, 1310, 1250, 760.

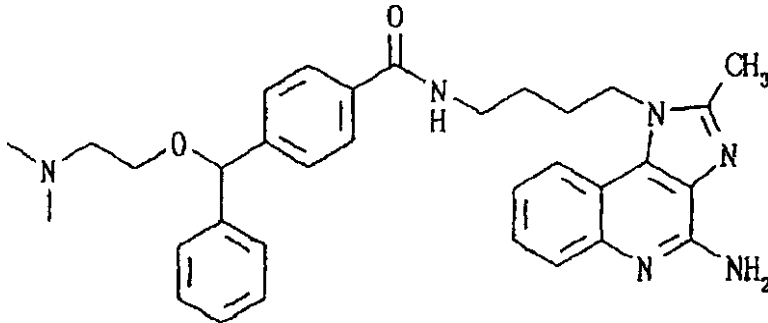
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.71 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.65 (2H, br), 6.03 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.15 ~ 7.22 (3H, m), 7.31 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.38 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

50

(実施例 32) 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } プチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルイル酸 67 mg (0.224 mmol) と 1 - (4 - アミノプチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 55 mg (0.204 mmol) を原料として、実施例 28 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } プチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 36 mg (0.0653 mmol) を微黄白色粉末として得た。

10



このものの分光学的データは以下の通りである。

20

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 2940, 1630, 1540, 1480, 1430, 1380, 1310, 1100, 750, 700.

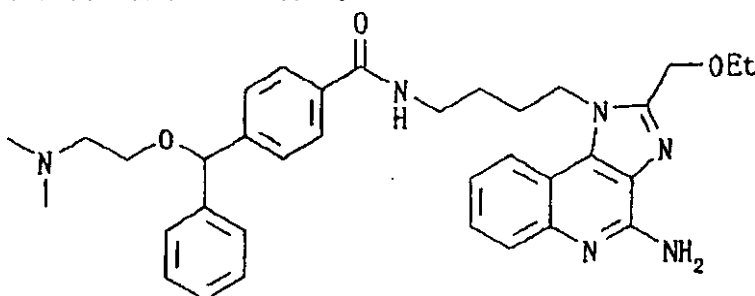
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.77 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.65 (3H, s), 3.50 (2H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, td, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 4.50 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.39 (1H, s), 5.54 (2H, br), 6.13 (1H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.22 ~ 7.34 (6H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

30

(実施例 33) 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } プチル) - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン

- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルイル酸 0.165 g (0.55 mmol) と 1 - (4 - アミノプチル) - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.157 g (0.50 mmol) を原料として、実施例 28 と同様の方法によって、下に示す 1 - (4 - { [- (2 - ジメチルアミノエトキシ) - - フェニル - p - トルオイル] アミノ } プチル) - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン 0.128 g (0.215 mmol) を微黄白色粉末として得た。

40



このものの分光学的データは以下の通りである。

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2940, 1630, 1540, 1480, 1440,

50

1390, 1310, 1100, 760, 700。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 1.20 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.60 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.52 (2H, q, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.56 (2H, td, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2.5 Hz), 3.59 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.62 (2H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 4.79 (2H, s), 5.39 (1H, s), 5.50 (2H, br), 6.18 (1H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 7.22 ~ 7.34 (6H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.46 (1H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$)。 10

(実施例34)

実施例13の化合物の0.2%軟膏の作製

製剤：本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

実施例13化合物 0.02g

ソルビタンモノラウレート (SP-20) 2.0g

白色ワセリン 7.98g

全量 10.0g

80 に加熱したSP-20 2gに本発明化合物0.02gを加え攪拌溶解した。別に加熱溶解(80)しておいた白色ワセリン7.98gを加え、攪拌しながら室温冷却した。 20

(実施例35)

実施例13の化合物の2%軟膏の作製

製剤：本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

実施例13化合物 0.2g

ソルビタンモノラウレート (SP-20) 2.0g

白色ワセリン 7.8g

全量 10.0g

80 に加熱したSP-20 2gに本発明化合物0.2gを加え攪拌溶解した。別に加熱溶解(80)しておいた白色ワセリン7.8gを加え、攪拌しながら室温冷却した。 30

(比較例1)

<2%イミキモド軟膏の作製>

80 に加熱したイソステアリン酸5gに米国特許4988815に記載の方法で合成したイミキモド0.5gを加え攪拌溶解した。これに、加熱溶解(80)しておいた白色ワセリン19.5gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

(比較例2)

<吉草酸ベタメタゾンの外用剤>

0.12%リンデロンV軟膏(塩野義製薬)をそのまま使用した。

(実施例36)

<インターフェロン誘起能の測定> 40

(試験方法)

1 単核球細胞分画の調整 ヒト3人(成人女性)から採血した末梢血を、直ちにリユーコプレップ(リンパ球分離用チューブ FALCON)1本あたり8mlずつ分注した。このリユーコプレップを遠心分離(BECKMAN CS-6KR 20 3000rpm 30分)した後、単核球層を回収した。単核球層はRPMI-1640培地(10% fetal calf serum, penicillin-streptomycin含有 以下RPMI-1640培地)により2回洗浄した後、RPMI-1640培地で細胞濃度 1.3×10^6 cells/mlに調製した。

2 各被験薬物の調整 本発明化合物はDMSOで溶解しRPMI-1640培地に添加した。薬物濃度は40 μM , 12.8 μM , 4 μM , 1.28 μM に調製した。 50

3 インターフェロン誘起実験 96wellプレート(CORNING)に上記に示した方法で調製した細胞(1.3×10^6 cells/ml)を1wellあたり150 μ l入れた。さらに、上記に示した方法で調製した薬物を50 μ l加え、CO₂インキュベーター内でIFN- α の場合は24時間そしてIFN- γ の場合は96時間培養した(薬物濃度: final 10 μ M, 3.2 μ M, 1 μ M, 0.32 μ M DMSO濃度: final 0.05~0.1%)。培養終了後、細胞懸濁液をマイクロチューブに移し、8000 rpmで10分間、遠心して上清を回収した。回収した上清は、ヒトインターフェロン- α 測定キット(大塚製薬)とヒトインターフェロン- γ 測定キット(BioSource International)を使用してELISA法でIFN量を定量した。

(結果)

イミキモドと実施例化合物のヒト末梢血単核球からのインターフェロン誘起活性を表1、2に示す。

実施例化合物の多くはイミキモドと同等以上のインターフェロン誘起活性を示した。特に実施例13の化合物はイミキモドと比較してIFN- α とIFN- γ 誘起能で約100倍強い活性を示した。

表1 ヒト細胞におけるインターフェロン- α の誘導

被験化合物	IFN- α levels (IU/ml)						
	投与濃度(μ M)						
	0.01	0.032	0.1	0.32	1	3.2	10
イミキモド				0.5	1.0	39.9	40.2
実施例13	0.8	24.4	61.3	93.4	81.6	36.8	4.1
実施例14	0.7	0.9	43.5	51.3	78.1	40.5	1.9
実施例15	1.6	40.2	83.8	75.3	28.9	2.1	0.7
実施例16			29.1	111.6	41.2	2.1	0.1
実施例17			40.2	52.3	14.1	1.3	0.0
実施例18	0.1	0.7	19.2	13.4	0.4	0.1	0.1
実施例19			0.3	61.9	92.0	67.2	55.3
実施例20			21.0	91.0	89.5	83.9	72.9
実施例21			65.4	108.5	82.5	53.9	23.5
実施例22			1.8	38.2	45.1	109.6	45.9
実施例23			0.0	0.1	37.8	73.5	41.6
実施例24	11.9	55.9	96.2	17.9	3.4	1.0	0.0
実施例25		6.8	25.0	7.6	0.4	0.3	
実施例26	0.6	2.2	0.2	1.3	58.8	186.2	105.2
実施例28	3.7	23.5	88.5	73.2	40.1	1.8	0.3
実施例31	1.6	7.4	146.7	157.6	92.3	47.1	

DMSO(溶媒対照)は0.1~0.7(IU/ml)

poly I: Cは100 μ g/mlで10.0 IU/mlのIFN- α を誘起した

表2 ヒト細胞におけるインターフェロン- γ の誘導

被験化合物	IFN- γ levels (pg/ml)						
	投与濃度(μ M)						
	0.01	0.032	0.1	0.32	1	3.2	10
イミキモド				683.8	639.2	1228.4	1196.1
実施例13	496.6	778.9	1179.9	1660.8	2287.7	1265.2	115.2
実施例14	188.2	402.7	192.3	412.3	615.0	843.6	1646.4
実施例15			600.6	309.4	767.1	657.6	0.0
実施例16			1148.0	1274.5	1743.6	1727.5	147.1
実施例17			785.3	1271.6	1703.9	820.1	0.5
実施例19			197.1	92.9	184.1	845.9	1477.1
実施例20			197.1	407.6	720.0	1066.5	1598.2
実施例21			645.1	1365.7	1812.3	2428.9	2692.6
実施例22			963.2	810.3	915.2	1552.5	2324.0
実施例23			641.7	811.8	768.6	1264.2	2180.9

DMSO(溶媒対照)は314.4~590.2 pg/ml

Con A 10 μ g/mlは 4396.8~2017.1 pg/mlのIFN- γ を誘起した

10

20

30

40

50

(実施例 37)

<皮膚好酸球浸潤抑制作用>

(1) 試験方法動物は4週齢のBa1b/cマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し室温 23 ± 2 、湿度 $50 \pm 10\%$ (照明時間(8:00-20:00))の条件下で1週間以上の馴化期間の後に実験に供した。実験はすべて非絶食下で行い、被験物投与後の実験期間中は自由に水及び飼料を摂取させた(実験時の体重:18~32g)。

1 感作及び惹起 タンパク量10mg相当のダニ抽出物-Dp(コスモバイオ)にRO水3.8ml、生理食塩水1.2mlを加えタンパク質量2mg/mlの溶液(原液)を調製した。原液を生理食塩水にてタンパク質量500 μ g/mlに調製した溶液に百日ぜき菌液を40分の1容量添加したものを感作溶液とした。感作はマイジェクター(テルモ社製)を用い、マウスの頸部の皮下にこの溶液を200 μ l投与することによって行った。この感作方法で初回感作を含め7日おきに3回感作を行った。惹起は初回感作21日後に、0.9%塩化ナトリウム水溶液で200 μ g/mlのタンパク濃度に調製したダニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター(テルモ社製)を用いて50 μ l投与することによって行った。

2 皮膚回収及び病理標本の観察 惹起48時間後に頸椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マーキングした部分を中心に1cm四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は10%中性ホルマリン緩衝液(コーニングの15ml遠沈管使用)に入れ1日以上室温に放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってパラフィン切片作成後、ルナ染色を施した(切り出しは体軸に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側2mm上方の2ヶ所で行った)。標本の観察は光学顕微鏡(400倍)で、1切片1cm当たりの好酸球数を計測した。

薬剤(被験化合物)による抑制は以下の式から算出した。

抑制率(%) = { (基材投与群の好酸球数 - 被験化合物投与群の好酸球数) / 基材投与群の好酸球数 } × 100

3 各被験薬物の調製

・2%イミキモド軟膏の作成:80 に加熱したイソステアリン酸5gに米国特許4988815に記載の方法に準じて合成したイミキモド0.5gを加え攪拌溶解した。これに、加熱溶解(80)しておいた白色ワセリン19.5gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

・実施例13の化合物の0.2%軟膏の作製:実施例34の方法により作成した。

・吉草酸ベタメタゾンの外用剤:0.12%リンデロンV軟膏(塩野義製薬)

をそのまま使用した。

4 薬物投与方法経皮投与(密封包帯法:Occlusive dressing technique(ODT))マウスをエーテル麻酔した後背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の惹起箇所にあたる部分にあらかじめ油性インクで印を付けた。薬剤(被験化合物)の塗布は、背部の印をつけた部分を中心に前投与では3cm四方に、ダニ惹起後は惹起部分を中心に2cm四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにラップをのせ伸縮性テープ(Johnson & Johnson MEDICAL INC:エラスコチン)で固定した。対照群は基材のみを塗布した。

投与量は一匹当たり50mgとし、投与スケジュールは以下に示したように惹起前日より4日間連投した。

惹起前々日 惹起日(惹起直後) 惹起翌日(計3回)

(2) 結果 2%イミキモド軟膏、実施例13の化合物の2%軟膏、0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏の各被験薬物のダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果を表3に示す。実施例13の化合物の軟膏は好酸球浸潤を吉草酸ベタメタゾン軟膏と同等に抑制した。

表3 ダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果

投与薬物及び投与量	例数	好酸球数(個/cm)	抑制率(%)
非感作動物 非惹起	3	12.0±3.0	—
感作動物 ダニ惹起 基材軟膏	7	679.57±149.98	—
2%イミキモド軟膏	4	111.50±30.38	83.59
実施例13の0.2%軟膏	8	164.63±33.43	75.77
0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏	8	108.75±24.99	84.00

惹起2日後の好酸球数を各群 mean±S.D.で示した。

(実施例38)

<経皮吸収性>

(1) 試験方法 動物は4週齢のヘアレスマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し1週間の馴化期間の後実験に供した。経皮吸収性実験は引間知広らの方法(薬剤学, Vol 1. 55(2), 122-126, 1995)に準じて行った。マウスの背部皮膚を無傷の皮膚(インタクトスキン)状態で切り取り、縦型2セル型膜透過実験装置(VIDREZ X)に取り付けた。イミキモドおよび被験化合物の2%軟膏(300mg)をドナーセルの皮膚上加え、レセプターセルにはペニシリン(50U/ml)とストレプトマイシン(50µg/ml)を含むPBSを満たした。レセプター溶液を一定温度(37℃)に保ち、透過実験を行った。経時的にサンプル口から100µlサンプリングし、HPLC法により薬物を定量した。この結果より薬物皮膚透過速度を求めた。

(2) 結果 表4に示すように実施例13化合物の2%軟膏のヘアレスマウス皮膚における薬物透過速度はインタクトスキンで2%イミキモド軟膏の約1.4倍程度速いことが確認された。

表4 皮膚透過性

投与薬物	インタクトスキン 薬物透過速度 (µg/cm ² /hr)
2%イミキモド軟膏	0.07
実施例13化合物の2%軟膏	0.98

5、産業上の利用可能性

上述した通り、本発明により新規なアミド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は強力なインターフェロン()誘起作用と優れた経皮吸収性を有し、各種腫瘍、ウイルス性疾患そして特に皮膚好酸球浸潤抑制効果によりアトピー性皮膚炎などのアレルギー性炎症疾患の治療に有用である。

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 37/00 (2006.01) A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72) 発明者 石井 竹夫
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内

審査官 關 政立

(56) 参考文献 特開昭 6 1 - 1 2 3 4 8 8 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D471/00 - 471/22
A61K 31/4745
CA(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
WPIDS(STN)