

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3664492号

(P3664492)

(45) 発行日 平成17年6月29日(2005.6.29)

(24) 登録日 平成17年4月8日(2005.4.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C O 7 D 215/52

C O 7 D 215/52

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/06

請求項の数 2 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-500287  
 (86) (22) 出願日 平成7年5月23日(1995.5.23)  
 (65) 公表番号 特表平10-500697  
 (43) 公表日 平成10年1月20日(1998.1.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1995/002000  
 (87) 国際公開番号 W01995/032948  
 (87) 国際公開日 平成7年12月7日(1995.12.7)  
 審査請求日 平成11年6月18日(1999.6.18)  
 (31) 優先権主張番号 M194A001099  
 (32) 優先日 平成6年5月27日(1994.5.27)  
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)  
 (31) 優先権主張番号 M195A000494  
 (32) 優先日 平成7年3月14日(1995.3.14)  
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)

(73) 特許権者  
 スミスクライン・ピーチャム・ファーマシ  
 ユーティチ・ソシエタ・ペル・アチオニ  
 イタリア、ミラノ20021パランツァー  
 テ、ヴィア・ザンペレッティ(番地の表示  
 なし)  
 (74) 代理人  
 弁理士 青山 稜  
 (74) 代理人  
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タチキニン NK▲下3▼ 受容体アンタゴニストとしてのキノリン誘導體

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミドまたはその塩もしくは溶媒和物である化合物。

## 【請求項2】

( S ) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミドまたはその塩もしくは溶媒和物である、請求項1記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

本発明は、新規なキノリン誘導體、その製法およびその医薬における使用に関する。

哺乳動物ペプチドであるニューロキニン B (Neurokinin B、略してNKB) は、サブスタンス P (Substance P、略してSP) およびニューロキニン A (Neurokinin A、略してNKA) も包含するタチキニン (Tachykinin、略してTK) ペプチドファミリーに属する。薬理学的および分子生物学的な事実は、3 サブタイプのTK受容体 (NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>およびNK<sub>3</sub>) の存在を示しており、NKBは、他の2種の受容体も低親和性で認識するが、NK<sub>3</sub>受容体に優先的に結合する (Maggiら, 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23 - 93)。

選択的ペプチド性NK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは知られており (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125 - 135)、ペプチド性NK<sub>3</sub>受容体アゴニストに関する知見は、NKBは、NK<sub>3</sub>受容体を活性化することによって、気道、皮膚、脊髄および黒色 - 線条体経路における神経入力の調節に重要な役割を有することを示している (MyersおよびUndem, 1993, J. Physiol., 470, 665 - 679; Countureら, 1993, Regul. Peptides, 46, 426 - 429; MccarsonおよびKrause, 1994, J. Neu

10

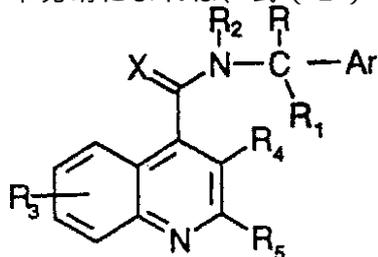
20

roscl., 14 ( 2 ) , 712 - 720; Arenasら, 1991, J. Neurosci., 11, 2332 - 8 )。

しかしながら、公知のアンタゴニストのペプチド - 様特性は、実践的な治療剤として供するには、代謝的な観点から不安定すぎるようである。

ここに本発明者らは、新規なクラスの選択的、非 - ペプチドNK<sub>3</sub>アンタゴニストを発見した。このアンタゴニストは、公知のペプチド性NK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストより代謝的な観点から遥かに安定で、肺疾患（喘息、慢性閉鎖性肺疾病 - COPD - 、気道過敏症、咳き）、（例えば、アトピー性皮膚炎ならびに皮膚じんま疹および発赤のような）皮膚疾患およびま疹、神経性炎症ならびにCNS疾患（パーキンソン病、運動疾患、不安症および精神病）の治療において潜在的な治療有効性を有する。これらの疾患は、以後、一次疾患という。本発明の新規なNK<sub>3</sub>アンタゴニストは、（例えば、癲癇のような）痙攣性疾患、腎不全、尿失調症、眼球炎症、炎症性痛、食事失調症（食物取り込み障害）、アレルギー性鼻炎、（例えば、アルツハイマー病のような）神経性疾患、乾癬、ハンチントン舞踏病および鬱病（以後、二次疾患という）の治療においても潜在的な治療有効性を有する。

本発明によれば、式 ( I ) :



(I)

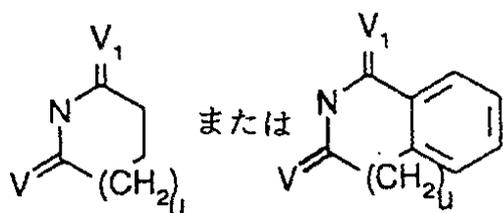
[ 式中 :

Arは、所望により置換されていてもよいフェニル、ナフチルもしくはC<sub>5-7</sub>シクロアルカジエニル基、または所望により置換されていてもよい、芳香族特性を有し、5 ~ 12個の環原子を含み、S、O、Nから選択される4個までのヘテロ原子を環中または各環中に含む単または縮合複素環基；

Rは、直鎖または分岐鎖のC<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルキルアルキル、所望により置換されていてもよいフェニルまたはフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル、所望により置換されていてもよい、OおよびNから選択される4個までのヘテロ原子を含む5 - 員複素芳香族環、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノアルキル、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノアルキル、C<sub>1-6</sub>アシルアミノアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルキル；あるいは、Arに環化した場合には、基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (ここにpは2または3)を形成し；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一または異なってもよく、独立して、水素またはC<sub>1-6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキル、または一緒になって - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 基（ここに、nは3、4または5を表す）を形成し；あるいは、R<sub>1</sub>はRと一緒に基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> - (ここに、qは2、3、4または5)を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、同一または異なってもよく、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、アリール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアミド、スルホンアミド、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アシルオキシ、フタルイミド、アミノ、モノ - およびジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、- O (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - NT<sub>2</sub> (ここにrは2、3または4、Tは水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル)、あるいは、それは隣接する窒素と基；



[ 式中、VおよびV<sub>1</sub>は、独立して、水素または酸素、uは0、1または2 ] を形成し；  
 - O (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - OW<sub>2</sub> (ここに、sは2、3または4で、Wは水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル)；ヒ  
 ドロキシアルキル、アミノアルキル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、アシル  
 アミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノアシルアミノ、モノ - もしくはジ - アルキ  
 ルアミノアシルアミノ；4個までのR<sub>3</sub>置換基がキノリン核中に存在し得；あるいは、アリー  
 ルとしてのR<sub>5</sub>に環化した場合、R<sub>4</sub>は基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - (ここに、tは1、2または3) ]  
 を形成し；

10

R<sub>5</sub>は、分岐鎖または直鎖のC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルキルアル  
 キル、所望により置換されていてもよいアリール、または所望により置換されていてもよ  
 い、芳香族特性を有し、5 ~ 12個の環原子を含み、S、O、Nから選択される4個までの  
 ヘテロ原子を環中または各環中に含む単または縮合複素環基；

Xは、O、SまたはN - C N ]

で示される化合物またはその溶媒和物もしくは塩が提供される。

Arの例は、所望によりヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたはC<sub>1-6</sub>アルキルによっ  
 て置換されていてもよいフェニルである。ハロゲンの例はクロリンおよびフルオリン、C<sub>1-6</sub>  
 アルコキシの例はメトキシで、C<sub>1-6</sub>アルキルの例はメチルである。

20

複素環基としてのArの例は、チエニルおよびピリジルである。

C<sub>5-7</sub>シクロアルカジエニル基としてのArの例は、シクロヘキサジエニルである。

Rの例は以下の通りである：

C<sub>1-8</sub>アルキル：メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、ヘプチル  
 ；

フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル：ベンジル；

ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル：- CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH (Me) OH；

アミノC<sub>1-6</sub>アルキル：- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノアルキル：- CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

C<sub>1-6</sub>アルコキシアルキル：CH<sub>2</sub>OMe；

C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル：COMe；

C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル：COOMe；

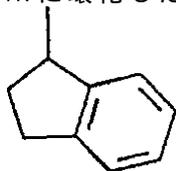
C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル：CH<sub>2</sub>COOMe；

C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル：CONHMe；

ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル：CONMe<sub>2</sub>、CO ( 1 - ピロリジニル ) ；

ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルキル：トリフルオロメチル；

Arに環化した場合の - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - ；



40

である。

C<sub>1-6</sub>アルキルとしてのR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の例はメチル；

Rと一緒に基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> - を形成するR<sub>1</sub>の例はスピロシクロペンタンである。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の例は、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、メトキシ、ヒドロキシ  
 、アミノ、クロリン、フルオリン、ブロミン、アセチルオキシ、2 - (ジメチルアミノ)  
 エトキシ、2 - (1 - フタロイル) エトキシ、アミノエトキシ、2 - (1 - ピロリジニル

50

) エトキシ、フタロイル、ジメチルアミノプロポキシ、ジメチルアミノアセチルアミノ、アセチルアミノ、ジメチルアミノメチルおよびフェニルである。

R<sub>5</sub>の例は、ジクロヘキシル、前記定義のArに所望により置換されてもよいフェニル；複素環基としてのR<sub>5</sub>の例はフリル、チエニル、ピリル、チアゾリル、ベンゾフリルおよびピリジルである。

式(I)で示される好ましい群の化合物は、式中：

Arが、所望によりC<sub>1-6</sub>アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；チエニルまたはC<sub>5-7</sub>シクロアルカジエニル基；

RがC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、各々、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sub>3</sub>が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sub>4</sub>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、アミノアルコキシ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノアルコキシ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノアルキル、フタロイルアルコキシ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノアシルアミノおよびアシルアミノ；

R<sub>5</sub>がフェニル、チエニル、フリル、ピリルおよびエアゾリルのものである。

式(I)で示されるさらに好ましい群の化合物は、式中：

Arがフェニル、2-クロロフェニル、2-チエニルまたはシクロヘキサジエニル；

Rがメチル、エチル、n-プロピル、-COOMe、-COMe；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、各々、水素またはメチル；

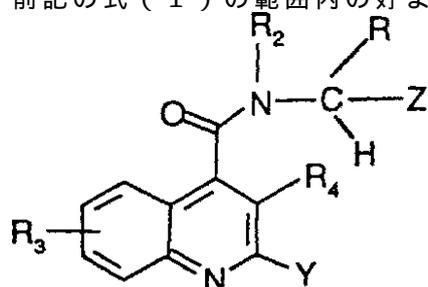
R<sub>3</sub>が水素、メトキシまたはヒドロキシ；

R<sub>4</sub>が水素、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、クロリン、ブロミン、ジメチルアミノエトキシ、2-(1-フタロイル)エトキシ、アミノエトキシ、2-(1-ピロリジニル)エトキシ、ジメチルアミノプロポキシ、ジメチルアミノアセチルアミノ、アセチルアミノおよびジメチルアミノメチル；

R<sub>5</sub>がフェニル、2-チエニル、2-フリル、2-ピリル、2-チアゾリルおよび3-チエニル；および

Xが酸素であるものである。

前記の式(I)の範囲内の好ましい亜群の化合物は、式(Ia)：

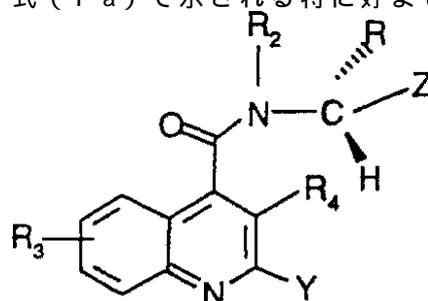


(Ia)

[式中：

R、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、式(I)の定義と同じで、YおよびZは、同一または異なってもよく、各々、式(I)定義と同じAr]である。

式(Ia)で示される特に好ましい群の化合物は、式(Ib)：



(Ib)

10

20

30

40

50

[ 式中、Rは下方を、Hは上方を向いている ] で示されるものである。

式 ( I ) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、好ましくは、医薬上許容される形態または実質的に純粋な形態である。医薬上許容される形態とは、とりわけ、希釈剤および担体のごとき通常の医薬添加剤を除いた、通常の投与量レベルで毒性が考えられる物質を全く含まない医薬上許容されるレベルの純度のものを意味する。

実質的に純粋な形態は、一般的に、( 通常の医薬添加剤を除いて ) 少なくとも50%、好ましくは75%、さらに好ましくは90%、よりさらに好ましくは95%の式 ( I ) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含んでいるであろう。

1つの好ましい医薬上許容される形態は、医薬組成物中の結晶形態を含む、結晶形態である。塩および溶媒和物の場合においては、付加イオン基および溶媒基も非 - 毒性でなければならぬ。

10

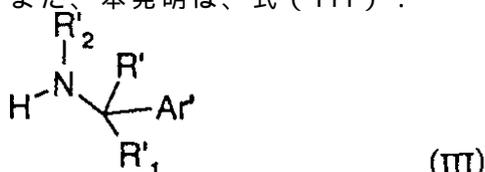
式 ( I ) で示される化合物の医薬上許容される塩の例には、例えば、マレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、スクシン酸、安息香酸、アスコルビン酸およびメタンスルホン酸のような従来の医薬酸との酸付加塩が含まれる。

式 ( I ) で示される化合物の医薬上許容される溶媒和物の例には、水和物が含まれる。

式 ( I ) で示される化合物は、少なくとも1個の不斉中心を有し得、したがって、2個以上の立体異性体形が存在し得る。本発明は、ラセミ体を含むかかる形のすべておよびそれらの混合物まで広がっている。

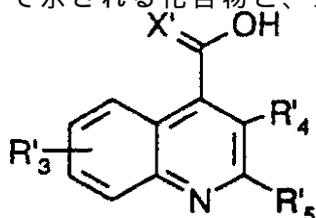
また、本発明は、式 ( III ) :

20



[ 式中、R'、R'1、R'2およびAr'は、式 ( I ) 定義に同じR、R1、R2およびAr、またはR、R1、R2およびArに変換可能な基または原子 ]

で示される化合物と、式 ( II ) :

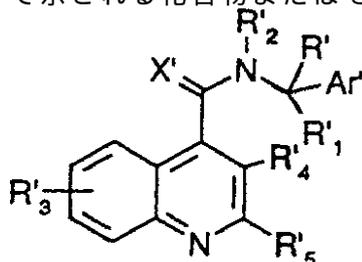


(II)

30

[ 式中、R'3、R'4、R'5およびX'は、式 ( I ) 定義に同じR3、R4、R5およびX、またはR3、R4、R5およびXに変換可能な基 ]

で示される化合物またはその活性誘導体とを反応させて、式 ( Ic ) :



(Ic)

40

で示される化合物を形成し、

その後、所望により、1またはそれ以上の以下の工程 :

( a ) R'、R'1ないしR'5、Ar'およびX'がR、R1ないしR5、ArおよびX以外である場合、R'、R'1ないしR'5、Ar'およびX'のいずれか1個をR、R1ないしR5、ArおよびXに変換させ

50

て式 (I) で示される化合物を得；

(b)  $R'$ 、 $R'_1$ ないし $R'_5$ 、 $Ar'$ および $X'$ が $R$ 、 $R_1$ ないし $R_5$ 、 $Ar$ および $X$ である場合、 $R$ 、 $R_1$ ないし $R_5$ 、 $Ar$ および $X$ のいずれかの1個を他の $R$ 、 $R_1$ ないし $R_5$ 、 $Ar$ および $X$ に変換させて式 (I) で示される化合物を得；

(c) 得られた式 (I c) で示される化合物の塩および/または溶媒和物を形成させる：ことを行ってもよいことを特徴とする式 (I) で示される化合物の製法を提供する。

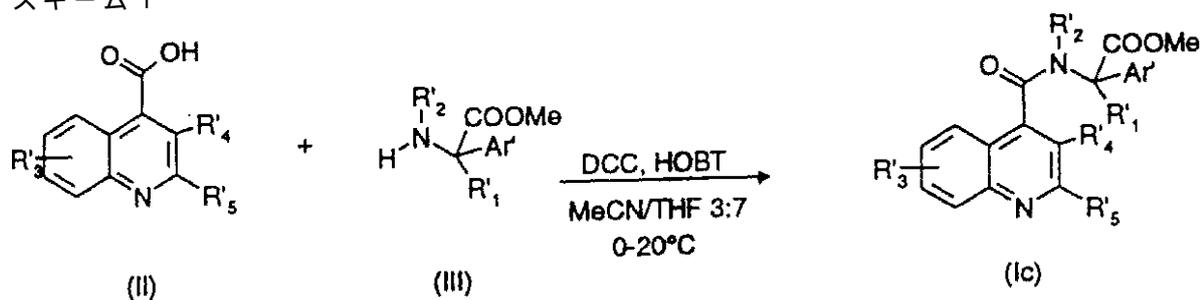
式 (II) で示される化合物の適当な活性誘導体は、酸ハロゲン化物（好ましくは塩化物）、酸アジ化物または酸無水物である。他の適当な誘導体は、酸とアルキルクロロギ酸との間に形成される混合無水物で；他の適当な誘導体はシアノメチルエステル、チオフェニルエステル、*p*-ニトロフェニルエステル、*p*-ニトロチオフェニルエステル、2,4,6-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシ-フタルイミドエステル、*N*-ヒドロキシピペリジンエステル、*N*-ヒドロキシスクシンイミドエステル、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルのごとき活性化エステルで；あるいは、カルボキシ基は、カルボジイミドまたは $N,N'$ -カルボニルジイミダゾールを用いて活性化し得る。

例えば、当業者によく知られている標準的な方法において、式 (III) で示される化合物は、

(a) ジメチルホルムアミド (DMF) のごとき適当な非プロトン性溶媒中の無機または有機塩基存在下、 $-70 \sim 50$  の範囲（好ましくは $-10 \sim 20$  の範囲）の温度にて、酸塩化物と、

(b) 各々1:9~7:3の比のアセトニトリル (MeCN) およびテトラヒドロフラン (THF) の混合液のごとき非プロトン性溶媒中、収率を最大化しラセミ化プロセスを回避するために、例えば、 $N,N'$ -カルボニルジイミダゾール (CDI) のごとき縮合剤、またはジクロロヘキシルカルボジイミド (DCC) または *N*-ジメチルアミノプロピル- $N'$ -エチルカルボジイミドおよび *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) のごときカルボジイミド存在下、 $-70 \sim 50$  の範囲（好ましくは、 $-10 \sim 25$  の範囲）の温度にて、酸と（スキーム1参照）、

スキーム1



(c) ジクロロメタンのごとき適当な非プロトン性溶媒中、 $-70 \sim 50$  の範囲（好ましくは $-20 \sim 20$  の範囲）の温度にて、酸およびアルキル（例えば、イソプロピル）クロロギ酸エステルからイン・サイチュ (in situ) で生成した混合無水物とカップリングし得る。

適当な置換基の相互変換 (interconversion) によって、式 (I c) で示される化合物が式 (I) で示される化合物に変換し得、あるいは式 (I) で示される化合物が式 (I) で示される他の化合物に変換し得ることは考えられるであろう。かくして、式 (I) および (I c) で示されるある種の化合物は、本発明の他の化合物の形成における有用な中間体である。

例えば、従来のアミドアルキル化法 (Zabicky, The chemistry of amides; Interscience, London, 1970, p.749) によって、 $R'_2$ は水素であってもよく、 $R_2$ アルキル基、例えば、メチルに変換し得る。 $X'$ が酸素である場合、それは、 $P_2S_5$ のごとき標準的なチオアミド形成試薬 (Chem. Rev., 61, 45, 1961またはAngew. Chem., 78, 517, 1966) またはローエッソン試薬 (Tetrahedron, 41, 5061, 1985) によって $X$ 硫黄に変換し得る。 $Ar'$ または $R'_5$ がメトキシ置換

10

20

30

40

50

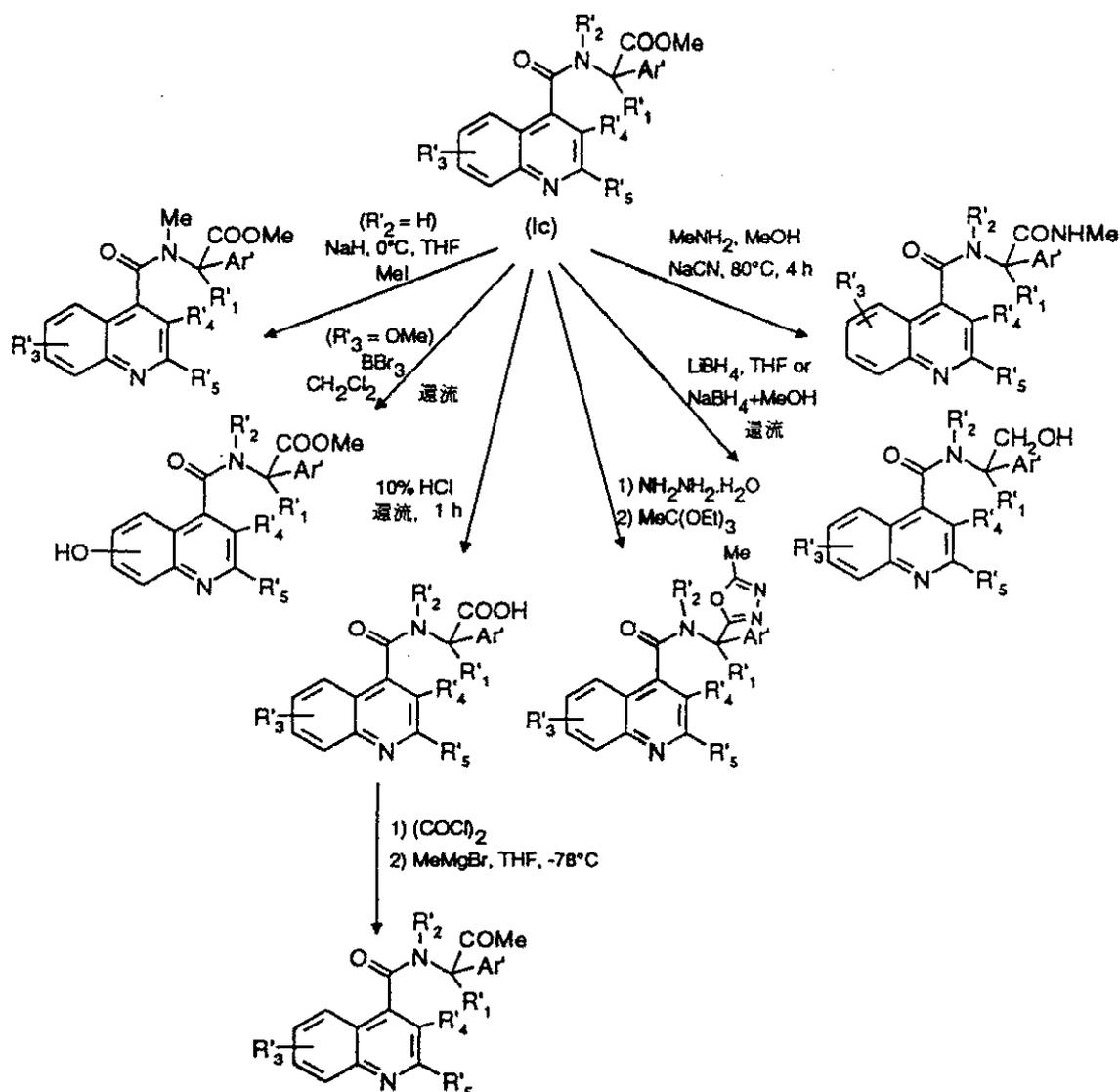
フェニルである場合、それは、三臭化ホウ素のごときルイス酸 (Synthesis, 249, 1983)、または臭化水素酸もしくはヨウ化水素酸のごとき鉱酸を介した標準的脱メチル化法によって他のAr'またはR'<sub>5</sub>ヒドロキシ置換フェニルに変換し得る。Rが、例えば、メトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基である場合、それは、20~120の範囲の温度にて、適当なアルコールとのトランスエステル化によってカルボキシエトキシカルボニル、10~120の範囲の温度、所望により、触媒量のNaCN (J.Org.Chem, 52, 2033, 1987)が存在していてもよい下、溶媒としての、酸性もしくは塩基性媒質中の加水分解によってカルボキシ、メタノール中のアンモニア、第一級アミンもしくは第二級アミンとのトランスアミド化、またはトリメチルアルミニウム (Me<sub>3</sub>Cl) (Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977)によってアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、酸性もしくは塩基性媒質中の加水分解によってカルボキシ、アンモニアとのトランスアミド化によってアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、ホウ水素化リチウム還元 (Tetrahdron, 35, 567, 1979) またはTHF + MeOH中のホウ水素化ナトリウム還元 (Bull.Chem.Soc.Japan, 57, 1948, 1984 または Synth.Comm., 12, 463, 1982)によってヒドロキシメチル、塩化アシル形成につづくTHF中、-78~30の範囲の温度にてのハロゲン化アルキルマグネシウムとの反応 (Tetrahedron Letters, 4303, 1979) またはMgCl<sub>2</sub>もしくはLiCl存在下のハロゲン化アルキルカドニウムもしくはジアルキルカドニウムとの反応 (J.Org.Chem., 47, 2590, 1982)によってアルキルカルボニル、のごとき他のRに変換し得る。メトキシカルボニルとしてのR'である他の基は、オキサジアゾールのごとき置換複素環に変換し得る (J.Med.Chem., 34, 2726, 1991)。

スキーム2は、X'が酸素、R'がCOOMe、Ar'およびR'<sub>1</sub>ないしR'<sub>5</sub>が式(I)記載に同じである式(Ic)または(I)で示される化合物を式(I)で示される他の化合物に変換するための幾つかの前記方法を要約している。

スキーム2

10

20



10

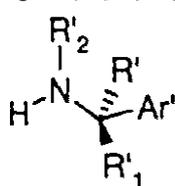
20

式 (I) で示される化合物は、適当な有機酸または鉱酸との反応によってその医薬上許容される酸付加塩に変換し得る。 30

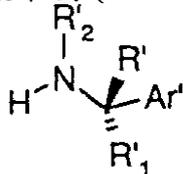
式 (I) で示される化合物の溶媒和物は、適当な溶媒からの結晶化または再結晶化によって形成し得る。例えば、水和物は、水溶液、または有機溶媒を含有する水中の溶液からの結晶化または再結晶化によって形成し得る。

また、医薬上許容されない式 (I) で示される化合物の塩また溶媒和物は、医薬上許容される塩または溶媒和物製造の中間体として有用であり得る。従って、かかる塩または溶媒和物も本発明の一部をなす。

前記したごとく、式 (I) で示される化合物は、2以上の立体異性体形として存在し得、本発明のプロセスは、ラセミ体ならびにエナンチオマー的に純粋な形を製造し得る。純粋なエナンチオマーを得るためには、式 (III d) または (III e) : 40



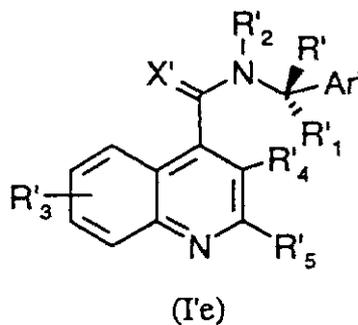
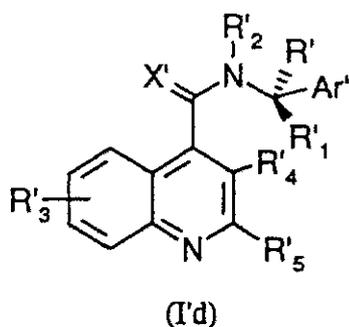
(III d)



(III e)

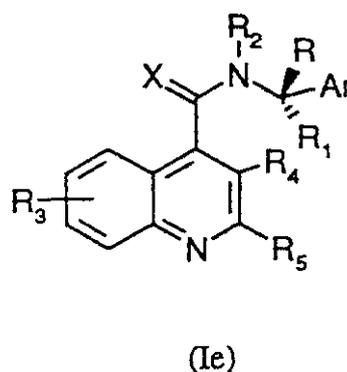
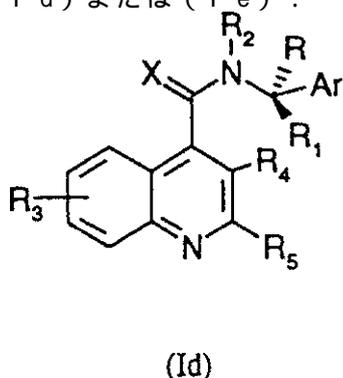
で示される適当なエナンチオマー的に純粋な第一級または第二級アミンを式 (II) で示される化合物と反応させて、式 (I' d) または (I' e) :

50



で示される化合物を得る。

つづいて、式 (I'd) または (I'e) で示される化合物は、前記した変換方法によって式 (I'd) または (I'e) :



で示される化合物に変換し得る。

式 (II) で示される化合物は、公知であり、または公知の方法によって公知化合物から調製し得る。

例えば、式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3、R'4 および R'5 は水素) は、P fizinger、J.Prakt.Chem., 38, 582, 1882 および Pfitzinger、J.Prakt.Chem., 56, 293, 1987 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は 2 - ピリジル) は Risaliti、Ric.Scient., 28, 561, 1958 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は o -、m - および p - クロロフェニル、o - フルオロフェニル および 3,4 - ジクロロフェニル) は Brown ら、J. Am.Chem.Soc., 68, 2705, 1946 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は p - メトキシフェニル) は Ciusa および Luzzatto、Gaz z.Chim.I tal., 44, 64, 1914 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は m - トリフルオロメチルフェニル) は Shargier および L alezari、J.Chem.Eng.Data, 8, 26, 1963 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は p - フルオロフェニル) は Bu Hoi ら、Rec Tr av.Chim., 68, 781, 1949 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は p - メチルフェニル) は、Prevost ら、Compt.Rend.Acad.Sci ., 258, 954, 1964 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は p - プロモフェニル) は Nicolai ら、Eur.J.Med.Chem., 27, 977, 199 2 に記載されており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'4 および R'5 は水素 で、R'3 は 6 - メチル) は Buchmann および Howton、J. Am.Chem.Soc., 68, 2718, 1946 に記載さ れており；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'4 および R'5 は水素で、R'3 は 8 - ニトロ) は Buchmann ら、J. Am. Che. Soc., 69, 380, 1947 に記載されており；式 (II) で示 される化合物 (式中、X' は酸素、R'4 は水素、R'3 は 6 - クロロ、R'5 - p - クロロフェニ ル) は Lutz ら、J. Am. Chem. Soc., 68, 1813, 1946 に；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は 酸素、R'3 および R'4 は水素で、R'5 は 2 - チアゾリル) は 欧州特許出願 EP112,776 号に；式 (II) で示される化合物 (式中、X' は酸素、R'3 は 8 - トリフルオロメチル、R'4 は水素で 、R'5 はフェニル、o - および p - フルオロフェニル、3,4 - ジクロロフェニル、p - メト

10

20

30

40

50

キシフェニル)はNicolaiら, Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992に; 式(II)で示される化合物(式中、X'は酸素、R'<sub>3</sub>は6-プロモ、R'<sub>4</sub>は水素で、R'<sub>5</sub>はフェニルまたはp-フルオロフェニル)はGer. Offen. DE3,721,222号および欧州特許出願EP384,313号に記載されている。

式(III)、(III d)および(III e)で示される化合物は、販売されているか、または公知の方法によって公知化合物から調製し得る。例えば、式(III)で示される化合物(式中、R'はアルコキシ、R'<sub>1</sub>およびR'<sub>2</sub>は水素で、Ar'は式(I)で示される化合物の定義に同じ)は、Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1936に記載されている。

標準的な試験におけるNK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストとしての式(I)で示される化合物の活性は、それが、前記に示した一次および二次疾患の両方の治療において潜在的な治療有用性を有することを示している。

10

NK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストが二次疾患の治療に潜在的な治療有用性を有するという知見は新しく、本発明のさらなる態様において、二次疾患治療用のNK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの使用を提供する。また、いずれかの二次疾患治療用の医薬製造におけるNK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの使用を提供する。

また、本発明は、有効治療物質として使用するための式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

さらに、本発明は、式(I)で示される化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

また、本発明は、一次および二次疾患を治療するための医薬の製造における、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

本発明のかかる医薬および組成物は、本発明の化合物と適当な担体とを混合することによって調製し得る。それは、希釈剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、賦香剤、着色剤、湿潤剤または保存料を従来の様式にて含有し得る。

これらの従来賦形剤は、例えば、症状を治療するための公知剤の組成物の調製のごとく使用し得る。

好ましくは、本発明の医薬組成物は、単位投与形、および医学もしくは獣医学分野での使用に適合した形である。例えば、かかる調製物は、症状治療の剤として使用するための、記載または印刷した指示書を伴うパック形となり得る。

本発明の化合物の適当な投与量範囲は、用いる化合物および患者の症状に依存する。また、それは、とりわけ、吸収性に対する能力の関係ならびに投与の頻度および経路に依存するであろう。

30

本発明の化合物または組成物は、いずれの経路による投与用にも処方化し得、好ましくは、単位投与量形またはヒト患者が単一投与量を彼自身で投与し得る形であり得る。有利には、該組成物は、経口、直腸、局所、非経口、静脈内または筋肉内投与に適する。調製物は、有効成分を徐放するように設計し得る。

組成物は、例えば、錠剤、カプセル、小袋、バイアル、粉末、顆粒、トローチ、還元性粉末、または、例えば、溶液もしくは懸濁液のような液体調製物、または坐薬の形とし得る。

組成物、例えば経口投与に適したものは、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントもしくはポリビニルピロリドンのような結合剤; 例えば、ラクトース、砂糖、トウモロコシ-デンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシンのような充填剤; 例えば、ステアリン酸マグネシウムのような錠剤湿潤剤; 例えば、デンプン、ポリビニル-ピロリドン、グリコール酸ナトリウムデンプンもしくはマイクロクリスタリンセルロースのような崩壊剤; またはラウリル硫酸ナトリウムのごとき医薬上許容される硬化剤のごとき従来賦形剤を含有し得る。

40

固形組成物は、ブレンド、充填、錠剤化などの従来の方法によって得ることができる。繰返しブレンド操作を用いて、大量の充填剤を用いたこれらの組成物全体を通して有効剤を分配し得る。組成物が錠剤、粉末剤またはトローチの形である場合、固形医薬組成物を処方化するのに適したいずれの担体も使用することができ、例えばそれは、ステアリン酸マ

50

グネシウム、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、米粉およびチヨークである。錠剤は、通常の医薬業務においてよく知られている方法に従って、特に腸溶性コートでコートし得る。また、組成物は、例えば、該化合物を含有するゼラチンのような、望むなら担体または他の賦形剤と一緒に食用カプセルの形ともし得る。

液体としての経口投与用組成物は、例えば、懸濁液、シロップまたはエリクシルのような形態とし得、あるいは使用する前に水または他の適当な担体で復元する乾燥製品として示し得る。かかる液体組成物は、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルミニウムステアレートゲル、水添食用油脂のような懸濁剤；例えば、レシチン、ソルビタンモノオレートもしくはアカシアのような懸濁剤；例えば、アーモンド油、分画ココナッツオイルのような食用油、例えば、グリセリンもしくはプロピレングリコールのような油性エステル、またはエチルアルコール、グリセリン、水または生理食塩水のごとき水性または非水性担体；例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくは p - ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸のような保存料；のごとき従来の添加剤；および望むなら従来の賦香剤または着色剤を含有し得る。

また、本発明の化合物は、非 - 経口経路によって投与し得る。日常的医薬法によって、該組成物は、例えば、坐薬として直腸投与用に処方化し得る。また、それは、水性または非水性溶液中の注射形、例えば、滅菌発熱物質非含有水また非経口的に許容できる油または液体混合液のような医薬上許容される液体中の懸濁液、で示されるように処方化し得る。液体は、静菌剤、抗 - 酸化剤または他の保存料、当該溶液を血液と等張とする緩衝液または溶質、粘稠剤、懸濁剤または他の医薬上許容される添加剤を含有し得る。かかる形は、アンプルまたはディスポーザブル注射装置、または適量を引き出し得るボトル形または注射処方を調製するのに使用し得る固形もしくは濃縮物のようなマルチ - 投与形のごとき単一投与形で示されるであろう。

また、本発明の化合物は、鼻または経口経路を介した吸入によって投与し得る。かかる投与は、本発明の化合物、および所望によりそれに懸濁した適当な担体、例えば、炭化水素高圧ガスを含むスプレー処方で行い得る。

好ましいスプレー処方は、表面活性剤、溶媒または懸濁粒子の沈殿を防止する分散剤を含む。好ましくは、化合物の粒子サイズは約 2 ~ 10 マイクロである。

本発明の化合物のさらなる投与様式は、皮膚 - パッチ処方をを用いた経皮デリバリーよりなることを特徴とする。好ましい処方は、皮膚に粘着し、それによって化合物をデリバリー用の皮膚を通して粘着物から拡散させ得る圧力感受性粘着剤中に分散した本発明の化合物を含む。一定速度の経皮吸収には、天然ゴムまたはシリコンのごとき当該分野で公知である圧力感受性粘着物を使用し得る。

前記したごとく、化合物の有効用量は、用いる特定の化合物、患者の状態、ならびに投与の頻度または経路に影響し得る。一般的に、単位用量は 20 ~ 1000mg および好ましくは 30 ~ 500mg、特に 50、100、150、200、250、300、350、400、450 または 500mg を含有するであろう。組成物は、一日あたり 1 またはそれ以上、例えば、一日あたり 2、3 または 4 回投与し得る。別法として、単位投与量は、2 ~ 20mg の有効成分含有し得、70kg 成人に対する日用量は通常 2 ~ 20mg の有効成分を含有し得、望むなら、日用量に先立って複数回で投与し得る。

本発明の化合物を本発明により投与した場合には、許容し得ない毒学的影響は全く予想されない。

また、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける一次および二次症状の治療および/または予防用の方法を提供する。該方法は、かかる治療および/または予防を要する哺乳動物に有効量の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを特徴とする。

さらに、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける二次症状の治療および/または予防用の方法を提供する。該方法は、かかる治療および/または予防を要する哺乳動物に有効量の NK<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする。

10

20

30

40

50

NK<sub>3</sub>リガンドとしての本発明の化合物の活性は、モルモットおよびヒトNK<sub>3</sub>受容体に対する放射性同位体標識NK<sub>3</sub>リガンド [<sup>125</sup>I] - [Me - Phe<sup>7</sup>] - NKBまたは [<sup>3</sup>H] - センクタイド (Senktide) の結合を阻害するその能力によって決定する (Renzettiら, 1991, Neuropeptide, 18, 104 - 114; Buehlら, 1992, FEBS, 299 ( I ), 90 - 95; Chungら, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun., 198 ( 3 ), 967 - 972)。用いた結合アッセイにより、平衡条件におけるNK<sub>3</sub>受容体に対する [<sup>125</sup>I] - [Me - Phe<sup>7</sup>] - NKBおよび [<sup>3</sup>H] - センクタイドの特異的結合を50%低下させるのに要する個々の化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) が決定される。結合アッセイにより、2回または3回で2 - 5の別々に行った実験の平均IC<sub>50</sub>が、試験した各化合物について供される。本発明の最も潜在的な化合物は、1 - 1000nMの範囲でIC<sub>50</sub>値を示した; 特に、 [<sup>3</sup>H] - センクタイドの置換によるモルモット髄膜において、実施例22、47、48および85の化合物は、各々、5.6、8.8、12.0および4.8 (n = 3) のK<sub>i</sub> (nM)を示す。本発明の化合物のNK<sub>3</sub> - アンタゴニスト活性は、モルモット回腸のセンクタイド - 誘導収縮 (Maggiら, 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996 - 1000) およびウサギ単離虹彩括約筋 (Hallら, 1991, Eur. J. Pharmacol., 199, 9 - 14) の収縮ならびにヒトNK<sub>3</sub>受容体 - 媒介Ca<sup>++</sup>移動 (Mochizukiら, 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651 - 9658) を阻害するその能力によって決定する。モルモットおよびウサギin - vitro機能性アッセイにより、試験した各化合物について、3 - 8別々に実験した平均K<sub>B</sub> (K<sub>B</sub>とは、センクタイドの濃度 - 応答曲線を2倍右方向にシフトさせるのに要した個々の化合物の濃度) が供される。ヒト受容体機能性アッセイにより、アゴニストNKBによって誘導されたCa<sup>++</sup>移動を50%低下させるのに要した個々の化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>値) が決定される。このアッセイにおいて、本発明の化合物は、アンタゴニストとしてふるまう。

症状を治療する本発明の化合物の治療能力は、齧歯類疾病モデルを用いて評価し得る。以下の説明では中間体の調製を説明する一方、実施例では本発明の化合物の調製を説明する。実施例の化合物を表1 - 6に要約する。

#### 記載例 1

##### 塩化2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸

塩化オキサリル11.7ml (136.3ミリモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>150ml中に溶解した。その溶液を - 10に冷却し、販売されている2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸20g (80.2ミリモル) を一部づつ添加した。反応混合物を室温にて一晩放置し、ついで、蒸発乾固させて、さらに精製することなく用いる標題化合物22gを得た。

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClNOとして

分子量 = 267.76

#### 記載例 2

##### 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸

6 - メトキシイサチン5g (28.2ミリモル)、アセトフェノン4ml (33.8ミリモル) および水酸化カリウム5.2g (92.6ミリモル) を無水EtOH22.9ml中に溶解し、そのスラリーを80にて42時間加熱した。反応混合物を冷却した後に、水50mlを添加し、Et<sub>2</sub>O50mlでその溶液を抽出した。氷冷水性相を37% HClでpH1まで酸性化し、濾過によって沈殿を採取し、水で洗浄した。

得られた固形物を真空下、40にて乾燥させ、標題化合物7.0gを得た。

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>として

融点 = 226 - 228

分子量 = 279.30

元素分析: 計算値C, 73.11; H, 4.69; N, 5.01;

実測値C, 72.07; H, 4.59; N, 4.90

I. R. (KBr) : 3420; 1630cm<sup>-1</sup>

#### 記載例 3

##### 塩化7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸

塩化オキサリル2.8ml (32.3ミリモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>60mlに溶解した。その溶液を - 10に冷却し、7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸6g (19.0ミリモル) を一部

づつ添加した。反応混合物を室温にて一晩放置し、ついで蒸発乾固させて、さらに精製することなく用いる標題化合物7gを得た。

$C_{17}H_{12}ClNO_2$ として

分子量 = 297.74

記載例 4

7 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸ヨウ化水素酸塩

7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸1.5g (5.4ミリモル) を57% HI水溶液50mlに少量づつ添加した。その反応混合物を還流し5時間激しく攪拌し; ついで真空下 (in - vacuo) にて蒸発乾固させて標題化合物2.1gを得た。

$C_{16}H_{11}NO_3 \cdot HI$

分子量 = 393.17

I.R. (KBr) : 3120; 1650; 1620 $cm^{-1}$

記載例 5

2 - (2 - チエニル) キノリン - 4 - カルボン酸

イサチン5g (34.0ミリモル)、2 - アセチルチオフェン4.4ml (40.8ミリモル) および水酸化カリウム6.3g (112.2ミリモル) を無水EtOH40mlに溶解し、そのスラリーを80 にて16時間加熱した。その反応混合物を冷却した後に、水50mlを添加し、その溶液をEt<sub>2</sub>O50mlで抽出した。氷冷した水性相を37% HClでpH1に酸性化し、沈殿を濾過によって採取し、水で洗浄した。

得られた粗製生成物を40 、真空下にて乾燥し、EtOAcでトリチュレートして標題化合物4 .8gを得た。 20

$C_{14}H_9NO_2S$ として

融点 = 181 - 183

分子量 = 255.29

I.R. (KBr) : 1620 $cm^{-1}$

300MHz <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.60 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.10 (m, 2H) ; 7.78 (m, 2H) ; 7.68 (t, 1H) ; 7.22 (m, 1H)

記載例 6

2 - (2 - フリル) キノリン - 4 - カルボン酸

イサチン5g (34.0ミリモル)、2 - アセチルフラン4ml (40.8ミリモル) および水酸化カリウム6.3g (112.2ミリモル) を、無水EtOH40.9mlに溶解し、そのスラリーを80 にて12時間加熱した。反応混合物を冷却した後、水50mlを添加し、その溶液をEt<sub>2</sub>O50mlで抽出した。氷冷した水性相を37% HClでpH1まで酸性化し、濾過によって沈殿を採取し、水で洗浄した。得られた粗製生成物を40 、真空下にて乾燥して標題化合物8.5gを得た。 30

$C_{14}H_9NO_3$ として

分子量 = 239.23

記載例 7

塩化 2 - (2 - フリル) キノリン - 4 - カルボン酸

塩化オキサリル5.2ml (60.4ミリモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>70mlに溶解した。その溶液を - 10 に冷却し、2 - (2 - フリル) キノリン - 4 - カルボン酸8.5g (35.5ミリモル) を少量づつ添加した。その反応混合物を室温にて一晩放置し、ついで蒸発乾固させて、さらに精製することなく用いる標題化合物9.2gを得た。 40

$C_{14}H_8ClNO_2$ として

分子量 = 257.78

記載例 8

2 - (4 - ピリジル) キノリン - 4 - カルボン酸塩酸塩

イサチン5g (34.0ミリモル)、4 - アセチルピリジン4.5ml (40.8ミリモル) および水酸化カリウム6.3g (112.2ミリモル) を無水EtOH40mlに溶解し、そのスラリーを80 にて12時間加熱した。その反応混合物を冷却した後、水50mlを添加し、その溶液をEt<sub>2</sub>O50mlで抽出した。氷冷水性相を37% HClでpH1に酸性化し、沈殿を濾過によって採取し、水で洗浄し 50

た。

水溶液を真空下にて蒸発させ、その残渣をEtOHでトリチュレートして濾別した。溶媒を蒸発させて、粗製標題化合物6.0gを得た。この生成物を以前に得た沈殿と合わせ、微量のMeOHを含有するトルエンから再結晶化させて標題化合物4.5gを得た。

$C_{15}H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ として

融点 = 297 - 301

分子量 = 286.72

I.R. (KBr) : 1705; 1635; 1610  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$ -NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 8.90 (d, 2H) ; 8.70 (m, 2H) ; 8.50 (s, 2H) ; 8.28 (d, 1H) ; 7.89 (dt, 2H)

10

記載例 9

塩化 2 - ( 4 - ピリジル ) キノリン - 4 - カルボン酸塩酸塩

塩化オキサリル1.3ml ( 10.4ミリモル ) を  $CH_2Cl_2$  60ml に溶解した。その溶液を - 10 に冷却し、2 - ( 4 - ピリジル ) キノリン - 4 - カルボン酸塩酸塩 3.0g ( 14.4ミリモル ) を少量ずつ添加した。その反応混合物を室温にて72時間放置し、ついで蒸発乾固させて、さらに精製することなく用いる標題化合物4.0gを得た。

$C_{15}H_9ClN_2O \cdot HCl$ として

分子量 = 305.22

実施例 1

( R, S ) - N - ( - メチルベンジル ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド ( R, S ) - メチルベンジルアミン 1.2ml ( 9.4ミリモル ) およびトリエチルアミン ( TEA ) 1.6ml ( 11.7ミリモル ) を、窒素雰囲気下にて、乾燥  $CH_2Cl_2$  および  $CH_3CN$  の 1:1 混合物 50ml に溶解した。

20

乾燥  $CH_2Cl_2$  および DMF の 1:4 混合物 50ml 中に溶解した 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニルクロリド 2.0g ( 7.8ミリモル ) を、アミンの氷冷溶液に滴下し、その反応物を 0 - 5 にて 1 時間維持し、室温にて一晩放置した。

その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を EtOAc に溶解し、 $NaHCO_3$  の飽和溶液で 2 回洗浄した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濾過し、真空下にて蒸発乾固させた。

残渣油を EtOAc から結晶化して標題化合物 1.1g を白色固形物として得た。

30

$C_{24}H_{20}N_2O$ として

融点 = 156 - 157

分子量 = 352.43

元素分析 : 計算値 C, 81.79; H, 5.72; N, 7.95

実測値 C, 81.99; H, 5.69; N, 7.89

I.R. (KBr) : 3240; 1645  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$ -NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.29 (d, 1H) ; 8.32 (d, 2H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.13 (s, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 7.81 (ddd, 1H) ; 7.68 - 7.52 (m, 4H) ; 7.47 (d, 2H) ; 7.39 (dd, 2H) ; 7.27 (dd, 1H) ; 5.30 (dq, 1H) ; 1.52 (d, 3H)

MS (EI; 供給源 200 ; 70V; 200mA) : 352 ( M + ) ; 337; 232; 204; 77

40

実施例 2

S - ( + ) - N - ( - メチルベンジル ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

$CH_2Cl_2$ 、 $CH_3CN$  および DMF の混合液 100ml 中の S - ( - ) - - メチルベンジルアミン 1.2ml ( 9.4ミリモル )、TEA 1.6ml ( 11.7ミリモル )、2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニルクロリド 2.0g ( 7.8ミリモル ) から実施例 1 のごとく調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例 1 記載と同一の方法で行った。残渣油を EtOAc から結晶化させて標題化合物 1.1g を得た。

$C_{24}H_{20}N_2O$ として

融点 = 161 - 162

50

分子量 = 352.43

$[\alpha]_D^{20} = +25$  (C = 0.5, DMF)

I.R. (KBr) : 3240; 1645 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 9.29 (d, 1H) ; 8.32 (d, 2H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.13 (s, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 7.81 (ddd, 1H) ; 7.68 - 7.52 (m, 4H) ; 7.47 (d, 2H) ; 7.39 (dd, 2H) ; 7.27 (dd, 1H) ; 5.30 (dq, 1H) ; 1.52 (d, 3H)

MSスペクトルは実施例 1 と同一であった。

実施例 3

R - ( - ) - N - ( - メチルベンジル ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ およびDMFの混合液100ml中の R - ( + ) - - メチルベンジルアミン1.2ml (9.4ミリモル)、TEA1.6ml (11.7ミリモル) および塩化 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニル2.0g (7.8ミリモル) から実施例 1 と同様に調製した。反応混合物の仕上げ処理は実施例 1 と同様に行った。残渣油をEtOAcから結晶化して標題化合物1.1gを得た。

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ として

融点 = 158 - 160

分子量 = 352.43

$[\alpha]_D^{20} = -25$  (C = 0.5, DMF)

I.R. (KBr) : 3240; 1645 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMRおよびMSスペクトルは実施例 1 および実施例 2 のものと同一であった。

実施例 4

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル) ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸2.0g (8.0ミリモル) を、乾燥THF130mlおよび $\text{CH}_3\text{CN}$ 100ml中に溶解した。

(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩2.0g (9.9ミリモル) およびTEA1.5ml (10.7ミリモル) を添加し、その反応混合物を5 に冷却した。乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10mlに溶解したジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 2.5g (12.1ミリモル) を滴下し、その溶液を放置して室温とし、5時間攪拌し、一晩放置した。

沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、ついで $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物6.0gを得、これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 20ml中に溶解して一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を、230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィに付し、0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有する3:2ヘキサン / 酢酸エチルの混合液で溶出した。得られた粗製固形物を温  $i$  -  $\text{Pr}_2\text{O}$ でトリチュレートし、濾過し、洗浄し、乾燥して標題化合物1.1gを得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ として

融点 = 170 - 172

分子量 = 396.45

元素分析 : 計算値C, 75.74; H, 5.09; N, 7.7;

実測値C, 75.88; H, 5.12; N, 7.06

I.R. (ヌジヨール) : 3240; 1750; 1670 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 9.72 (d, 1H) ; 8.28 (dd, 2H) ; 8.20 (dd, 1H) ; 8.13 (dd, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 7.83 (ddd, 1H) ; 7.66 (ddd, 1H) ; 7.60 - 7.50 (m, 5H) ; 7.47 - 7.37 (m, 3H) ; 5.78 (d, 1H) ; 3.72 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 396 (M + .) ; 337; 232; 204

実施例 5

( + ) - ( S ) - N - [ - (メトキシカルボニル) ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸2.0g (8.0ミリモル) を乾燥THF70mlおよびCH<sub>3</sub>CN300ml中に溶解した。(L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩1.7g (8.4ミリモル)、N - メチルモルホリン1.1ml (9.9ミリモル) およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 2.1g (15.5ミリモル) を添加し、その反応混合物を0℃にて冷却した。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>10ml中に溶解したDCC1.85g (9.0ミリモル) を滴下し、その溶液を0℃ - 5℃にて1時間、ついで室温にて2時間維持した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、H<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、5%クエン酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液および飽和NaCl溶液で洗浄した。

有機層を分離し、NaHSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ；その残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>20ml中に溶解して一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、それを濾別した。

溶液を真空下にて蒸発乾固させて、粗製生成物2.6gを得、これを石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、i - Pr<sub>2</sub>Oで洗浄し、ついでi - PrOH70mlから再結晶化させて標題化合物1.7gを得た。

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

融点 = 180 - 181

分子量 = 396.45

I.R. (ヌジヨール) : 3300; 1750; 1640cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +42.0 (C = 0.5, MeOH)

<sup>1</sup>H NMRおよびMSスペクトルは実施例4のものと同じであった。

実施例6

(-) - (R) - N - [ (メトキシカルボニル) ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥THF70mlおよびCH<sub>3</sub>CN30ml中の2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸2.0g (8.0ミリモル)、(D)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩1.7g (8.4ミリモル)、N - メチルモルホリン1.1ml (9.9ミリモル)、HOBT2.1g (15.5ミリモル) およびDCC1.85g (9.0ミリモル) から実施例5と同様に調製した。

反応混合物の仕上げ処理は、実施例5に記載したのと同じの方法で行った。得られた粗製生成物(3.5g)を温i - Pr<sub>2</sub>Oで2回トリチュレートし、濾過し、洗浄し、ついでi - PrOH80mlから再結晶化させて標題化合物2.3gを得た。

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

融点 = 180 - 181

分子量 = 396.45

I.R. (ヌジヨール) : 3300; 1750; 1640cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42.0 (C = 0.5, MeOH)

<sup>1</sup>H NMRおよびMSスペクトルは実施例4および5のものと同じであった。

実施例7

(R,S) - N - [ (メトキシカルボニル) ベンジル ] - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩1.0g (5.0ミリモル) を乾燥DMF30ml中に溶解した。

無水炭酸カリウム2.5g (18.1ミリモル) を添加し、その溶液を0℃にて冷却した。

乾燥DMF25mlに溶解した説明例3の化合物0.7g (2.3ミリモル) を滴下し、その溶液を0℃ - 5℃にて1時間、室温にて一晩維持した。

反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、その残渣をEtOAcに溶解し、H<sub>2</sub>Oで2回洗浄した。その有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、真空下にて蒸発乾固させた。

残渣油を、230 - 400メッシュのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5% NH<sub>4</sub>OHを含有するヘキサノール/酢酸エチル3:2の混合液で溶出して、粗製生成物0.1gを得、これをi - Pr<sub>2</sub>Oでトリチュレートして標題化合物0.08gを得た。

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{22}N_2O_4$ として

融点 = 187 - 190

分子量 = 426.48

I.R. (KBr) : 3220; 1750; 1660; 1620 $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.13 - 8.08 (m, 3H); 7.80 (s, 1H); 7.55 - 7.38 (m, 9H); 7.21 (dd, 1H); 7.02 (dブロード, 1H); 5.88 (d, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.80 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 426 (M + .); 367; 262; 234; 191; 77

実施例 8

(R,S) - N - [ (メトキシカルボニル)ベンジル ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

10

乾燥THF70mlおよびCH<sub>3</sub>CN30ml中の説明例4の化合物2.1g(5.3ミリモル)、(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩1.08g(5.3ミリモル)、TEA1.5ml(10.7ミリモル)、HOBT1.7g(12.5ミリモル)およびDCC1.2g(5.8ミリモル)から実施例5と同様にして調製した。反応混合物の仕上げ処理は実施例5記載と同一の方法で行った。得られた粗製生成物をi-Pr<sub>2</sub>Oでトリチュレートし、ついでi-PrOHから2回再結晶化して標題化合物0.06gを得た。

$C_{25}H_{20}N_2O_4$ として

融点 = 256 - 257

分子量 = 412.45

I.R. (KBr) : 3270; 1750; 1650; 1620 $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.30 (sブロード, 1H); 9.64 (d, 1H); 8.22 (d, 2H); 8.04 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.60 - 7.34 (m, 9H); 7.21 (dd, 1H); 5.74 (d, 1H); 3.71 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 412 (M + .); 353; 248; 220; 77

実施例 9

(R,S) - N - [ (カルボキシ)ベンジル ] - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

20

実施例7の生成物0.18g(0.4ミリモル)を、10% HCl 10mlおよびジオキサン5mlに溶解した。その反応混合物を還流し、3時間攪拌し、ついで、真空下にて蒸発乾固させた。

その粗製生成物を(数滴のEtOHを含有する)温EtOAcでトリチュレートし、標題化合物0.16gを得た。

30

$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$ として

融点 = 228 - 230

分子量 = 448.91

I.R. (KBr) : 3180; 1735; 1655; 1630 $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.6 (d, 1H); 8.26 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.63 - 7.52 (m, 6H); 7.46 - 7.36 (m, 3H); 7.33 (dd, 1H); 5.66 (d, 1H); 3.98 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 412 (M + .); 368; 262; 234; 191; 77

実施例 10

(R,S) - N - [ (メチルアミノカルボニル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

40

実施例4の生成物0.45g(1.1ミリモル)を33% MeNH<sub>2</sub>/EtOH40mlに溶解し; 触媒量のNaCNを添加し、その反応混合物をパール装置中、70℃にて1時間加熱した。内部圧を40psiに上昇させた。その溶液を真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を水でトリチュレートし、濾過し、乾燥し、i-PrOH(50ml)およびEtOH(30ml)の混合液から再結晶化させて標題化合物0.2gを得た。

$C_{25}H_{21}N_3O_2$ として

融点 = 261 - 263

分子量 = 395.47

元素分析 : 計算値C, 75.93; H, 5.35; N, 10.63;

50

実測値C,75.65;H,5.34;N,10.55

I.R. (KBr) : 3300;3270;1660;1635 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.48 (d, 1H) ; 8.33 - 8.25 (m, 3H) ; 8.18 - 8.10 (m, 3H) ; 7.80 (ddd, 1H) ; 7.68 - 7.50 (m, 6H) ; 7.40 - 7.28 (m, 3H) ; 5.75 (d, 1H) ; 2.63 (d, 3H)

MS (EI;供給源200 ;70V;200mA) : 395 (M + ) ; 337;232;204;77

#### 実施例11

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル)ベンジル ] - 2 - (2 - チエニル)キノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥THF70ml、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 30mlおよび $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10ml中の2 - (2 - チエニル)キノリン - 4 - カルボン酸2.0g (7.3ミリモル)、(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩1.7g (8.4ミリモル)、N - メチルモルホリン1.1ml (10ミリモル)、HOBT2.1g (15.5ミリモル)およびDCC1.85g (9.0ミリモル)から実施例5と同様に調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例5記載のものと同じの方法で行った。得られた粗製生成物をEtOAcから結晶化し、ついで無水EtOHから再結晶化させて標題化合物0.9gを得た。

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として

融点 = 178 - 180

分子量 = 402.47

元素分析 : 計算値C,68.64;H,4.51;N,6.96;

実測値C,67.50;H,4.99;N,7.43

I.R. (KBr) : 3300;1745;1645 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.70 (d, 1H) ; 8.12 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.04 (d, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 7.19 (t, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 7.62 (t, 1H) ; 7.53 (d, 2H) ; 7.46 - 7.37 (m, 3H) ; 7.3 (dd, 1H) ; 5.68 (d, 1H) ; 3.68 (s, 3H)

MS (EI;供給源200 ;70V;200mA) : 402 (M + . ) ; 343;238;210;77

#### 実施例12

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル)ベンジル ] - 2 - (2 - フリル)キノリン - 4 - カルボキシアミド

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ およびDMFの混合液350ml中の(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩7.2g (35.5ミリモル)、TEA12.4ml (88.8ミリモル)および粗製塩化2 - (2 - フリル)キノリン - 4 - カルボニル9.1g (35.5ミリモル)から実施例1と同様にして調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例1記載と同じの方法で行った。得られた粗製生成物とMeOHでトリチュレートして標題化合物3.3gを得た。

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

融点 = 178 - 180

分子量 = 386.405

元素分析 : 計算値C,71.49;H,4.70;N,7.25;

実測値C,71.67;H,4.74;N,7.17

I.R. (KBr) : 3300;1750;1650 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.72 (d, 1H) ; 8.12 (d, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 7.96 (dd, 1H) ; 7.92 (s, 1H) ; 7.80 (ddd, 1H) ; 7.62 (ddd, 1H) ; 7.52 (dd, 2H) ; 7.45 - 7.35 (m, 4H) ; 6.73 (dd, 1H) ; 5.77 (dd, 1H) ; 3.74 (s, 3H)

MS (EI;供給源200 ;70V;200mA) : 386 (M + . ) ; 327;222;194;77

#### 実施例13

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル)ベンジル ] - 2 - (4 - ピリジル)キノリン - 4 - カルボキシアミド

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ およびDMFの混合液100ml中の(D,L)メチルフェニルグリシド酸塩酸塩3.4g (16.7ミリモル)、TEA3.9ml (27.8ミリモル)および塩化2 - (4 - ピリジル)キノリン - 4 - カルボニル3.0g (11.1ミリモル)から実施例1と同様にして調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例1と同じの方法で行った。得られた粗製生成物をEtOAcから3回再結晶させて標題化合物1.9gを得た。

10

20

30

40

50

$C_{24}H_{19}N_3O_3$ として

融点 = 172 - 174

分子量 = 397.43

元素分析：計算値C,72.53;H,4.82;N,10.57;

実測値C,71.87;H,4.87;N,10.44

I.R. (KBr) : 3240;1750;1670 $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.74 (d, 1H) ; 8.79 (dd, 2H) ; 8.27 - 8.17 (m, 5H) ; 7.89 (ddd, 1H) ; 7.74 (ddd, 1H) ; 7.54 (dd, 2H) ; 7.47 - 7.38 (m, 3H) ; 5.8 (d, 1H) ; 3.75 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 397 (M + .) ; 338; 233; 205; 77

10

実施例 14

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル) - 2 - チエニルメチル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

$CH_2Cl_2$ 、 $CH_3CN$ およびDMFの混合液100ml中の(D,L)メチルチエニルグリシド酸塩酸塩1.94g(9.4ミリモル)、TEA2.7ml(19.5ミリモル)および塩化2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニル2.0g(7.8ミリモル)から実施例 1記載のごとく調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例 1記載と同一の方法で行った。得られた粗製生成物をEtOAcから3回再結晶して、標題化合物0.66gを得た。

$C_{23}H_{18}N_2O_3S$ として

融点 = 144 - 145

分子量 = 402.47

元素分析：計算値C,68.64;H,4.51;N,6.96

実測値C,68.81;H,4.46;N,6.96

I.R. (KBr) : 3295;1745;1640 $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : 8.25 (dd, 1H) ; 8.22 (dd, 1H) ; 8.17 (dd, 2H) ; 7.95 (s, 1H) ; 7.78 (ddd, 1H) ; 7.60 (ddd, 1H) ; 7.56 - 7.45 (m, 3H) ; 7.35 (dd, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.05 (dd, 1H) ; 7.05 (s ブロード, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 3.9 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 402 (M + .) ; 343; 232; 204

20

実施例 15

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニルメチル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥THF10ml、 $CH_3CN$ 4mlおよび $CH_2Cl_2$ 7ml中の2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸1.39g(5.60ミリモル)、(R,S)メチル3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸塩酸塩1.2g(5.60ミリモル)、TEA0.78ml(5.60ミリモル)、HOBT1.51g(11.2ミリモル)およびDCC2.31g(11.2ミリモル)から実施例 5と同様にして調製した。反応混合物の仕上げ処理は、実施例 5記載と同一の方法で行った。得られた粗製生成物を $CH_2Cl_2$ に溶解し、0 にて一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。

溶液を真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物1.4gを得、これをi -  $Pr_2O$ /アセトン99:1の混合液でトリチュレートして標題化合物1.2gを白色固形物として得た。

$C_{26}H_{22}N_2O_3$ として

融点 = 156 - 158

分子量 = 410.47

元素分析：計算値C,76.07;H,5.40;N,6.82;

実測値C,75.77;H,5.38;N,6.94

I.R. (KBr) : 3295;1755;1645;1590;1530 $cm^{-1}$

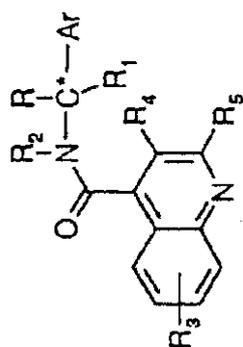
300MHz  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.40 (d, 1H) ; 8.29 (dd, 2H) ; 8.14 (d, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 7.83 (ddd, 1H) ; 7.66 - 7.52 (m, 4H) ; 7.50 (d, 2H) ; 7.40 (dd, 2H) ; 7.31 (ddd, 1H) ; 5.60 (dt, 1H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.04 - 2.89 (m, 2H)

MS (EI; 供給源200 ; 70V; 200mA) : 410 (M + .) ; 337; 233; 205

30

40

表 1



実施例	Ar	R	R1	R2	R3	R4	R5	*	分子式	融点(°C)	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	161-162	+25° a
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	158-160	-25° a
4	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-チエニル	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-フリル	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-Py	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	172-174	
14	2-チエニル	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	144-145	
15	Ph	CH <sub>2</sub> COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	156-158	

\* 溶媒 DMF

一般式 (I) で示される実施例 16 - 49 の (以下の表 2 にグループ化した) 化合物は、表中に示す (II) で示される適当な塩化アシルと、式 (III) で示されるアミンとから出発し、実施例 1 記載の合成法に従って合成した。塩化アシルは式 (II) で示される対応する酸から出発し、記載例 1 に従って合成した。反応収率は、精製したが、再結晶化していない物質で算出した。実施例 16 - 49 の化合物の分析および分光分析データは表 5 にグループ化する。

表 2

(II)の塩化アシル+(III) → (I)

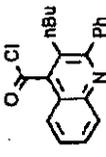
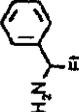
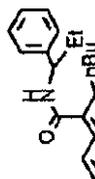
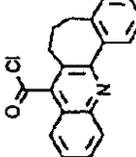
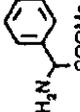
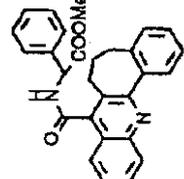
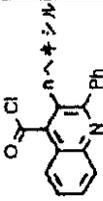
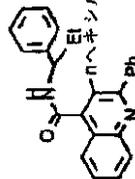
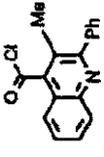
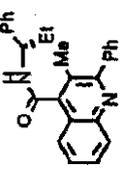
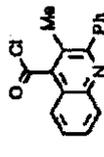
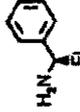
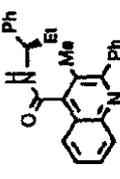
実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
16				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	398.47	16	120-122 (iPr <sub>2</sub> O)	- 18.9 (c=0.5)
17				(R,S) 単一のジアスター イオマー	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	44	204-205 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	
18				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	48	163-165 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	

10

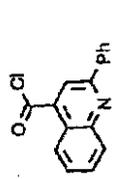
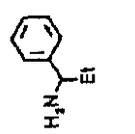
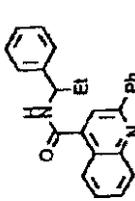
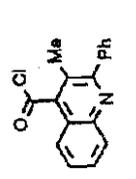
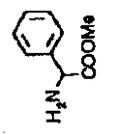
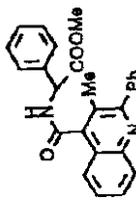
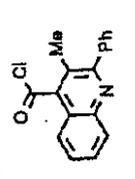
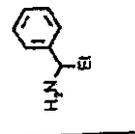
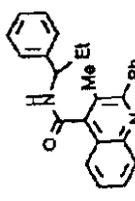
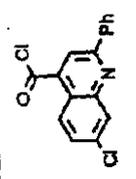
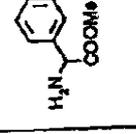
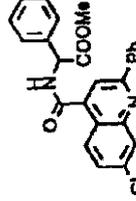
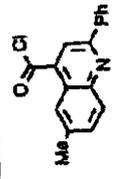
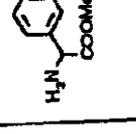
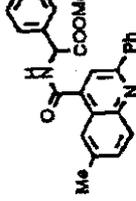
20

30

40

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
19				(R,S)	$C_{29}H_{30}N_2O$	422.58	30	147-150 (ヘキサン)	
20				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436.52	43	186-188 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	
21				(R,S)	$C_{31}H_{34}N_2O$	450.63	24	131-134 (ヘキサン/ iPr <sub>2</sub> O)	
22				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	58	153-155 (iPr <sub>2</sub> O)	-36.0
23				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	78	155-156 (iPr <sub>2</sub> O)	+35.9

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
24				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	55	124-125 (トルエン)	
25				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442.57	49	198-200 (トルエン)	
26				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	75	146-147 (トルエン)	
27				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435.36	44	193-194 (トルエン)	
28				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368.43	24	117-119 (トルエン)	

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化後)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
29				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	80	141-143 (トルエン)	
30				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	60	180-181 (トルエン / iPr <sub>2</sub> O)	
31				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	55	156-158 (トルエン / ヘキサン)	
32				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	48	180-183 (トルエン)	
33				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	48	179-181 (トルエン)	

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ ( $c=1$ , MeOH)
34				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	42	144-145 (トルエン)	
35				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	46	197-199 (トルエン)	
36				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424.50	52	156-157 (トルエン/ ヘキサン)	
37				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	50	149-150 (トルエン)	
38				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	158-159 (Et <sub>2</sub> O/ iPr <sub>2</sub> O)	

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
39				(R,S)	$C_{33}H_{25}N_3O_3$	511.58	16	201-202 (トルエン)	
40				(R,S)	$C_{28}H_{28}N_2O$	408.55	71	149-151 (トルエン/ ヘキサン)	
41				(S)	$C_{26}H_{22}Br_2N_2O$	538.30	24	230-231 (Et <sub>2</sub> O / iPr <sub>2</sub> O)	- 49.8 (c=0.2)
42				(S)	$C_{26}H_{23}BrN_2O$	459.40	39	179-180 (ヘキサン/ iPrOH)	- 60.5
43				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	45	209-211 (Me <sub>2</sub> CO)	

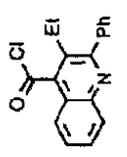
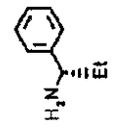
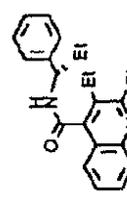
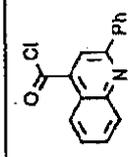
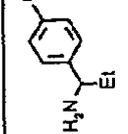
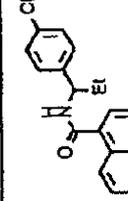
実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ ( $c=1, \text{MeOH}$ )
44				(R,S)	$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	436.47	65	240-241 (EtOAc)	
45				(R,S)	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	428.53	47	194-196 (EtOAc)	
46				(R,S)	$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	406.41	45	180-181 (トルエン)	
47				(S)	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	396.49	58	132-134 ( $\text{Me}_2\text{CO}$ )	-45 ( $c=0.5$ )

10

20

30

40

実施例	式(II)の塩化アシル	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
48				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	118-120 (ヘキサン)	-42 (c=0.5)
49				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	40	177-178 (トルエン)	

一般式(I)で示される実施例50-88の(以下の表3にグループ化する)化合物は、表に示す適当な試薬(II)および(III)から出発して、実施例5記載の合成方法に従って合成した。反応収率は、精製したが、再結晶化していない物質で算出した。実施例50-88の化合物の分析および分光分析データは表5にグループ化する。

10

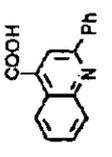
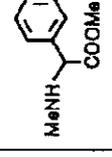
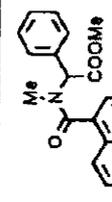
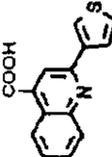
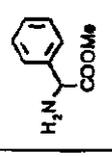
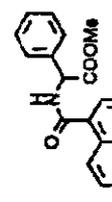
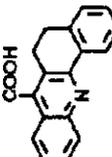
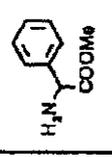
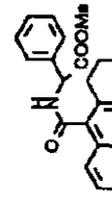
20

30

40

表 3



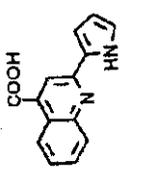
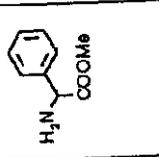
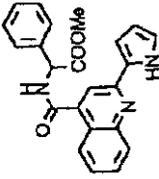
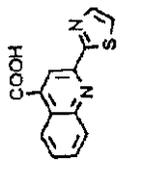
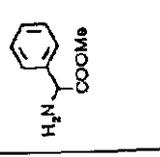
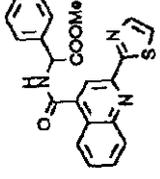
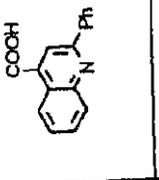
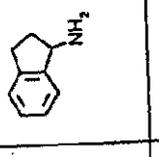
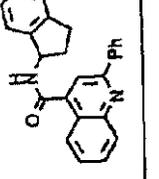
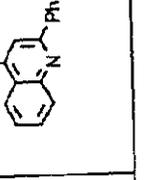
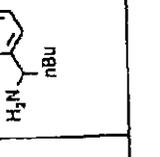
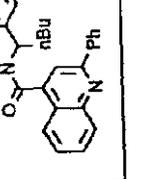
実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
50				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	46	128-129 (iPrOH)	
51				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402.47	88	169-171 (iPrOH)	
52				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422.49	41	217-219 (無水 EtOH)	

10

20

30

40

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
53				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	44	181-182 (iPrOH)	
54				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403.45	50	209-211 (iPrOH)	
55				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364.45	95	183-184 (iPrOH)	
56				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	77	155-156 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	

10

20

30

40

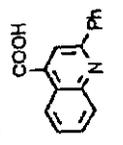
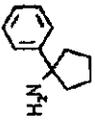
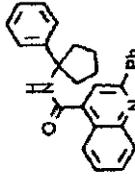
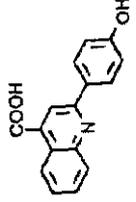
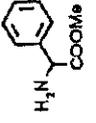
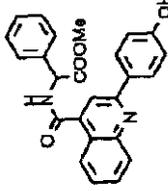
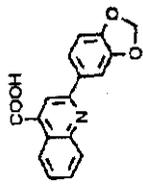
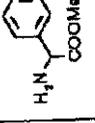
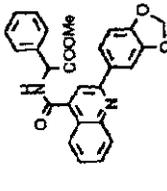
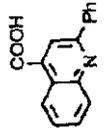
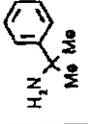
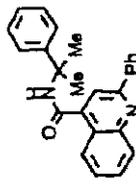
実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
57				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	83	172-174 (iPrOH)	
58				(R,S)	$C_{30}H_{32}N_2O$	436.60	91	121-128 (iPr <sub>2</sub> O)	
59				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	79	180-182 (iPrOH)	
60				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	62	182-183 (iPrOH)	

10

20

30

40

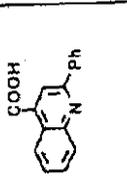
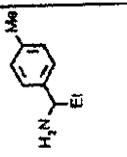
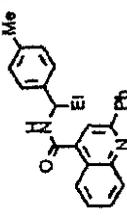
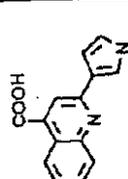
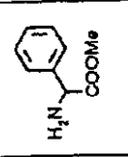
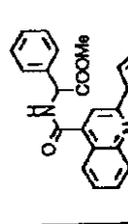
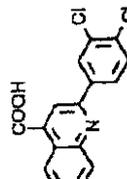
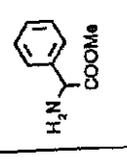
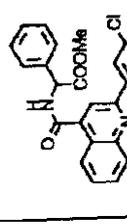
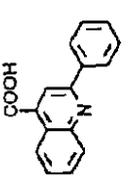
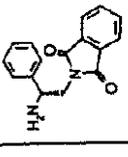
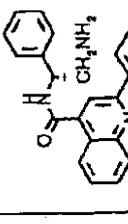
実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
61				--	$C_{27}H_{24}N_2O$	392.51	82	164-165 (iPrOH)	
62				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	50	226-227 (iPrOH)	
63				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.46	70	186-187 (iPrOH)	
64				--	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	75	173-174 (iPrOH)	

10

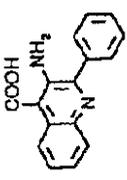
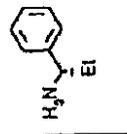
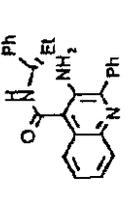
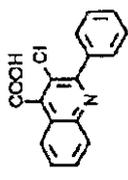
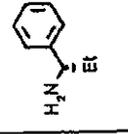
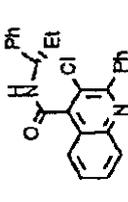
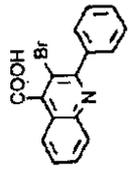
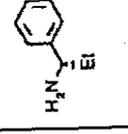
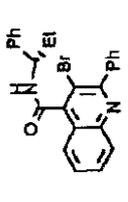
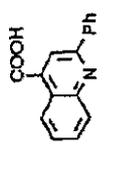
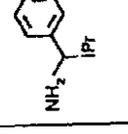
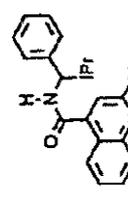
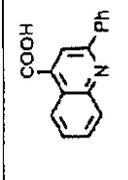
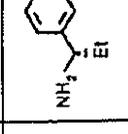
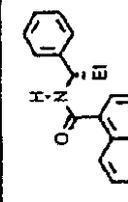
20

30

40

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
65				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	90	160-162 (iPrOH)	
66				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	10	202-204 (iPr <sub>2</sub> O)	
67				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	59	164-165 (iPrOH)	
68				(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367.45	49	139-141 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	- 6.9 (c=0.5)

(a) フタルイミド保護基は、95% EtOH/1,2-ジクロロエタン、各々9:1中のヒドラジン水和物で4時間還流し、ついで、37% HClを(pH=1まで)添加し、さらなる時間還流することによって除去した。

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
69				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381.48	78	153-155 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	-68.0 (c=0.5)
70				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	58	137-139 (トルエン/ ヘキサン)	-40.5 (c=0.5)
71				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_2O$	445.37	20	119-122 (トルエン/ ヘキサン)	-41.4 (c=0.5)
72				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	59	165-166 (iPrOH)	
73				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	77	140-141 (iPrOH)	-26.7

10

20

30

40

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
74				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	51	151-152 (iPrOH)	+26.6
75				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	44	174-176 (トルエン/ EtOAc)	
76				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402.50	53	151-153 (EtOAc)	
77				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	68	161-163 (トルエン/ ヘキサン)	
78				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	43	175-178 (トルエン/ ヘキサン)	

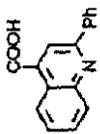
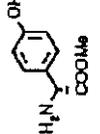
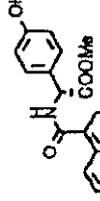
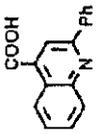
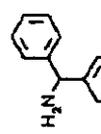
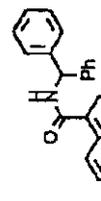
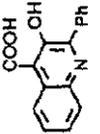
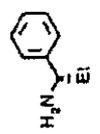
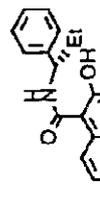
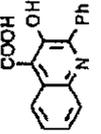
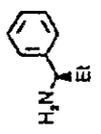
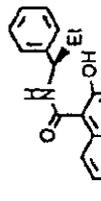
実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
79				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	47	168-169 (トルエン)	
80				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454.49	16	193-194 (トルエン)	
81				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.40	32	178-180 (トルエン)	
82				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	61	142-143 (iPrOH)	

10

20

30

40

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点(°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
83				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$	448.88	50	140 分解 ( $Me_2CO$ )	-7
84				--	$C_{29}H_{22}N_2O$	414.51	42	182-184 ( $EtOAc$ )	
85				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 ( $iPr_2O$ )	-28.4 (c=0.5)
86				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 ( $\sim$ キサン / $EtOAc$ )	+27.2 (c=0.5)

実施例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶媒)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
87				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	70	125-127 (iPr <sub>2</sub> O)	- 50 (c=0.5)
88				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395.51	26	133-135 (iPr <sub>2</sub> O/ iPrOH)	- 11.2 (c=0.5)

一般式 (I) で示される実施例 89 - 92 の (以下の表 4 にグループ化した) 化合物は、式 (I) で示される他の化合物 (すなわち、式 I c で示される化合物) から出発し、(実施例 89、90 および 91 の化合物については) 実施例 10 記載の、および (実施例 92 の化合物については) 実施例 9 記載の合成法に従って合成した。反応収率は、精製したが、再結晶化していない物質で算出した。実施例 89 - 92 の分析および分光分析データは表 5 にグループ化する。

10

20

30

40

50

表 4

(Ic) → (I)

実施例	(Ic)	(I)	立体化学	分子式	分子量	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶化溶解)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
89			(R,S)	$C_{26}H_{23}N_3O_2$	409.49	22	219-221 (iPrOH /EtOH)	
90			(R,S)	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	381.43	95	237-238 (iPrOH /EtOH)	
91			(R,S)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$	435.53	69	199-200 (iPrOH)	
92			(R)	$C_{24}H_{18}N_3O_3$ ·HCl	418.88	94	203-205 (アセトン)	-40.0 (c=0.5)

10

20

30

40

表 5

実施例 16-9-2 の化合物の分析および分光分析データ

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
16		3240; 1750; 1640; 1595; 1545	398 (M+); 232; 204	9.40 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.18 (d,1H); 8.13 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.83 (dd,1H); 7.66 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,3H); 5.87 (s br,1H); 5.70 (m,2H); 5.12 (d,1H); 3.80 (s,3H); 2.92-2.60 (m,4H).
17	計算値 C,78.51; H,5.80; N,7.32 実測値 C,78.27; H,5.83; N,7.24	3400; 3200; 1640; 1595; 1532	337 (M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH)+; 232; 204	9.20 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.08 (s,1H); 8.04 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.47 (d,2H); 7.37 (dd,2H); 7.27 (dd,1H); 5.10 (dd,1H); 4.81 (d,1H); 4.13 (dq,1H); 1.18 (d,3H).
18	計算値 C,78.76; H,6.10; N,7.07 実測値 C,78.60; H,6.08; N,7.00	3260; 3220; 1632; 1550 *	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d,1H); 8.07 (d,1H); 7.97 (dd,2H); 7.76-7.70 (m,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 3.52 (s,3H); 1.82 (dq,2H); 1.00 (t,3H).
19	計算値 C,82.43; H,7.16; N,6.63 実測値 C,82.31; H,7.20; N,6.58	3240; 1630; 1540	423 (MH+)*	(353 K): 8.89 (d br,1H); 8.00 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.60-7.42 (m,9H); 7.36 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.13 (dt,1H); 2.66 (m,2H); 1.90 (ddq,2H); 1.30 (m,2H); 1.00 (t,3H); 0.95 (m,2H); 0.57 (t br,3H).
20	計算値 C,77.04; H,5.54; N,6.42 実測値 C,76.81; H,5.54; N,6.35	3290; 1760; 1645; 1590; 1532	436 (M+); 377; 272; 271	(353 K): 9.50 (d,1H); 8.08 (d,1H); 7.88 (d,1H); 7.80-7.72 (m,2H); 7.60 (dd,1H); 7.52 (dd,2H); 7.47-7.30 (m,6H); 5.90 (d,1H); 2.60 (t,2H); 2.57 (t,2H); 2.26-2.06 (m,2H).

実施例	元素分析	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
21	計算値 C,82.63; H,7.61; N,6.22 実測値 C,82.84; H,7.64; N,6.16	3270; 1635; 1550*	450 (M+); 421; 316	(373 K): 8.71 (d br,1H); 7.99 (d,1H); 7.70 (m,2H); 7.52-7.42 (m,8H); 7.37 (dd,2H); 7.27 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 2.67 (dd,2H); 1.91 (ddq,2H); 1.36-1.26 (m,2H); 1.12-1.02 (m,2H); 1.00 (t,3H); 1.00-0.90 (m,4H); 0.76 (t,3H).
22	計算値 C,82.07; H,6.36; N,7.36 実測値 C,81.95; H,6.33; N,7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8.90 (d br,1H); 8.01 (d,1H); 7.72 (dd,1H); 7.65 (d br,1H); 7.60-7.49 (m,6H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 2.30 (s,3H); 1.98-1.78 (m,2H); 0.99 (t,3H).
23	計算値 C,82.07; H,6.36; N,7.36 実測値 C,81.80; H,6.37; N,7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8.90 (d br,1H); 8.01 (d,1H); 7.72 (dd,1H); 7.65 (d br,1H); 7.60-7.49 (m,6H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 2.30 (s,3H); 1.98-1.78 (m,2H); 0.99 (t,3H).
24	計算値 C,73.22; H,5.20; N,6.57 実測値 C,72.88; H,5.25; N,6.44	3282; 1750; 1640; 1530	426 (M+); 367; 277	9.65 (d,1H); 8.18 (d,1H); 8.11 (d,1H); 7.96 (s,1H); 7.83 (dd,1H); 7.81 (dd,1H); 7.66 (dd,1H); 7.54-7.46 (m,3H); 7.44-7.33 (m,3H); 7.22 (d,1H); 7.13 (dd,1H); 5.80 (d,1H); 3.87 (s,1H); 3.71 (s,3H).
25	計算値 C,84.13; H,5.92; N,6.33 実測値 C,82.28; H,5.86; N,6.19	3250; 1630; 1545	442 (M+); 413; 308; 280	8.86 (d,1H); 8.13 (d,1H); 7.83 (dd,1H); 7.71-7.59 (m,2H); 7.31-7.14 (m,12H); 7.04 (d br,2H); 4.75 (dt,1H); 1.58-1.42 (m,2H); 0.63 (t br,3H).
26	計算値 C,72.45; H,4.62; N,6.76 実測値 C,72.19; H,4.66; N,6.69	3320; 1745; 1650; 1595	414 (M+); 355; 250; 222	9.70 (d,1H); 8.21 (d,1H); 8.16 (d,1H); 8.07 (dd,1H); 7.90 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.72 (dd,1H); 7.64-7.55 (m,1H); 7.51 (dd,1H); 7.45-7.34 (m,4H); 5.80 (d,1H); 3.75 (s,3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
27	計算値 C,69.03; H,4.62; N,6.44 実測値 C,68.97; H,4.63; N,6.43	3250; 1650; 1585; 1550	434 (M+); 405; 232; 204	9.50 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.15 (d,1H); 8.10 (s,1H); 8.00 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.72 (d,1H); 7.66 (d,1H); 7.64-7.52 (m,4H); 7.46 (dd,1H); 4.11 (dt,1H); 1.83 (dq,2H); 0.98 (t,3H).
28	計算値 C,78.24; H,5.47; N,7.60 実測値 C,78.49; H,5.58; N,7.41	3260; 1645; 1590; 1550	368 (M+); 337; 232; 204	9.22 (d,1H); 8.33 (d,2H); 8.18 (s,1H); 8.13 (d,2H); 7.81 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.37 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.21 (dt,1H); 5.05 (t,1H); 3.71 (dd,2H).
29	計算値 C,81.93; H,6.05; N,7.64 実測値 C,81.79; H,6.06; N,7.62	3260; 1650; 1595; 1550	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
30	計算値 C,76.08; H,5.40; N,6.83 実測値 C,75.88; H,5.37; N,7.08	3260; 1755; 1735; 1640; 1580; 1530	410 (M+); 351; 261; 246; 217	9.70 (d,1H); 8.02 (d,1H); 7.76 (dd,1H); 7.70-7.47 (m,9H); 7.47-7.34 (m,3H); 6.82 (d,1H); 3.75 (s,3H); 2.32 (s br,3H).
31	計算値 C,82.08; H,6.36; N,7.36 実測値 C,81.82; H,6.34; N,7.33	3220; 1630; 1550	380 (M+); 351; 246; 217	(353 K): 9.00 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.37 (dd,1H); 7.60-7.48 (m,7H); 7.45 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 2.28 (s,3H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.00 (t,3H).
32	計算値 C,69.69; H,4.45; N,6.50 実測値 C,69.58; H,4.49; N,6.49	3270; 1750; 1670; 1595; 1520	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.78 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.24 (d,1H); 8.19 (d,1H); 8.16 (s,1H); 7.73 (dd,1H); 7.61-7.49 (m,5H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.79 (s,3H).
33	計算値 C,76.49; H,5.40; N,6.82 実測値 C,76.74; H,5.40; N,6.88	3240; 1750; 1665; 1590; 1510; 1500	410 (M+); 351; 246; 218	9.70 (d,1H); 8.26 (d,2H); 8.08 (s,1H); 8.03 (d,1H); 7.96 (s,1H); 7.68 (dd,1H); 7.60-7.50 (m,5H); 7.48-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.79 (s,3H); 2.50 (s,3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
34	計算値 C,78.51; H,5.79; N,7.32, 実測値 C,78.78; H,5.78; N,7.23	3220; 1740; 1695; 1535	382 (M+); 337; 232; 204	9.35 (d,1H); 8.32 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.11 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.84 (dd,1H); 7.64 (dd,1H); 7.61-7.54 (m,3H); 7.50 (d,2H); 7.40 (dd,2H); 7.30 (dd,1H); 5.41 (dt,1H); 3.73-3.60 (m,2H); 3.36 (s,3H).
35	計算値 C,69.69; H,4.45; N,6.50 実測値 C,70.27; H,4.46; N,6.45	3240; 1750; 1670; 1590; 1550; 1500	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.80 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.27 (d,1H); 8.21 (s,1H); 8.16 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.61-7.51 (m,5H); 7.48-7.38 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.75 (s,3H).
36	計算値 C,76.40; H,5.70; N,6.60 実測値 C,76.44; H,5.72; N,6.62	3240; 1760; 1640; 1540	425 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 9.52 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.89 (s br,1H); 7.74 (dd,1H); 7.60 (dd,1H); 7.54-7.48 (m,7H); 7.44-7.33 (m,3H); 4.88 (d,1H); 3.78 (s,3H); 2.91-2.68 (m,2H); 0.91 (t,3H).
37	計算値 C,82.08; H,6.36; N,7.36 実測値 C,82.21; H,6.39; N,7.34	3300; 1635; 1590; 1545	380 (M+); 337; 232; 204	9.28 (d,1H); 8.14 (d,1H); 8.07 (s,1H); 8.01 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.15 (dt,1H); 1.94-1.69 (m,2H); 1.54-1.29 (m,2H); 0.95 (t,3H).
38	計算値 C,82.20; H,6.64; N,7.10 実測値 C,82.34; H,6.64; N,7.07	3240; 1640; 1550	395 (MH+); Cl; ガス 試薬メタン; P 5000 mTorr; 供給源 150 °C	(353 K): 8.91 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.71 (dd,1H); 7.68-7.48 (m,7H); 7.45 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 2.78-2.62 (m,2H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.00 (t,3H); 0.90 (t br,3H).
39	計算値 C,77.48; H,4.93; N,8.21 実測値 C,77.25; H,4.99; N,8.07	3330; 1790; 1720; 1665; 1530	511 (M+); 482; 377; 349; 321	(353 K): 8.90 (d,1H); 8.20 (d,1H); 7.94 (dd,1H); 7.88-6.90 (m,5H); 7.74 (d,1H); 7.69 (dd,1H); 7.48-7.42 (m,2H); 7.36-7.31 (m,3H); 7.25-7.20 (m,2H); 7.18-7.10 (m,2H); 4.85 (dt,1H); 1.73 (ddq,1H); 0.82 (t,3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
40	計算値 C, 82.32; H, 6.91; N, 6.86 実測値 C, 82.02; H, 6.95; N, 6.90	3250; 1635; 1550	408 (M+); 379, 289, 274; 246	(373 K): 8.72 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.55-7.42 (m, 9H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.15 (dt, 1H); 2.66 (dd, 2H); 1.94 (ddq, 2H); 1.33 (m, 2H); 1.01 (t, 3H); 0.56 (t, 3H).
41	計算値 C, 58.02; H, 4.12; N, 5.20; Br, 29.69 実測値 C, 58.14; H, 4.18; N, 5.22; Br, 29.44	3250; 1650; 1540	537/539/541 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 8.95 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.45 (dd, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.30 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 2.92 (s, 3H); 2.30 (s, 3H); 1.88 (ddq, 2H); 1.01 (t, 3H).
42	計算値 C, 67.98; H, 5.04; N, 6.10; Br, 17.39 実測値 C, 68.04; H, 5.02; N, 6.05; Br, 17.26	3260; 1640; 1540	459/461 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 8.94 (d br, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.60-7.49 (m, 4H); 7.45 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.30 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.89 (ddq, 2H); 1.01 (t, 3H).
43	計算値 C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57 実測値 C, 73.41; H, 5.39; N, 6.61	3200; 1750; 1665; 1620; 1520	426 (M+); 367; 262; 234	9.70 (d, 1H); 8.24 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.58-7.35 (m, 9H); 5.80 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.74 (s, 3H).
44	計算値 C, 74.30; H, 4.62; N, 6.42 実測値 C, 74.28; H, 4.61; N, 6.41	3200; 1750; 1660; 1590; 1550; 1525; 1500	436 (M+); 337; 272; 244	9.80 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.47-7.31 (m, 5H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H).
45	計算値 C, 84.08; H, 5.65; N, 6.54 実測値 C, 84.13; H, 5.65; N, 6.51	3320; 1635; 1590; 1530	337 (M-C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup> ; 232; 204; 91	9.32 (ABXY, 1H); 8.22 (d, 2H); 8.09 (d, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.64-7.52 (m, 6H); 7.50-7.28 (m, 9H); 5.53 (ABXY, 1H); 3.20 (ABXY, 1H); 3.16 (ABXY, 1H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
46	計算値 C,70.91; H,4.22; N,6.89; F,14.02 実測値 C,70.86; H,4.17; N,6.92; F,13.88	3300; 1655; 1590; 1540; 1500	406 (M+); 386; 232; 204	10.15 (d,1H); 8.30 (dd,2H); 8.18 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.98 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.75-7.42 (m,9H); 6.21 (m,1H).
47	計算値 C,78.74; H,6.10; N,7.06 実測値 C,78.72; H,6.10; N,7.01	3250; 1635; 1550; 1500	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d,1H); 8.07 (d,1H); 7.97 (dd,2H); 7.76-7.70 (m,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 3.52 (s,3H); 1.82 (dq,2H); 1.00 (t,3H).
48	計算値 C,82.18; H,6.64; N,7.10 実測値 C,81.93; H,6.64; N,7.05	3250; 1630; 1540; 1500	394 (M+); 365; 275; 260	(353 K); 8.90 (d br,1H); 8.00 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.56- 7.42 (m,9H); 7.38 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.13 (dt,1H); 2.72 (m,2H); 1.90 (ddq,2H); 1.00 (t,3H); 0.90 (t br,3H).
49	計算値 C,74.90; H,5.28; N,6.99; 実測値 C,74.67; H,5.33; N,7.03;	3270; 1645; 1590; 1550; 1495; 770	400 (M+); 371; 232; 204	9.20 (d,1H); 8.32 (d,2H); 8.08 (dd,2H); 8.06 (s,1H); 7.82 (t,1H); 7.65-7.40 (m,8H); 5.00 (dt,1H); 1.93-1.73 (m,2H); 0.98 (t,3H).
50	計算値 C,76.08; H,5.40; N,6.82 実測値 C,76.16; H,5.42; N,6.84	1750; 1640; 1595; 1550	411 (MH+); 232; 204*	8.32 (d,2H); 8.16 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.88 (dd,1H); 7.71 (dd,1H); 7.60-7.42 (m,9H); 3.86 (s,3H); 2.56 (s,3H).
51	計算値 C,68.64; H,4.51; N,6.96 実測値 C,68.52; H,4.53; N,6.94	3290; 1740; 1640; 1590; 1530	402 (M+); 343; 238; 210	9.72 (d,1H); 8.47 (dd,1H); 8.15 (d,1H); 8.07 (d,1H); 8.05 (s,1H); 7.96 (dd,1H); 7.81 (dd,1H); 7.71 (dd,1H); 7.62 (dd,1H); 7.53 (d,2H); 7.46-7.36 (m,3H); 5.78 (d,1H); 3.78 (s,3H).
52	計算値 C,76.76; H,5.25; N,6.63 実測値 C,76.39; H,5.25; N,6.55	3250; 1750; 1660; 1590; 1520	422 (M+); 258; 230	9.70 (d,1H); 8.45 (dd,1H); 8.18 (d,1H); 7.80-7.38 (m,11H); 5.83 (d,1H); 3.79 (s,3H); 3.20-2.80 (s br,4H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
53	計算値 C, 71.68; H, 4.97; N, 10.90 実測値 C, 71.39; H, 4.99; N, 10.81	3410; 3250; 1740; 1678; 1600*	385 (M+); 221; 193	11.68 (s br, 1H); 9.71 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.58-7.35 (m, 6H); 7.00 (s br, 2H); 6.22 (s br, 1H); 5.75 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).
54	計算値 C, 65.50; H, 4.25; N, 10.42 実測値 C, 65.48; H, 4.22; N, 10.38	3300; 1755; 1645; 1585; 1530	344 (M-COOCH <sub>3</sub> )+; 239; 211	9.82 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.19 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H).
55	計算値 C, 82.39; H, 5.53; N, 7.69 実測値 C, 82.31; H, 5.52; N, 7.65	3240; 1640; 1590; 1545	365 (MH)+*	9.20 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.62-7.46 (m, 4H); 7.32-7.23 (m, 3H); 5.69 (dt, 1H); 3.08-2.85 (m, 2H); 2.64-2.52 (m, 1H); 2.10-1.96 (m, 1H).
56	計算値 C, 82.20; H, 6.64; N, 7.10 実測値 C, 82.29; H, 6.66; N, 7.05	3270; 1640; 1590; 1540	394 (M+); 337; 232; 204	9.12 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.13 (dt, 1H); 1.96-1.71 (m, 2H); 1.48-1.27 (m, 4H); 0.9 (t, 3H).
57	計算値 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82 実測値 C, 75.92; H, 5.44; N, 6.77	3300; 1752; 1642; 1590; 1530	410 (M+); 351; 246; 218; 203	9.74 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.47-7.36 (m, 5H); 5.8 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.40 (s, 3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
58	計算値 C, 82.53; H, 7.39; N, 6.42 実測値 C, 82.59; H, 7.45; N, 6.39	3260; 1650; 1590; 1550; 1540	337 (M-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> ) <sup>+</sup> ; 249; 232; 204	9.28 (d, 1H); 8.29 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 1.98-1.71 (m, 2H); 1.30-1.20 (m, 10H); 0.86 (t br, 3H).
59	計算値 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82 実測値 C, 76.21; H, 5.40; N, 6.79	3400-3100; 1742; 1665; 1590; 1530	410 (M+); 261; 218	9.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.50 (dd, 2H); 7.45-7.33 (m, 5H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.42 (s, 3H).
60	計算値 C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57 実測値 C, 72.89; H, 5.20; N, 6.48	3300; 1750; 1645; 1590; 1520	426 (M+); 367; 262; 234; 219; 191	9.72 (d, 1H); 8.25 (d, 2H); 8.17 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.12 (d, 2H); 5.80 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.75 (s, 3H).
61	計算値 C, 82.62; H, 6.16; N, 7.14 実測値 C, 82.76; H, 6.18; N, 7.19	3230; 1640; 1590; 1550 *	392 (M+); 249; 232; 204	9.00 (s, 1H); 8.32 (dd, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 6H); 7.39 (dd, 2H); 7.26 (dd, 1H); 2.61-2.50 (m, 2H); 2.10-2.00 (m, 2H); 2.00-1.75 (m, 4H).
62	計算値 C, 72.80; H, 4.89; N, 6.79 実測値 C, 72.86; H, 4.91; N, 6.75	3500-3100; 1750; 1670; 1640; 1590	412 (M+); 353; 248; 220	9.90 (s, 1H); 9.70 (d, 1H); 8.14 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.53 (dd, 2H); 7.46-7.35 (m, 3H); 6.94 (d, 2H); 5.80 (d, 3H); 3.75 (s, 3H).
63	計算値 C, 70.90; H, 4.58; N, 6.36 実測値 C, 70.73; H, 4.59; N, 6.35	3350; 1735; 1655; 1590	440 (M+); 381; 276; 248	9.70 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.10 (d, 2H); 6.13 (s, 2H); 5.73 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
64	計算値 C,81.94; H,6.05; N,7.64 実測値 C,82.02; H,6.07; N,7.60	3220; 1640; 1590; 1545	366 (M+); 351; 248; 232; 204	9.01 (s br, 1H); 8.34 (dd, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.66-7.52 (m, 6H); 7.39 (dd, 2H); 7.25 (dd, 1H).
65	計算値 C,82.07; H,6.36; N,7.36 実測値 C,82.15; H,6.36; N,7.41	3320; 1640; 1590; 1530	380 (M+); 351; 232; 204	9.20 (d, 1H); 8.29 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.50 (m, 4H); 7.34 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 5.00 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.93-1.73 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
66	計算値 C,71.68; H,4.97; N,10.90 実測値 C,70.42; H,4.99; N,10.56	3360; 3240; 1750; 1630; 1600; 1560	385 (M+); 326; 221; 193	11.20 (s br, 1H); 9.65 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.55-7.34 (m, 6H); 6.87 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 6.77 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).
67	計算値 C,64.53; H,3.90; N,6.02; Cl,15.24 実測値 C,64.59; H,3.95; N,5.94; Cl,15.03	3200; 1755; 1635; 1590; 1535	464 (M+); 405; 300; 272; 237	9.70 (d, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.17 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.78 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).
68		3300; 1635; 1590; 1530; 1495; 770	338; 337; 255; 233; 232; 204	9.18 (d br, 1H); 8.35 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 4H); 7.44 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.08 (dt br, 1H); 2.89 (d, 2H); 1.60 (s br, 2H).
69	計算値 C,78.71; H,6.08; N,11.01 実測値 C,78.45; H,6.10; N,10.96	3490; 3380; 3260; 1630; 1600	381 (M+); 352; 247; 219; 218	9.20 (d, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.59-7.26 (m, 1H); 5.08 (dt, 1H); 4.80 (s br, 2H); 2.81 (dq, 2H); 0.95 (t, 3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
70	計算値 C,74.90; H,5.28; N,6.99; Cl,8.84 実測値 C,74.88; H,5.25; N,6.98; Cl,8.92	3230; 1640; 1550	400 (M+); 371; 266; 238; 203	9.37 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.85 (dd,1H); 7.75-7.35 (m,12H); 5.07 (dt,1H); 1.80 (dq,2H); 0.98 (t,3H).
71	計算値 C,67.42; H,4.75; N,6.29; Br,17.94 実測値 C,67.57; H,4.80; N,6.31; Br,18.00	3240; 1640; 1545	444/446 (M+); 415/417; 310/312; 203	9.35 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.85 (dd br,1H); 7.70-7.30 (m,12H); 5.05 (dt,1H); 1.81 (dq,2H); 0.99 (t,3H).
72	計算値 C,82.07; H,6.36; N,7.36 実測値 C,82.00; H,6.36; N,7.33	3240; 1630; 1590; 1545	381 (MH)+; TSP, 精製液として酢酸7%エタノール(50mM) /7%トリプル 60:40 ; 供給源 250 °C	9.24 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.01 (s,1H); 7.96 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.47-7.36 (m,4H); 7.29 (dd,1H); 4.90 (dd,1H); 2.19-2.02 (m,1H); 1.08 (d,3H); 0.80 (d,3H).
73	計算値 C,81.94; H,6.05; N,7.64 実測値 C,79.33; H,5.82; N,7.34	3320; 1635; 1590; 1535	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
74	計算値 C,81.94; H,6.05; N,7.64 実測値 C,82.08; H,6.09; N,7.59	3280; 1637; 1590; 1540	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
75	計算値 C,72.45; H,4.62; N,6.76 実測値 C,72.28; H,4.59; N,6.79	3280; 1740; 1650; 1630; 1550	414 (M+); 355; 250; 222	9.75 (d,1H); 8.28 (dd,2H); 8.21 (dd,1H); 8.2 (s,1H); 7.95 (dd,1H); 7.77 (ddd,1H); 7.61-7.50 (m,5H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.74 (s,3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
76	計算値 C,74.60; H,6.51; N,6.96 実測値 C,74.32; H,6.50; N,6.90	1740; 1665; 1595; 1535	402 (M+); 238; 210	9.61 (d,1H); 8.11 (d,1H); 7.99 (d,1H); 7.75 (dd,1H); 7.59 (dd,1H); 7.50 (d,2H); 7.47-7.35 (m,4H); 5.74 (d,1H); 3.72 (s,3H); 2.90 (t,1H); 2.00-1.20 (m,10H).
77	計算値 C,69.69; H,4.45; N,6.50 実測値 C,69.81; H,4.45; N,6.54	3290; 1745; 1660; 1640; 1585; 1530	431 (MH) <sup>+</sup> •	9.71 (d,1H); 8.37 (s,1H); 8.30-8.15 (m,3H); 7.85 (dd,1H); 7.69 (dd,1H); 7.63-7.38 (m,8H); 5.79 (d,1H); 3.74 (s,3H).
78	計算値 C,69.69; H,4.44; N,6.50 実測値 C,69.90; H,4.42; N,6.57	3290; 1745; 1660; 1600; 1520	431(MH) <sup>+</sup> ; TSP, 溶媒として酢酸T/ニコラム(0.1M) /7-トリニル 60:40; 供給源 250 °C	9.70 (d,1H); 8.24 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.87 (dd,1H); 7.77 (s,1H); 7.76-7.62 (m,3H); 7.58-7.48 (m,4H); 7.44-7.34 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.72 (s,3H).
79	計算値 C,78.51; H,5.80; N,7.32 実測値 C,78.55; H,5.82; N,7.26	3310; 3110; 1645; 1575; 1535	382 (M+); 353; 264; 247; 219	9.80 (s,1H); 9.11 (d,1H); 8.00-7.94 (m,3H); 7.61-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.06 (dt,1H); 1.82 (ddq,2H); 0.97 (t,3H).
80	計算値 C,71.36; H,4.88; N,6.16 実測値 C,71.39; H,4.88; N,6.17	3320; 1760; 1735; 1650; 1530	455 (MH) <sup>+</sup> •	9.74 (d,1H); 8.24 (dd,2H); 8.17 (s,1H); 8.08 (dd,1H); 7.70-7.50 (m,7H); 7.46-7.35 (m,3H); 5.75 (d,1H); 3.75 (s,3H).
81	計算値 C,72.80; H,4.89; N,6.79 実測値 C,73.24; H,5.00; N,6.42	3360; 3300; 1745; 1650; 1600; 1560;	413 (MH) <sup>+</sup> •	9.69 (d,1H); 9.68 (s,1H); 8.49 (d,2H); 8.12 (s,1H); 7.64-7.35 (m,10H); 7.18 (d,1H); 5.79 (d,1H); 3.77 (s,3H).
82	計算値 C,64.53; H,3.90; N,6.02 実測値 C,64.71; H,3.96; N,6.00	3240; 1740; 1645; 1595; 1550	464 (M+); 405; 300; 272; 237	10.68 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.88 (dd,1H); 7.82 (d,1H); 7.78 (s,1H); 7.74 (dd,1H); 7.74 (d,1H); 7.62 (dd,1H); 7.51 (d,2H); 7.44-7.33 (m,3H); 6.78 (d,1H); 3.74 (s,3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
83	計算値 C, 66.89; H, 4.72; N, 6.24; Cl, 7.90 実測値 C, 66.53; H, 4.74; N, 6.10; Cl, 7.48	3180; 1750; 1660; 1645; 1610; 1535; 1510	412 (M+); 353; 232; 204	9.62 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.61-7.51 (m, 3H); 7.30 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 5.61 (d, 1H); 3.71 (s, 3H).
84	計算値 C, 84.03; H, 5.35; N, 6.76 実測値 C, 83.27; H, 5.64; N, 7.05	3210; 1640; 1590; 1525	414 (M+); 337; 232; 204	9.79 (d, 1H); 8.30 (dd, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.63-7.26 (m, 14H); 6.52 (d, 1H).
85	計算値 C, 78.51; H, 5.80; N, 7.33 実測値 C, 78.49; H, 5.84; N, 7.26	3370; 1625; 1525	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s, 1H); 9.11 (d, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.61-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 1.82 (ddq, 2H); 0.97 (t, 3H).
86	計算値 C, 78.51; H, 5.80; N, 7.33 実測値 C, 78.55; H, 5.84; N, 7.30	3270; 1650; 1630; 1570; 1535	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s, 1H); 9.11 (d, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.61-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 1.82 (ddq, 2H); 0.97 (t, 3H).
87	計算値 C, 72.80; H, 4.89; N, 6.79 実測値 C, 72.12; H, 4.88; N, 6.63	3360; 1735; 1625; 1530	412 (M+); 353; 248; 219	9.85 (s, 1H); 9.63 (d br, 1H); 7.97 (m, 3H); 7.89 (d br, 1H); 7.62-7.34 (m, 10H); 5.75 (d, 1H); 3.76 (s, 3H).
88	計算値 C, 78.96; H, 6.37; N, 10.62 実測値 C, 78.63; H, 6.39; N, 10.65	3320; 1640; 1590; 1525; 770	395 (M+); 232; 204	9.15 (d, 1H); 9.30 (d, 2H); 9.18 (dd, 2H); 8.06 (s, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.70-7.20 (m, 9H); 5.30 (dt, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.70 (s, 6H).
89	計算値 C, 76.26; H, 5.66; N, 10.26 実測値 C, 75.74; H, 5.66; N, 10.06	3280; 1660; 1635; 1590	409 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.26 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.59-7.49 (m, 5H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.15 (d, 1H); 3.00 (s, 3H); 2.90 (s, 3H).

実施例	元素分析	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; 供給源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
90	計算値 C,75.57; H,5.02; N,11.02 実測値 C,75.23; H,5.12; N,10.88	3360; 3270; 1680; 1650; 1600	381 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.16 (s,1H); 8.15 (d,1H); 8.12 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.78 (s br,1H); 7.64-7.50 (m,6H); 7.41-7.30 (m,3H); 7.23 (s br,1H); 5.71 (d,1H).
91	計算値 C,77.22; H,5.79; N,9.65 実測値 C,76.91; H,5.87; N,9.56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP, 高圧として蒸留7プロピオン(0.1M) /7プロピオン 60:40; 供給源 250°C	9.48 (d,1H); 8.27 (d,2H); 8.23 (d,1H); 8.12 (d,1H); 8.06 (s,1H); 8.02 (dd,1H); 7.63 (dd,1H); 7.60-7.50 (m,5H); 7.45-7.33 (m,3H); 5.92 (d,1H); 3.82-3.71 (m,1H); 3.53-3.26 (m,2H); 3.16-3.08 (m,1H); 1.98-1.68 (m,4H).
92	計算値 C,68.82; H,4.57; N,6.69; Cl,8.46 実測値 C,68.42; H,4.60; N,6.56; Cl,8.22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+); 337; 204	9.64 (d,1H); 8.28 (d,2H); 8.22 (d,1H); 8.16 (d,1H); 8.13 (s,1H); 7.84 (dd,1H); 7.66 (dd,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46-7.34 (m,3H); 5.70 (d,1H).

\*油マル; •FAB POS、チオグリセロールトリックス、Xeガス、8 KeV、供給源 5 0 °C

### 実施例 93

(R,S) - N - [ (メトキシカルボニル)ベンジル ] - 2 - (p - クロロフェニル)キノリン - 4 - カルボキサミド

窒素雰囲気下、乾燥THF50ml中に、2 - (p - クロロフェニル)キノリン - 4 - カルボン酸2g (7.0ミリモル) および N - メチルモルホリン1.7ml (15.4ミリモル) を溶解した。その溶液を - 20 に冷却し、クロロギ酸イソブチル0.91ml (7.0ミリモル) を添加した。20

10

20

30

40

50

分後に、乾燥THF30mlに溶解したメチル (R,S) フェニルグリシド酸塩酸塩2.12g (10.5ミリモル) およびN - メチルモルホリン1.3ml (11.9ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温にて一晚撹拌した。

H<sub>2</sub>O5mlを添加し、その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣をEt<sub>2</sub>Oに溶解し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液で洗浄し、分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。残渣油を230 - 400メッシュのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/イソプロピルエーテル7:3の混合液で溶出して粗製生成物0.9gを得、これをiPrO<sub>2</sub>/トルエンから3回再結晶させて標題化合物0.5gを得た。

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

融点 = 170 - 172

分子量 = 430.90

元素分析：計算値C, 69.72; H, 4.45; N, 6.50;

実測値C, 69.82; H, 4.47; N, 6.48

I.R. (KBr) : 3280; 1740; 1670; 1635; 1590; 1530cm<sup>-1</sup>

300MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.71 (d, 1H) ; 8.32 (d, 2H) ; 8.21 (d, 1H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.13 (s, 1H) ; 7.85 (dd, 1H) ; 7.67 (dd, 1H) ; 7.63 (d, 2H) ; 7.53 (dd, 2H) ; 7.46 - 7.38 (m, 3H) ; 5.79 (d, 1H) ; 3.74 (s, 2H)

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200 μ A) : 430 (M + .) ; 371; 266; 238; 203

実施例94

(R) - N - [ - (メトキシカルボニル) - 4 - メトキシベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥アセトン30mlおよび乾燥DMF2mlに(R) - N - [ - (メトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド(実施例83の化合物) 0.62g (1.5ミリモル) を溶解し; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.14g (0.75ミリモル) を添加して、その反応混合物を30分間撹拌した。ヨウ化メチル0.093ml (1.5ミリモル) を室温にて添加し、その反応混合物を40 °Cにて4時間加熱した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.104g (0.75ミリモル) およびヨウ化メチル0.093ml (1.5ミリモル) を再度添加し、その反応混合物をさらに6時間還流した。その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、EtOAcに溶解し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した有機層を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣をEt<sub>2</sub>Oから再結晶化して、標題化合物0.45gを得た。

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

融点 = 160 - 162

分子量 = 426.48

元素分析：計算値C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57

実測値C, 73.01; H, 5.20; N, 6.48

I.R. (KBr) : 3210; 1750; 1635; 1625; 1590; 1530; 1515cm<sup>-1</sup>

300MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.65 (d, 1H) ; 8.28 (d, 2H) ; 8.21 (d, 1H) ; 8.14 (d, 1H) ; 8.10 (s, 1H) ; 7.84 (dd, 1H) ; 7.67 (dd, 1H) ; 7.61 - 7.49 (m, 3H) ; 7.44 (d, 2H) ; 6.98 (d, 2H) ; 4.70 (d, 1H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.76 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200 μ A) : 426 (M + .) ; 367; 232; 204

実施例95

(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル) - - (メチル) ベンジル ] - N - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

窒素雰囲気下、乾燥DMF10ml中に、(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニル) ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド0.50g (1.3ミリモル) を溶解した。その溶液を0 °Cに冷却し、NaH (60%) 0.052g (1.3ミリモル) を添加し; 0 °Cにて20分後に、温度を室温まで上昇させ、MeI 0.09ml (1.4ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温にて一晚撹拌し、ついで、さらにNaH (60%) 0.052g (1.3ミリモル) およびMeI 0.1ml (1.6ミリモル) を添加することによってその工程を繰り返した。

室温にて6時間後に、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液10mlを添加し、その反応混合物を真空下にて蒸発

10

20

30

40

50

乾固させた。その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中に溶解し、水で洗浄し；有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥して蒸発乾固させた。

残渣油を230 - 400メッシュのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有するヘキサン/酢酸エチル3:2混合液で溶出して粗製生成物0.18gを得、これを $\text{Et}_2\text{O}$ に溶解し、 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ で処理して標題化合物0.15gを得た。

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ として

分子量 = 460.96

I.R. (KBr) : 1745; 1640; 1610 $\text{cm}^{-1}$

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200 $\mu\text{A}$ ) : 424 (M + .) ; 365; 232; 204

実施例96

(R,S) - N - [ - (メチルカルボニル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、塩化オキサリル0.27ml (3.1ミリモル) を乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2.3mlに溶解した。

その溶液を - 55 に冷却し、温度を - 50 未満に維持しつつ、乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.7mlに溶解したDMSO 0.22ml (3.1ミリモル) を滴下した。その反応物を - 55 にて7分間攪拌し、ついで、温度を - 50 ~ - 55 に維持しつつ、乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  25mlに溶解した(R,S) - N - [ - (1 - ヒドロキシエチル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例17の化合物) 0.97g (2.5ミリモル) を添加した。

- 55 にて30分後に、- 40 を超えることなく、TEA 1.9ml (13.6ミリモル) を添加し、ついでその反応混合物を放置して室温とし、さらに15分間攪拌した。

その反応物を $\text{H}_2\text{O}$  5mlでクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出し；有機層を $\text{H}_2\text{O}$ 、20%クエン酸、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液およびブラインで洗浄し、有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

残渣油を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有するヘキサン/酢酸エチル70:30の混合液で溶出して粗製生成物0.64gを得、これを $i\text{-Pr}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$  2:1でトリチュレートし、濾過し、洗浄し、乾燥して標題化合物0.5gを得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

融点 = 160 - 161

分子量 = 380.45

元素分析：計算値C, 78.93; H, 5.30; N, 7.36;

実測値C, 79.01; H, 5.31; N, 7.27

I.R. (KBr) : 3400; 3265; 1725; 1660; 1640; 1592 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.60 (d, 1H) ; 8.29 (d, 2H) ; 8.17 (d, 1H) ; 8.14 (d, 1H) ; 8.12 (s, 1H) ; 7.82 (dd, 1H) ; 7.65 (dd, 1H) ; 7.61 - 7.51 (m, 5H) ; 7.48 - 7.36 (m, 3H) ; 2.19 (s, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200 $\mu\text{A}$ ) : 380 (M + .) ; 337; 232; 204

実施例97

(R,S) - N - [ - (2 - ヒドロキシエチル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、(R,S) - N - [ - (メトキシカルボニルメチル)ベンジル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例15の化合物) 0.7g (1.7ミリモル) を $t\text{-BuOH}$  50mlおよび $\text{MeOH}$  2ml中に溶解した。 $\text{NaBH}_4$  60mg (1.6ミリモル) を沸騰溶液に15分で添加した。その反応混合物を6時間還流し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和溶液5mlでクエンチし、ついで真空下にて蒸発乾固させた。その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、ブラインで洗浄し；有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥して蒸発乾固させた。

その粗製生成物を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有する $\text{Et}_2\text{O}$ で溶出し、ついで $i\text{-PrOH}$ から結晶化させて標題化合物0.19gを得た。

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{22}N_2O_2$ として

融点 = 167 - 169

分子量 = 382.47

元素分析：計算値C, 78.52; H, 5.80; N, 7.32;

実測値C, 78.49; H, 5.79; N, 7.29

I.R. (KBr) : 3360; 1650; 1592  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.30 (d, 1H) ; 8.31 (d, 2H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.10 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 7.81 (dd, 1H) ; 7.64 - 7.51 (m, 4H) ; 7.46 (d, 2H) ; 7.39 (dd, 2H) ; 7.29 (dd, 1H) ; 5.30 (dt, 1H) ; 4.61 (t, 1H) ; 3.61 - 3.41 (m, 2H) ; 2.11 - 1.86 (m, 2H)

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200  $\mu A$ ) : 382 (M + .) ; 337; 232; 204

10

実施例 98

(S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ( 2 - ジメチルアミノエトキシ ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

(S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド ( 実施例 85 の化合物 ) 0.62g ( 1.6 ミリモル ) を乾燥 DMF 30ml に溶解した。塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩 0.58g ( 4.0 ミリモル ) および  $K_2CO_3$  0.56g ( 4.0 ミリモル ) を添加し、その反応混合物を 20 時間還流した。 $K_2CO_3$  を濾別し、その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、AcOEt に溶解し、 $H_2O$  および 20% クエン酸で洗浄した。その水性層を 2N NaOH でアルカリ性とし、EtOAc で抽出し；有機層をブラインで洗浄し、分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

20

その残渣を 230 - 400 メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.4% 濃  $NH_4OH$  を含有する  $CH_2Cl_2$  / MeOH 98:2 で、ついで 0.6% 濃  $NH_4OH$  を含有する  $CH_2Cl_2$  / MeOH 86:10 で溶出して粗製生成物 85mg を得、これを EtOAc に溶解し、HCl / Et $_2O$  で処理して標題化合物 75mg を得た。

$C_{29}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$  として

融点 = 70 ( 分解 )

分子量 = 490.05

I.R. ( ヌジヨール ) : 3600; 3100; 1650; 1550  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 10.28 ( s br, 1H ) ; 9.50 ( d, 1H ) ; 8.10 ( d, 1H ) ; 7.96 ( dd, 2H ) ; 7.78 ( m, 1H ) ; 7.67 - 7.61 ( m, 2H ) ; 7.61 - 7.51 ( m, 3H ) ; 7.49 - 7.39 ( m, 4H ) ; 7.33 ( d, 1H ) ; 5.08 ( dt, 1H ) ; 3.90 ( t, 2H ) ; 2.96 ( dt, 2H ) ; 2.49 ( s, 6H ) ; 1.85 ( m, 2H ) ; 0.97 ( t, 3H )

30

MS ( FAB POS, チオグリセリンマトリックス, Xe ガス, 8keV, 供給源 50 ) : 454 ( MH + )

実施例 99

(S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - アセチルアミノ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

(S) - N - [ - ( エチルベンジル ) - 3 - アミノ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド ( 実施例 69 の化合物 ) 0.40g ( 1.05 ミリモル ) を、無水酢酸 25ml 中、70 にて 1 時間、ついで 100 にて 3 時間加熱した。

ついで、その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を EtOAc に溶解し；その溶液を水、飽和  $NaHCO_3$  溶液、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥して真空下にて蒸発乾固させた。

40

その粗製生成物 ( 0.39g ) をシリカゲル・フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン / EtOAc / 濃  $NH_4OH$ 、各々、70:30:0.5 の混合液で溶出して、純粋化合物 0.2g を得、これをアセトンから再結晶化させて標題化合物 0.14g を得た。

$C_{27}H_{25}N_3O_2$  として

融点 = 268 - 269

分子量 = 423.52

元素分析：計算値C, 76.57; H, 5.95; N, 9.92;

実測値C, 76.38; H, 5.98; N, 9.90

50

I.R. (KBr) : 3230; 1670; 1640; 1555; 1525  $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.65 (s, 1H) ; 9.05 (d, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 7.70 - 7.50 (m, 4H) ; 7.45 - 7.20 (m, 8H) ; 5.08 (dt, 1H) ; 1.85 (m, 2H) ; 1.60 (s, 3H) ; 0.97 (t, 3H)

MS (EI; 供給源200 ; 70eV; 200  $\mu\text{A}$ ) : 423 (M + .) ; 381; 334; 289; 261; 247; 218

#### 実施例100

(-) - (S) - N - (- エチルベンジル) - 3 - (3 - ジメチルアミノプロキシ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

(-) - (S) - N - (- エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例85の化合物) 1.2g (3.1ミリモル) を乾燥THF15mlに溶解した。Et<sub>2</sub>O 10mlに溶解した塩化3 - ジメチルアミノプロピル1.0g (8.2ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.3g (9.4ミリモル) およびKI 0.16gを添加し、その反応混合物を室温にて30分間攪拌し、ついで2時間還流した。さらに、各時点でEt<sub>2</sub>O 10mlに溶解した0.77g (6.3ミリモル)、1.0g (8.2ミリモル)、0.6g (4.9ミリモル) およびさらなる0.6g (4.9ミリモル) の塩化3 - ジメチルアミノプロピルおよび幾分かのKIを12時間毎に添加し、その反応物を還流した。

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を濾別し、その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、EtOAcに溶解し、H<sub>2</sub>Oおよび20%クエン酸で洗浄した。その水性層を2N NaOHでアルカリ性とし、EtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

その残渣を230 - 400メッシュシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃NH<sub>4</sub>OHを含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5で溶出して粗製生成物0.9gを得、これをEtOAcに溶解し、HCl/Et<sub>2</sub>Oで処理して標題化合物0.62gを得た。

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HClとして

融点 = 108 (分解)

分子量 = 504.08

[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 16.0 (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr) : 3400; 3080; 1655; 1545  $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 10.55 (s br, 1H) ; 9.35 (d, 1H) ; 8.09 (d, 1H) ; 7.92 (dd, 2H) ; 7.76 (ddd, 1H) ; 7.65 - 7.51 (m, 5H) ; 7.48 - 7.40 (m, 4H) ; 7.31 (dd, 1H) ; 5.10 (dt, 1H) ; 3.72 - 3.62 (m, 2H) ; 2.75 - 2.60 (m, 2H) ; 2.58 (d, 3H) ; 2.56 (d, 3H) ; 1.90 - 1.67 (m, 4H) ; 1.00 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 467 (M + .) ; 466; 395; 58

#### 実施例101

(-) - (S) - N - (- エチルベンジル) - 3 - [ 2 - (1 - フタロイル) エトキシ ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

(-) - (S) - N - (- エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例85の化合物) 1.9g (5.0ミリモル) を乾燥THF20mlに溶解した。THF15mlに溶解した臭化2 - フタルイミドエチル3.8g (14.9ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.0g (14.5ミリモル) およびKI 0.25gを添加し、その反応混合物を室温にて2.5時間攪拌し、ついで2時間還流した。臭化2 - フタルイミドエチル1.9g (7.4ミリモル) および幾分かのKIを添加し、その反応物をさらに3.5時間還流した。

臭化2 - フタルイミドエチル0.5g (2.0ミリモル) および幾分かのKIを再度添加し、その混合物を5時間還流した。

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を濾別し、その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

その残渣を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃NH<sub>4</sub>OHを含有するヘキサン/EtOAc80:20、ついで0.5%濃NH<sub>4</sub>OHを含有するヘキサン/EtOAc60:40で溶出して精製生成物2.6gを得、これをiPr<sub>2</sub>Oでトリチュレートして標題化合物2.5gを得た。

C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

10

20

30

40

50

融点 = 172 - 175

分子量 = 555.64

$[\alpha]_D^{20} = -16.3$  (  $c = 0.5, \text{MeOH}$  )

I.R. ( KBr ) : 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530  $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 9.27 ( d, 1H ) ; 8.03 ( d, 1H ) ; 7.92 - 7.84 ( m, 4H ) ; 7.78 - 7.69 ( m, 3H ) ; 7.60 - 7.53 ( m, 2H ) ; 7.46 - 7.38 ( m, 4H ) ; 7.27 ( dd, 1H ) ; 7.13 - 7.04 ( m, 3H ) ; 4.96 ( dt, 1H ) ; 3.92 - 3.78 ( m, 2H ) ; 3.72 - 3.55 ( m, 2H ) ; 1.78 ( dq, 2H ) ; 0.93 ( t, 3H )

MS ( EI; 供給源 180 ; 70V; 200mA ) : 555 ( M + . ) , 526, 421, 174

実施例 102

( - ) - ( S ) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

( - ) - ( S ) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - [ 2 - ( 1 - フタロイル ) エトキシ ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩 ( 実施例 101 の化合物 ) 2.2g ( 3.9 ミリモル ) を 96% EtOH 150ml に溶解し、ヒドラジン水和物 0.38ml ( 7.8 ミリモル ) をその煮沸溶液に添加し、ついでそれを 4 時間還流した。

さらに、0.4ml ( 8.2 ミリモル )、0.2ml ( 4.1 ミリモル )、0.2ml ( 4.1 ミリモル )、0.4ml ( 8.2 ミリモル ) および 0.4ml ( 8.2 ミリモル ) のヒドラジン水和物を 12 時間毎に添加し、その反応混合物を還流し続けた。

ついで、その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、 $\text{H}_2\text{O}$  20ml に溶解し、冷却し、濃 HCl 10ml で酸性化した。

その混合物を 1 時間煮沸し、冷却し；フタルヒドラジドを濾別した。水性層を EtOAc で洗浄し、ついで 2N NaOH でアルカリ性とし、EtOAc で抽出し；有機層をブラインで洗浄し、分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

その残渣を 230 - 400 メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.2% 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  を含有する EtOAc/MeOH 96:4 で溶出して精製生成物を得、これを EtOAc に溶解し、HCl/Et<sub>2</sub>O で処理して、標題化合物 1.2g を得た。

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

融点 = 119 ( 分解 )

分子量 = 462.00

$[\alpha]_D^{20} = -19.4$  (  $c = 0.5, \text{MeOH}$  )

I.R. ( KBr ) : 3400; 3080; 1640; 1545  $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 9.45 ( d, 1H ) ; 8.09 ( d, 1H ) ; 8.00 ( dd, 1H ) ; 7.94 ( s br, 3H ) ; 7.76 ( ddd, 1H ) ; 7.65 - 7.51 ( m, 4H ) ; 7.48 - 7.40 ( m, 3H ) ; 7.31 ( dd, 1H ) ; 5.09 ( dt, 1H ) ; 3.83 ( t, 2H ) ; 2.72 ( m, 2H ) ; 1.93 - 1.80 ( m, 2H ) ; 0.99 ( t, 3H )

MS ( FAB POS, チオグリセリンマトリックス; Xe ガス, 8keV; 供給源 50 ) : 426 ( MH + )

実施例 103

( + ) - ( S ) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - [ 2 - ( 1 - ピロリジニル ) エトキシ ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

( - ) - ( S ) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド ( 実施例 85 の化合物 ) 2.0g ( 5.2 ミリモル ) を乾燥 THF 25ml に溶解した。塩化 2 - ピロリジノエチル 1.0g ( 7.5 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2.2g ( 15.9 ミリモル ) を添加し、その反応混合物を室温にて 30 分間攪拌し、ついで還流し；塩化 2 - ピロリジノエチル 1.1g ( 8.2 ミリモル ) を煮沸溶液に添加し、これを一晚還流した。

$\text{K}_2\text{CO}_3$  を濾別し、その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、EtOAc に溶解し、 $\text{H}_2\text{O}$  および 20% クエン酸で洗浄した。その水性層を 2N NaOH でアルカリ性とし、EtOAc で抽出し；有機層をブラインで洗浄し、分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。

残渣を 230 - 400 メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5% 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  を含有する  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3 で溶出して精製生成物 1.8g を得、これを EtOAc に溶解し、HCl/Et<sub>2</sub>O で処理して標題化合物 2.0g を得た。

10

20

30

40

50

$C_{31}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$ として

融点 = 110 - 115 (分解)

分子量 = 516.08

$[\alpha]_D^{20} = +4.5$  (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr) : 3400; 3080; 1655; 1545  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 10.50 (s br, 1H); 9.50 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.96 (dd, 2H); 7.78 (ddd, 1H); 7.68 - 7.30 (m, 10H); 5.10 (dt, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 1.95 - 1.65 (m, 6H); 1.94 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 479 (M + .); 478; 383; 97; 84

実施例104

(-) - (S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - (ジメチルアミノアセチルアミノ) - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、(-) - (S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - アミノ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例69の化合物) 1.1g (2.8ミリモル) を温トルエン10mlに溶解した。トルエン5mlに溶解した無水クロロ酢酸0.96g (5.6ミリモル) を滴下し、その溶液を1時間還流した。

その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、 $CH_2Cl_2$  10mlに懸濁し、氷冷28%  $Me_2NH/EtOH$  5mlに滴下した。

その溶液を室温にて一晩攪拌し、ついで28%  $Me_2NH/EtOH$  15mlを添加し、その反応混合物をパール装置中、60 にて加熱した。

その混合物を真空下にて蒸発乾固させ、20%クエン酸に溶解し、EtOAcで洗浄した。水性層を2N NaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出し; 有機層をブラインで洗浄し、分離し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物1.4gを得た。

この生成物を温  $i - Pr_2O$  でトリチュレートして標題化合物0.86gを得た。

$C_{29}H_{30}N_4O_2$ として

融点 = 189 - 191

分子量 = 466.59

$[\alpha]_D^{20} = -63.1$  (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr) : 3230; 3180; 1670; 1630; 1540  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 9.41 (s, 1H); 8.97 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.70 - 7.59 (m, 4H); 7.49 - 7.26 (m, 8H); 5.00 (dt, 1H); 2.55 (s, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.90 - 1.65 (m, 2H); 0.93 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 466 (M + ); 311; 58

実施例105

N - ( , - ジメチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸2.0g (7.5ミリモル) を、乾燥THF70mlおよび $CH_3CN$ 30mlに溶解した。

クミルアミン1.02g (7.5ミリモル) およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 1.12g (8.3ミリモル) を添加し、その反応混合物を - 10 にて冷却した。

$CH_2Cl_2$  20mlに溶解したDCC1.71g (8.3ミリモル) を滴下し、その溶液を - 5 - 0 にて2時間、ついで室温にて一晩維持した。沈殿したジクロロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固した。その残渣を $CH_2Cl_2$ に溶解し、 $H_2O$ 、飽和 $NaHCO_3$ 溶液、5%クエン酸、飽和 $NaHCO_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ; その残渣を $CH_2Cl_2$  20mlに溶解し、一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させて、粗製生成物1.4gを得、これを、230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、最初にヘキサン/ $EtOAc$  9/1で、ついでヘキサン/ $EtOAc$  8/2で溶出して精製生成物0.4gを得、これを  $i - PrOH$  から2回再結晶化させて標題化合物0.15gを得た。

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{22}N_2O_2$ として

融点 = 166 - 169 (分解)

分子量 = 382.47

I.R. (ヌジヨール) : 3200; 1650; 1580; 1535  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.56 (s, 1H) ; 8.92 (s br, 1H) ; 8.00 - 7.94 (m, 3H) ; 7.76 (d br, 1H) ; 7.63 - 7.45 (m, 7H) ; 7.36 (dd, 2H) ; 7.24 (dd, 1H) ; 1.72 (s, 6H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 382 (M + .) ; 264; 247; 219; 119

実施例 106

N - ( , - ジメチルベンジル) - 3 - アミノ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、3 - アミノ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸 2.0g (7.6ミリモル) を乾燥 THF 70ml および  $CH_3CN$  30ml に溶解した。クミルアミン 1.02g (7.6ミリモル) および N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 1.12g (8.3ミリモル) を添加し、その反応混合物を - 10 にて冷却した。

$CH_2Cl_2$  20ml に溶解した DCC 1.72g (8.3ミリモル) を滴下し、その溶液を - 5 - 0 にて 2 時間、ついで室温にて一晩維持した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。残渣を  $CH_2Cl_2$  に溶解し、 $H_2O$ 、飽和  $NaHCO_3$  溶液、5 % クエン酸、飽和  $NaHCO_3$  およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を  $CH_2Cl_2$  20ml に溶解し、一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させて、粗製生成物 2.0g を得、これを 230 - 400 メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、1 % 濃  $NH_4OH$  を含有するヘキサン / EtOAc 6/4 で溶出して精製生成物 0.9g を得、これをヘキサン / EtOAc 1/1、ついで i - PrOH から再結晶化させて標題化合物 0.45g を得た。

$C_{25}H_{23}N_3O$ として

融点 = 166 - 168

分子量 = 381.48

I.R. (ヌジヨール) : 3460; 3360; 3220; 1667; 1605; 1527  $cm^{-1}$

300MHz  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.05 (s, 1H) ; 7.87 (dd, 1H) ; 7.74 - 7.68 (m, 3H) ; 7.60 - 7.42 (m, 7H) ; 7.37 (dd, 2H) ; 7.24 (dd, 1H) ; 4.74 (s, 2H) ; 1.71 (s, 6H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 381 (M + .) ; 263; 218; 119

実施例 107

( - ) - ( S ) - N - ( - エチルベンジル) - 5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸 0.80g (3.04ミリモル) を乾燥 THF 30ml および  $CH_3CN$  12ml に溶解した。

( S ) - ( - ) - エチルベンジルアミン 0.43g (3.20ミリモル) および N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 0.78g (5.78ミリモル) を添加し、その反応混合物を - 10 にて冷却した。

$CH_2Cl_2$  5ml に溶解した DCC 0.69g (3.34ミリモル) を滴下し、その溶液を - 5 - 0 にて 2 時間、ついで室温にて一晩維持した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。残渣を  $CH_2Cl_2$  に溶解し、 $H_2O$ 、飽和  $NaHCO_3$  溶液、5 % クエン酸、飽和  $NaHCO_3$  溶液およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ、その残渣を  $CH_2Cl_2$  10ml に溶解し、一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させ、粗製生成物 1.15g を得、これを 230 - 400 メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5 % 濃  $NH_4OH$  を含有するヘキサン / EtOAc 6/2 で溶出して精製生成物 0.47g を得、これを数滴の EtOAc を含有する i - Pr $_2$ O から再結晶化させて標題化合物 0.36g を白色粉末として得た。

$C_{26}H_{24}N_2O$ として

10

20

30

40

50

融点 = 189 - 192

分子量 = 380.49

$[\eta]_D^{20} = -3.8$  (C = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr) : 3280; 3070; 3020; 1635; 1545 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.20 (d, 1H) ; 8.23 (d, 2H) ; 7.93 (d, 1H) ; 7.78 (s, 1H)

; 7.20 - 7.70 (m, 10H) ; 5.00 (dt, 1H) ; 2.38 (s ブロード, 3H) ; 1.70 - 1.90 (m, 2H) ; 0.95

(t, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 380 (M + .) ; 246; 218

実施例 108

(R,S) - N - [ (1 - ヒドロキシエチル) ベンジル ] - 3 - メチル - 2 - フェニル  
キノリン - 4 - カルボキシアミド 10

乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ および $\text{CH}_3\text{CN}$ の1:1混合液150ml中の粗製塩化3 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニル11.08g (39.33ミリモル)、1 - フェニル - 2 - ヒドロキシプロピルアミン4.87g (32.20ミリモル)およびTEA10.33ml (74.14ミリモル)から出発して、実施例1記載と同様に調製した。

沈殿したTEA塩酸塩を濾別し、濾液を真空下にて蒸発乾固させ; その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に溶解し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、20%クエン酸およびブラインで洗浄した。有機溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させて油性物13.23gを得、これをi - PrOH6mlを含有するi - PrO $_2$  (100ml)から結晶化させて標題化合物9.14gを灰色がかった固形物として得た。

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

融点 = 163 - 165

分子量 = 396.49

I.R. (ヌジヨール) : 3400; 3260; 1635; 1580 $\text{cm}^{-1}$

実施例 109

(R,S) - N - [ (メチルカルボニル) ベンジル ] - 3 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 230ml中の塩化オキサリル3.25g (25.60ミリモル)、DMSO3.88g (49.66ミリモル)、(R,S) - N - [ (1 - ヒドロキシエチル) ベンジル ] - 3 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド (実施例108の化合物) 8.2g (20.68ミリモル)およびTEA15.72ml (112.76ミリモル)から出発して、実施例96記載と同様に調製した。

その反応物を $\text{H}_2\text{O}$ 40mlでクエンチし、その有機層を分離し、20%クエン酸、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。有機溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させて粗製標題化合物9.4gを油性物として得る。この残渣油性物を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、1%濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有するヘキサン/酢酸エチル70:30の混合液で溶出して精製生成物7.7gを得、これをEtOAc/ヘキサン各々1:3の混合液から結晶化させて純粋な標題化合物6.0gを得た。

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ として

融点 = 156 - 158

分子量 = 394.48

I.R. (ヌジヨール) : 3270; 3180; 1735; 1725; 1660; 1630; 1527; 1460 $\text{cm}^{-1}$

300MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 9.53 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 7.73 (dd, 1H) ; 7.62 - 7.35 (m, 12H) ; 5.97 (d, 1H) ; 2.30 (s br, 3H) ; 2.18 (s, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 394 (M + .) ; 352; 351; 246; 218; 217

実施例 110

(R,S) - N - [ (エチル) - 4 - ピリジルメチル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸4.12g (16.52ミリモル)を乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 40mlおよびTHF30mlに溶解した。1 - (4 - ピリジル) - n - プロピルアミン1.50g (11.01ミリモル)およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 2.23g (16.52ミ 50

リモル)を添加し、その反応混合物を0℃にて冷却した。乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>26mlに溶解したDCC3.41g(16.52ミリモル)を滴下し、その溶液を0℃にて2時間維持し、ついで室温にて36時間攪拌した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、溶液を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>100mlに溶解し、H<sub>2</sub>O、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、5%クエン酸およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ；その残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>30mlに溶解し、一晩放置した。さらに幾分かのジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。溶液を真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物3.5gを得、これを*i*-PrOHから3回再結晶化させて標題化合物0.91gを得た。

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>Oとして

融点 = 218 - 219

分子量 = 367.45

I.R. (KBr) : 3260; 3060; 1648; 1595; 1545; 1350cm<sup>-1</sup>

300MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.33 (d, 1H) ; 8.58 (d, 2H) ; 8.33 (dd, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.14 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 7.82 (dd, 1H) ; 7.66 - 7.52 (m, 4H) ; 7.47 (d, 2H) ; 5.05 (dt, 1H) ; 1.85 (dq, 2H) ; 1.00 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180℃; 70V; 200mA) : 367 (M<sup>+</sup>); 338; 232; 204

実施例111

(R,S) - N - [ ( ) - (エチル) - 2 - チエニルメチル ] - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、1 - (2 - チエニル) - *n* - プロピルアミン塩酸塩1.40g(8.00ミリモル)およびTEA2.45ml(17.60ミリモル)を乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>50mlおよびCH<sub>3</sub>CN30mlに溶解した。

2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸2.0g(8.00ミリモル)およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)1.30g(9.60ミリモル)を添加した。乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>30mlに溶解したDCC2.48g(12.00ミリモル)を滴下し、その溶液を室温にて36時間攪拌した。

10% HCl 150mlを添加し、その溶液をさらに2時間攪拌した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、有機層を10%クエン酸および10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で洗浄した。

有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させた。粗製生成物を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 : 15 : 0.5の混合液で溶出して黄色油性物2.0gを得、これをトルエン/ヘキサンの混合液から結晶化させて純粋な標題化合物0.9gを白色結晶物として得た。

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして

融点 = 134 - 137

分子量 = 372.49

I.R. (KBr) : 3230; 3060; 1630; 1590; 1545cm<sup>-1</sup>

300MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.33 (d, 1H) ; 8.30 (dd, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 7.84 (ddd, 1H) ; 7.68 - 7.51 (m, 4H) ; 7.44 (dd, 1H) ; 7.11 (d, 1H) ; 7.02 (dd, 1H) ; 5.33 (dt, 1H) ; 2.10 - 1.88 (m, 2H) ; 1.05 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180℃; 70V; 200mA) : 372 (M<sup>+</sup>); 343; 232; 204

実施例112

(+) - (S) - N - ( ) - エチルベンジル - 3 - ジメチルアミノメチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド塩酸塩

3 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸5.60g(21.27ミリモル)をジクロロエタン100mlに溶解した。

N - プロモスクシンイミド7.60g(42.50ミリモル)および過酸化ジベンゾイル0.52g(2.00ミリモル)を添加し、その溶液を24時間還流した。その反応混合物を真空下にて蒸発乾固させ、33% Me<sub>2</sub>NH/EtOH 100mlに懸濁し、室温にて一晩攪拌した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させ、20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 50mlに溶解し、再度、真空下にて蒸発乾固させた。水50mlを添加し、その残渣および溶液を37% HClで酸性化し、真空下にて蒸発乾固させた。

10

20

30

40

50

その粗製残渣およびTEA10.8ml (77.20ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>50ml、THF50mlおよびCH<sub>3</sub>CN100mlに溶解した。(S)-( )- - エチルベンジルアミン3.00g (22.20ミリモル)、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 0.78g (5.78ミリモル) およびDCC11.9g (57.90ミリモル)を添加し、その溶液を室温にて一晩撹拌した。

沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、有機層を真空下にて蒸発乾固させた。

その茶色油性物残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>100mlに溶解し、沈殿物を濾別した。濾液を40%クエン酸で3回抽出した。固形K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で塩基性化した水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し；有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させて茶色油性物10gを得た。

粗製生成物を230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、i - Pr<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>9:1の混合液で溶出して白色固形物2.5gを得、これをトルエンに溶解して一晩放置した。

DCU沈殿を濾過し、その溶液をエタノールを含有するHClで処理し、真空下にて蒸発乾固させた。その粗製生成物をトルエン/EtOHの混合液から再結晶化させて純粋な標題化合物0.7gを無色結晶物として得た。

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O.HClとして

融点 = 164 - 167

分子量 = 460.02

[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +25.3 (c = 1, MeOH)

I.R. (KBr) : 3440; 3150; 3020; 3560; 1650; 1540cm<sup>-1</sup>

300MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 353K) : 9.70 (s br, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 7.85 (dd, 1H) ; 7.80 (s br, 1H) ; 7.70 - 7.10 (m, 12H) ; 5.15 (dt, 1H) ; 4.38 - 4.20 (m, 2H) ; 2.30 (s, 3H) ; 2.22 (s, 6H) ; 2.10 - 1.82 (m, 2H) ; 1.00 (t, 3H)

MS (EI; 供給源180 ; 70V; 200mA) : 423 (M + .) ; 380, 288

実施例113

(S) - N - ( - エチルベンジル) - 3 - メチル - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>24mlおよびDMF1mlに入れて溶解を補助した、粗製塩化3 - メチル - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニル1.27g (4.09ミリモル)、(S) - ( - ) - - エチルベンジルアミン0.55g (4.09ミリモル) およびTEA1.71ml (12.27ミリモル) から出発して実施例1記載と同様にして調製した。その反応混合物を室温にて12時間撹拌した。

真空下にて濃縮乾固させた後、その残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30ml) に溶解し、10%NaHCO<sub>3</sub>、5%クエン酸およびブラインで洗浄した。その有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ、粗製生成物1.87gを得、これを230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付して、ヘキサン/EtOAc70:30の混合液で溶出して黄色油性物0.350gを得た。

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

分子量 = 410.51

I.R. (KBr) : 3240; 2965; 2930; 1635; 1535; 1220cm<sup>-1</sup>

実施例114

(S) - N - ( - エチルベンジル) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、3 - アミノ - 5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸0.75g (2.64ミリモル)を乾燥THF30mlおよびCH<sub>3</sub>CN10mlに溶解した。

(S) - ( - ) - - エチルベンジルアミン0.38g (2.83ミリモル) およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 0.69g (5.18ミリモル)を添加し、その反応混合物を - 10 に冷却した。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>5mlに溶解したDCC0.61g (2.97ミリモル)を滴下し、その溶液を - 5 - 0 に2時間維持し、50 にて4時間加熱し、ついで室温にて一晩放置した。

沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。その残

10

20

30

40

50

渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、5%クエン酸、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ；その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10mlに溶解し、一晚放置した。さらに幾分かジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。溶液を真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物0.86gを得、これを230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ 、各々90:10:0.5で溶出して標題化合物0.41gを油性物として得た。

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ として

分子量 = 395.50

I.R. (KBr) : 3480; 3390; 3230; 3020; 1635; 1615; 1545 $\text{cm}^{-1}$

10

実施例 115

(S) - N - ( - エチルベンジル ) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミド

窒素雰囲気下にて、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボン酸 1.29g (4.40ミリモル) を乾燥THF40mlおよび $\text{CH}_3\text{CN}$ 20mlに溶解した。

(S) - ( - ) - - エチルベンジリアミン0.63g (4.62ミリモル) およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 1.13g (8.36ミリモル) を添加し、その反応混合物を - 10 にて冷却した。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5mlに溶解したDCC1.0g (4.84ミリモル) を滴下し、その溶液を - 5 - 0 にて2時間維持し、50 にて4時間加熱し、ついで室温にて一晚放置した。

20

沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その溶液を真空下にて蒸発乾固させた。その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、5%クエン酸、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。

有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空下にて蒸発乾固させ；その残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20mlに溶解し、一晚放置した。さらに幾分かジシクロヘキシル尿素が沈殿し、これを濾別した。その溶液を真空下にて蒸発乾固させて粗製生成物2.45gを得、これを230 - 400メッシュシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.5%濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を含有するヘキサン/EtOAc 7:2で溶出して標題化合物0.28gを油性物として得た。

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ として

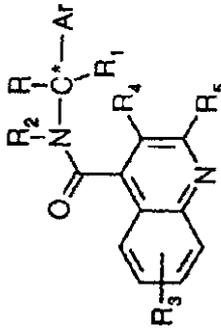
分子量 = 410.52

I.R. (KBr) : 3270; 3020; 1635; 1535 $\text{cm}^{-1}$

30

表6

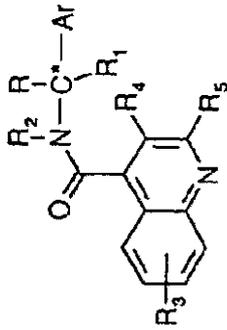
実施例93-115の化合物の分析データ



実施例	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	*	分子式	融点(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> c=0.5 MeOH
93	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph(4-Cl)	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	170-172	--
94	Ph(4-OMe)	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	160-162	--
95	Ph	COOMe	Me	Me	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl	--	--
96	Ph	COMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	160-161	--
97	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	167-169	--
98	Ph	Et	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	70 分解*	-b
99	Ph	Et	H	H	H	NHCOMe	Ph	(S)	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	268-269	-71.4
100	Ph	Et	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	108 分解	-16.0
101	Ph	Et	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 7βイミド	Ph	(S)	C <sub>35</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	172-175	-16.3
102	Ph	Et	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	119 分解	-19.4
103	Ph	Et	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 6βイミド	Ph	(S)	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	110-115	+4.5
104	Ph	Et	H	H	H	NHCOCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	189-191	-63.1
105	Ph	Me	Me	H	H	OH	Ph	--	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	166-169	--
106	Ph	Me	Me	H	H	NH <sub>2</sub>	Ph	--	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	166-168	--
107	Ph	Et	H	H	5-Me	H	Ph	(S)	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	189-192	-3.8

\*遊離塩基:融点=141-143;遊離塩基:[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-48.6 (c=0.5, MeOH)

表6 (続き)



実施例	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	*	分子式	融点(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> c=0.5 MeOH
108	Ph	CH(OH)Me	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	163-165	--
109	Ph	COMe	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	156-158	--
110	4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	218-219	--
111	2-チエニル	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	134-137	--
112	Ph	Et	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O·HCl	164-167	+ 25.3
113	Ph	Et	H	H	7-MeO	Me	Ph	(S)	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	油性物	--
114	Ph	Et	H	H	5-Me	NH <sub>2</sub>	Ph	(S)	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O	油性物	--
115	Ph	Et	H	H	5-Me	OMe	Ph	(S)	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	油性物	--

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 221/18	C 0 7 D 221/18	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 417/04	

- (72)発明者 ファリナ, カルロ  
 イタリア、ミラノ20021パランツァーテ、ヴィア・ザンベレッティ(番地の表示なし)スミス  
 クライン・ピーチャム・ファーマシューティチ・ソシエタ・ペル・アチオニ
- (72)発明者 ジャルディナ, ジュゼッペ・アルナルド・マリア  
 イタリア、ミラノ20021パランツァーテ、ヴィア・ザンベレッティ(番地の表示なし)スミス  
 クライン・ピーチャム・ファーマシューティチ・ソシエタ・ペル・アチオニ
- (72)発明者 グルグニ, マリオ  
 イタリア、ミラノ20021パランツァーテ、ヴィア・ザンベレッティ(番地の表示なし)スミス  
 クライン・ピーチャム・ファーマシューティチ・ソシエタ・ペル・アチオニ
- (72)発明者 ラベリア, ルカ・フランチェスコ  
 イタリア、ミラノ20021パランツァーテ、ヴィア・ザンベレッティ(番地の表示なし)スミス  
 クライン・ピーチャム・ファーマシューティチ・ソシエタ・ペル・アチオニ

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 Indian J.Pharm.Sci., 1988年, Vol.50, No.5, p.269-271

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B名)

C07D215/52  
 C07D221/18  
 C07D401/04  
 C07D401/12  
 C07D405/04  
 C07D409/04  
 C07D409/12  
 C07D417/04  
 A61K 31/47  
 A61K 31/4709  
 CA(STN)  
 CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)