

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3900720号
(P3900720)

(45) 発行日 平成19年4月4日(2007.4.4)

(24) 登録日 平成19年1月12日(2007.1.12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/18 (2006.01)

C O 7 D 215/18

C O 7 D 215/22 (2006.01)

C O 7 D 215/22

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38

C O 7 D 215/40 (2006.01)

C O 7 D 215/40

C O 7 D 215/48 (2006.01)

C O 7 D 215/48

請求項の数 12 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-343368
 (22) 出願日 平成10年12月2日(1998.12.2)
 (65) 公開番号 特開平11-236374
 (43) 公開日 平成11年8月31日(1999.8.31)
 審査請求日 平成15年3月17日(2003.3.17)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-332894
 (32) 優先日 平成9年12月3日(1997.12.3)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000002886
 大日本インキ化学工業株式会社
 東京都板橋区坂下3丁目35番58号
 (74) 代理人 100124970
 弁理士 河野 通洋
 (72) 発明者 高垣 秀次
 千葉県佐倉市六崎826-18
 (72) 発明者 山口 忍
 東京都葛飾区青戸3-24-11-302
 (72) 発明者 阿部 真好
 千葉県千葉市緑区あすみが丘5-29-4
 (72) 発明者 酒井 充
 千葉県佐倉市石川28-2 ハイッメゾン
 102

最終頁に続く

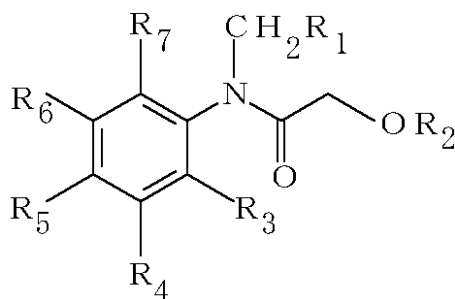
(54) 【発明の名称】 キノリノン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)

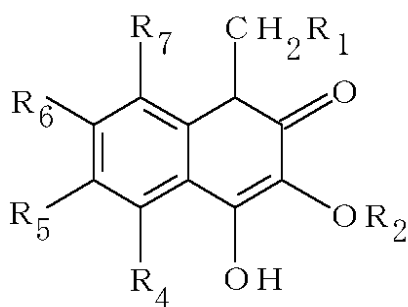
【化1】



(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_2 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_3 は反応性カルボキシル基であり、 $R_4 \sim R_7$ は各々独立に水素原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、 $R_8 R_9 N-$ (ここで、 R_8 と R_9 は、各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す)、ニトロ基

、及び $R_{10} \text{OOC}-$ （ここで、 R_{10} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基を表す）からなる群から選ばれる基を表す。）で表されるアミド誘導体を塩基性物質と反応させ、次いで分子内環化させることを特徴とする、一般式（II）

【化 2】



10

（式中、 R_1 、 R_2 及び $R_4 \sim R_8$ は一般式（I）と同一の基を表す。）で表されるキノリノン誘導体の製造方法。

【請求項 2】

R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～9 のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～5 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～9 のアルケニル基、又は炭素数 5～8 のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が R_8 、 R_9 、 $N-$ （ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、又は炭素数 2～12 のアシル基を表す）である請求項 1 に記載のキノリノン誘導体の製造方法。

20

【請求項 3】

R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が R_8 、 R_9 、 $N-$ （ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、又は炭素数 2～12 のアシル基を表す）である請求項 1 に記載のキノリノン誘導体の製造方法。

30

【請求項 4】

R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～9 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～5 の水酸基を有するアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～9 のアルケニル基、又は炭素数 5～8 のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 がニトロ基である請求項 1 に記載のキノリノン誘導体の製造方法。

40

【請求項 5】

R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 がニトロ基である請求項 1 に記載のキノリノン誘導体の製造方法。

【請求項 6】

R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～9 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～5 の水酸基を有するアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素

50

数 2～9 のアルケニル基、又は炭素数 5～8 のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が水酸基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキルオキシ基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニルオキシ基、又は炭素数 7～9 のアラルキルオキシ基である請求項 1 に記載のキノリノン誘導体の製造方法。

【請求項 7】

塩基性物質が、アルカリ金属アルコキシドであることを特徴とする請求項 1～6 のいずれか一つに記載のキノリノン誘導体の製造方法。

10

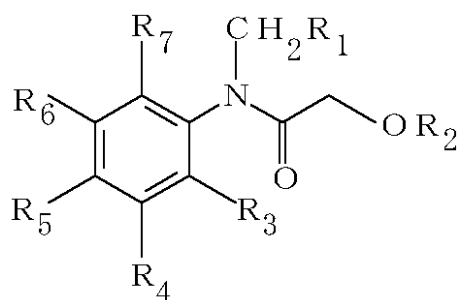
【請求項 8】

塩基性物質が、アルカリ金属アミドであることを特徴とする請求項 1～6 のいずれか一つに記載のキノリノン誘導体の製造方法。

【請求項 9】

一般式 (I)

【化 3】



20

(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_2 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_3 は反応性カルボキシル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 は、水素原子であり、 R_6 は R_8 、 R_9 、 $N-$ (ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す) 又はニトロ基を表す。) で表されるアミド誘導体。

30

【請求項 10】

R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～9 のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～5 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～9 のアルケニル基、又は炭素数 5～8 のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、又は炭素数 2～12 のアシル基である請求項 9 に記載のアミド誘導体。

40

【請求項 11】

R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 5～8 のアリール基、又は炭素数 7～9 のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、又は炭素数 2～12 のアシル基である請求項 10 に記載のアミド誘導体。

【請求項 12】

R_1 が、水素原子、又は直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～9 のアルキル基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数 1～10 のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れし

50

た炭素数 2 ～ 10 のアルケニル基、炭素数 5 ～ 8 のアリール基、又は炭素数 7 ～ 9 のアラ
ルキル基である請求項 10 に記載のアミド誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品、特に抗アレルギー剤として有用なキノリノン誘導体の簡便な製造方法
、該製造方法の中間体として有用な新規なアミド誘導体に関する。

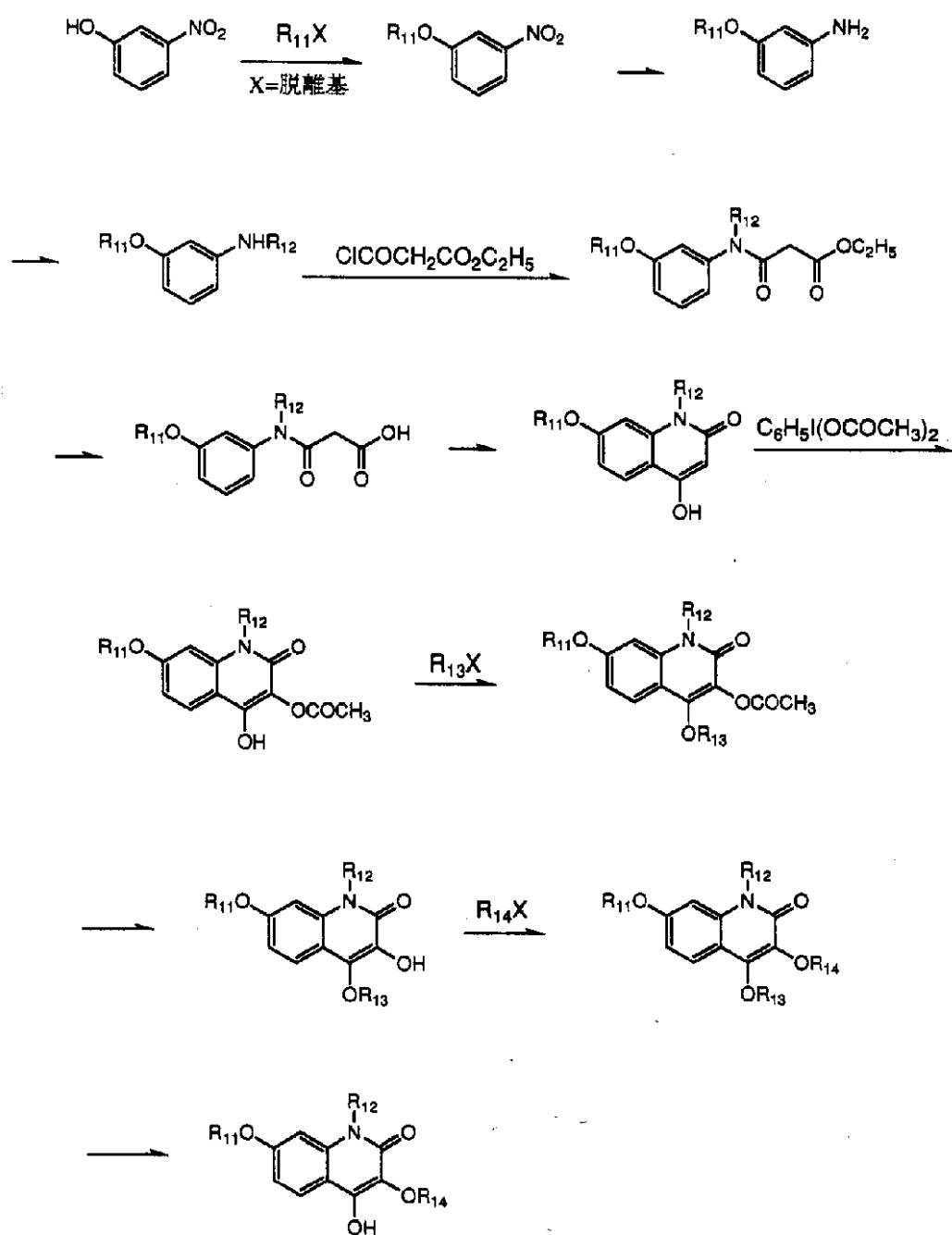
【0002】

【従来の技術】

本発明者らは、7 位に置換基を有するキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩
が、即時型及び遅延型アレルギーの両者の治療に有効で、且つ副作用が少ない薬剤として
極めて有用であることを見出し、特開平 09-100267 号公報、及び特開平 09-2
55659 号公報に既に報告した。これらのキノリノン誘導体及びその製造方法としては
、特開平 09-100267 号公報、及び特開平 09-255659 号公報に下記の製造
方法が開示されている。

【0003】

【化 5】



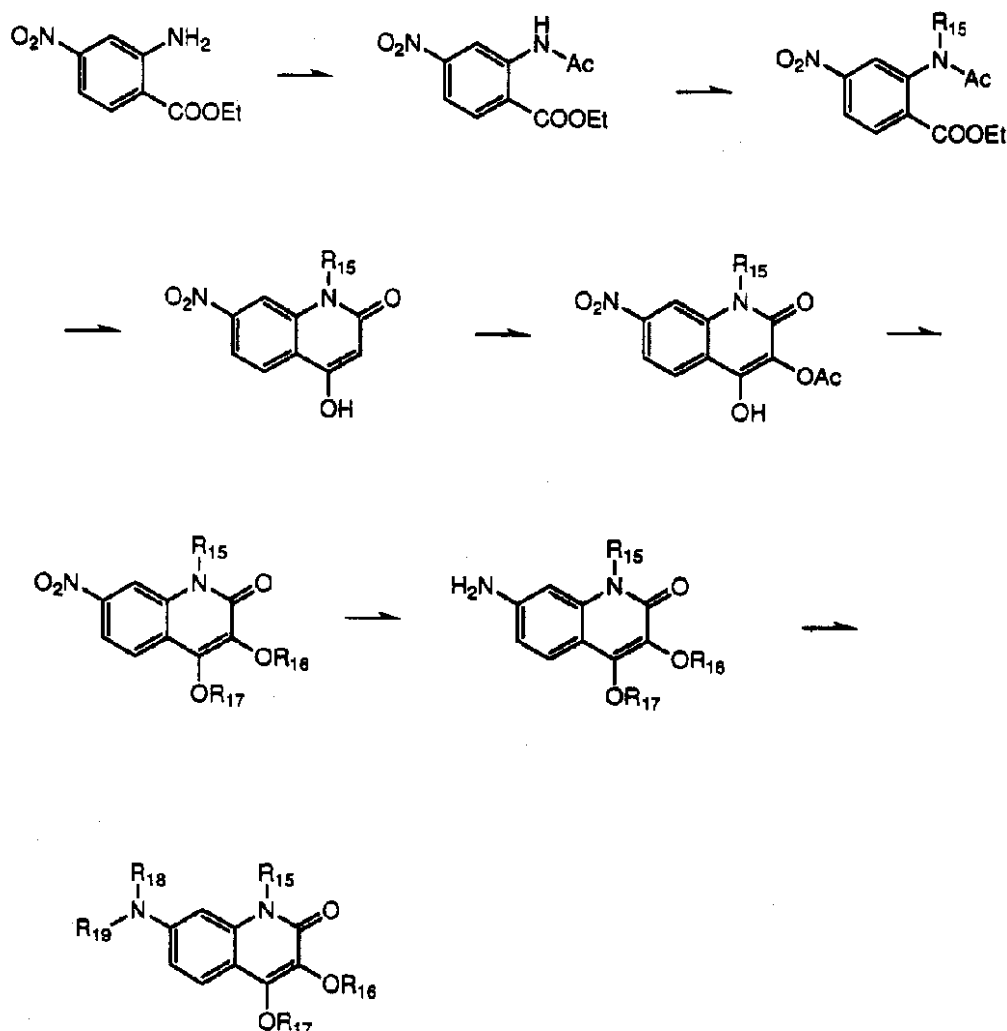
10

20

30

【0004】

【化6】



10

20

【0005】

しかしながら、これらに開示された製造方法では、特に3位に置換基を有する化合物を製造する際には、保護基の導入、脱保護、置換基導入、及び脱保護等の複雑な反応経路を経なければならず、工業的な製造方法として必ずしも満足すべきものではなかった。

【0006】

その他のキノリノン誘導体及びその製造方法としては、例えば、キノリノンの含窒素環の3位及び4位に置換基を有し、芳香族環に置換基を有しないキノリノン化合物としては、モナーシェフテ フォー ケミー、98巻(1)、100～104頁、1967年(Monatsh.Chem., 98(1)、100～104、1967)に、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン、3,4-ジメトキシ-2(1H)-キノリノンの赤外吸収スペクトルデータの記載がある。

【0007】

モナーシェフテ フォー ケミー、99巻(6)、2157～2166頁、1968年(Monatsh.Chem., 99(6)、2157～2166、1968)には、3,4-ジヒドロキシ-2(1H)-キノリノン及び3,4-ジヒドロキシ-1-フェニル-2(1H)-キノリノンの製造法の記載がある。

【0008】

またリービヒ アナーレン ケミー 9、1545～1551頁、1973年(Liebig's Ann.Chem., 9, 1545～1551, 1973)には、3,4-ジヒドロキシ-1-フェニル-2(1H)-キノリノン及び3,4-ジアセトキシ-1-フェ

30

40

50

ニル-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載がある。

【0009】

更に、ケミッシュ ベリヒテ 106、1537~1548頁、1973年 (Chem. Ber. 106、1537-1548、1973) には、3, 4-ジヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載があり、ツワイトシュリフト (Z. Naturforsch., B; Anorg. Chem., Org. Chem., 33B (4) 429-432, 1978) にも、3, 4-ジヒドロキシ-1-フェニル-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載がある。

【0010】

モナーシェフテ フォー ケミー、115 (2)、231~242頁、1984年 (Monatsh. Chem., 115 (2)、231-242、1984) には、3, 4-ジヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-プロポキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、

10

【0011】

3-トリフロロアセトキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載がある。

【0012】

20

また、フォスフォラス アンド サルファー 21 (1)、47~52頁、1984年 (Phosphorus and sulfur, 21 (1)、47-52、1984) には、3, 4-ジヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン 3-ジメチルフォスフェート、3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2 (1H) -キノリノン、3-ジメチルフォスフェート、3, 4-ジヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン 3-ジエチルフォスフェート、3, 4-ジヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、3-ジイソプロピルフォスフェート及びこれら化合物のN-メチル体の記載がある。

【0013】

フェブス レターズ、246 (1-2)、113~116頁、1989年 (FEBS Lett., 246 (1-2)、113-116、1989) には、3, 4-ジヒドロキシ-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載がある。またファイトケミストリー、28 (5)、1517~1519頁、1989年 (Phytochemistry, 28 (5)、1517-1519、1989) には、クラウセナ アニサタ (Clausena anisata) からの抽出物として、3, 4-ジメトキシ-2 (1H) -キノリノン及び3, 4-ジメトキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノンの記載がある。

30

【0014】

キノリノンの芳香族環に置換基を有するものとしては、インデアン ジャーナル オブ ケミストリー, Sect, B, 15B (5)、440~444頁、1977年 (Indian J. Chem., Sect. B, 15B (5)、440-444、1977) に、クロロキロン スイエテニア DC (Chloroxylon swietenia DC) の樹皮より得られた化合物として、3, 4-ジメトキシ-2 (1H) -キノリノン、8-メトキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン及びそのメチルエーテル体である8-メトキシ-3, 4-ジメトキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノンの記載がある。

40

【0015】

また、インデアン ジャーナル オブ ケミストリー, Sect, B, 22B (12)、1254~1256頁、1983年 (Indian J. Chem., Sect. B, 22B (12)、1254-1256、1983) には、8-メトキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン、8-メトキシ-3, 4-ジメトキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノンの製造法の記載がある。

50

【0016】

また、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー 22、1087～1088頁、1985年(J.Heterocyclic Chem., 22, 1985)には、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、8-メトキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノンの製造法の記載があり、

【0017】

ジャーナル オブ ナチュラル プロダクツ、58(4)、574～576頁、1995年(Journal of Natural Products, 58(4), 574～576, 1995)には、エリオステモン ガルドネリ(Eriostemon gardneri)から得られた成分として、8-メトキシ-3, 4-ジヒドロキシ-2(1H)-キノリノンの記載がある。しかしながら、上述のように、キノリノン誘導体の芳香族環の置換基としては、メトキシ基が知られているのみである。

10

【0018】

また、米国特許5378694号公報(WO92/04328、特公平6-502845号公報)には、3位置換基としてカルボニル基、4位置換基として、水酸基あるいはアルコキシ基の導入されたキノリノン誘導体及び該化合物の抗ウィルス作用及び抗高血圧活性についての記載がある。

【0019】

また米国特許5412104号公報(WO92/04327、特公平7-110853号公報)には、3位置換基としてカルボニル基を有する置換基、4位置換基として、アルコキシ基、カルボニルオキシ基、アミノ基の置換したキノリノン誘導体及び該化合物の抗ウィルス作用について記載があり、欧州特許0459561A2号公報には、3位置換基として、カルボニル基を含む置換基、4位は互変異性体である4-ケトン体として2, 4-ジオキソテトラヒドロキノリン誘導体についての記載がある。

20

【0020】

欧州特許0481676A1号公報には、3位置換基として、置換基を有する芳香族基、4位置換基として、水酸基を有するキノリノン誘導体について記述があり、米国特許4124587号公報には、3位置換基として、スルフィニル基、4位置換基として、水酸基を有するキノリノン誘導体について記述があり、米国特許4127574号公報には、3位置換基として、スルホニル基、4位置換基として、水酸基を有するキノリノン誘導体について記述がある。

30

【0021】

WO96/04288には、5, 7-ジメチル-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン、5, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノンの記載があり、更に、米国特許5179107号公報及び米国特許5190956号公報には芳香族環に置換基を有し、3位及び4位の炭素に直接酸素が結合した、極めて広い範囲のキノリノン誘導体の組合せが概念的に記載されている。

これらの米国特許に具体的に開示されたキノリノン誘導体は、3位と4位に存在する置換基が、同一の置換基である特徴を有し、且つ、抗ウィルス活性を有することが開示されている。

40

【0022】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、医薬品、特に抗アレルギー剤として有用なキノリノン誘導体の簡便な工業的製造方法、該製造方法に用いる中間体として有用なアミド誘導体を提供することにある。

【0023】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を達成する為に、キノリノン誘導体の簡便な製造方法の検討を行い、中間体として一般式(I)で表されるアミド誘導体を用い、該アミド誘導体を塩基

50

性化合物を用いて分子内環化させることにより、目的とする種々のキノリノン誘導体が高収率で得られること、更に該キノリノン誘導体が抗アレルギー剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

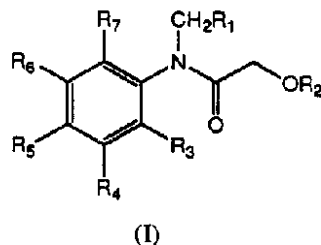
【0024】

即ち、本発明は、

(1) 一般式 (I)

【0025】

【化7】



10

【0026】

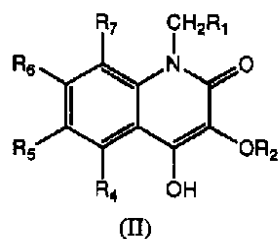
(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_2 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_3 は反応性カルボキシ基であり、 $R_4 \sim R_7$ は各々独立に水素原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、 $R_8 R_9 N-$ (ここで、 R_8 と R_9 は、各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す)、ニトロ基、及び $R_{10} OOC-$ (ここで、 R_{10} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基を表す) からなる群から選ばれる基を表す。)

20

で表されるアミド誘導体を塩基性物質と反応させ、次いで分子内環化させることを特徴とする、一般式 (II)

【0027】

【化8】



30

【0028】

(式中、 R_1 、 R_2 及び $R_4 \sim R_7$ は一般式 (I) と同一の基を表す。)

40

で表されるキノリノン誘導体の製造方法と、

【0029】

(2) R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～5のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～9のアルケニル基、又は炭素数5～8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が $R_8 R_9 N-$ (ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基を表す) である (1) に記載のキノリノ

50

ン誘導体の製造方法と、

【0030】

(3) R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が R_8R_9N- （ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基を表す）である(1)に記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

【0031】

(4) R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～5の水酸基を有するアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～9のアルケニル基、又は炭素数5～8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 がニトロ基である(1)に記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

【0032】

(5) R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 がニトロ基である(1)に記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

【0033】

(6) R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～5の水酸基を有するアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～9のアルケニル基、又は炭素数5～8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が水酸基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキルオキシ基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニルオキシ基、又は炭素数7～9のアラルキルオキシ基である(1)に記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

【0034】

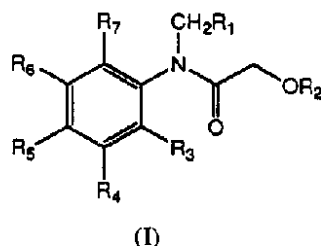
(7) 塩基性物質が、アルカリ金属アルコキシドであることを特徴とする(1)～(6)のいずれか一つに記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

(8) 塩基性物質が、アルカリ金属アミドであることを特徴とする(1)～(6)のいずれか一つに記載のキノリノン誘導体の製造方法と、

(9) 一般式(I)

【0035】

【化9】



【0036】

(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又は

10

20

30

40

50

アリール基であり、 R_2 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_3 は反応性カルボキシル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 は、水素原子であり、 R_6 は R_8R_9N- （ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す）又はニトロ基を表す。）

で表されるアミド誘導体と、

【0037】

(10) R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～5のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～9のアルケニル基、又は炭素数5～8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基である(9)に記載のアミド誘導体と、

10

【0038】

(11) R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基である(10)に記載のアミド誘導体と、

20

【0039】

(12) R_1 が、水素原子、又は直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基である(10)に記載のアミド誘導体を含むものである。

【0050】

【発明の実施の形態】

本発明の一般式(I)における R_1 は、水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、アリール基であり、 R_2 は、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基である。

30

【0051】

R_1 に関しては、 R_1 のアルキル基は、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良い。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、ヘキシル基、 n -ヘプチル基、オクチル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～9、より好ましくは炭素数1～7のアルキル基が挙げられる。

【0052】

また、水酸基を有するアルキル基のアルキル基は直鎖状でも枝分かれしたものであってもよく、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、6-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシエチル基等の水酸基1個有するもの、1, 2-ジヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基等の2個の水酸基を有する基であってもよい。

40

【0053】

アルケニル基は、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2～9、より好ましくは炭素数3～7のアルケニル基が挙げられる。アリール基は、例えばフリル基、ピリジル基、フェニル基、置換基を有してもよいフェニル基が挙げられる。置換基を有したフェニル基の例としては、例えば p -メチルフェニル基、 p -メトキシフェニル基、 p -ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

【0054】

50

また、アラルキル基は、ベンジル基、置換されたベンジル基（例えば、p-メトキシベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、3,5-ジメチルベンジル基等）のアラルキル基が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

【0055】

R₂に関しては、アルキル基は、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良い。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、ヘキシル基、n-ヘプチル基、オクチル基、n-デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~8のアルキル基が挙げられる。

【0056】

アルケニル基の例としては、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2~10、より好ましくは炭素数3~8のアルケニル基が挙げられる。アリール基は、例えばフリル基、ピリジル基、フェニル基、置換基を有してもよいフェニル基が挙げられる。置換基を有したフェニル基の例としては、例えばp-メチルフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基である。

【0057】

また、アラルキル基の例としては、ベンジル基、置換されたベンジル基（例えば、p-メトキシベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、3,5-ジメチルベンジル基等）のアラルキル基が挙げられるが、好ましくはベンジル基である。

【0058】

本発明の一般式(I)におけるR₃は、反応性カルボキシル基であり、より具体的には、炭素アニオンとの反応性を有するカルボキシル基であり、具体的には、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸チオエステル基、カルボン酸ハライド等を挙げることが出来る。特に好ましくは、カルボン酸エステル基である。

【0059】

本発明の一般式(I)におけるR₄~R₇は各々独立に、水素原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、R₈R₉N-（ここで、R₈とR₉は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す）、ニトロ基、R₁₀OO C-（ここで、R₁₀は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基を表す。）である。

【0060】

ここで言う、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基は、既に説明したものと同一であり、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基におけるアルキル基、アルケニル基、アラルキル基も同じ意味を表す。

【0061】

また、本発明の一般式(I)におけるR₈、R₉におけるアシル基は、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等で表されるアルカノイル基、又はベンゾイル基が挙げられる。ベンゾイル基は置換基を有しても良く、例えば、p-ヒドロキシベンゾイル基、p-メトキシベンゾイル基、2,4-ジヒドロキシベンゾイル基、2,4-ジメトキシベンゾイル基等が挙げられる。

【0062】

また、シンナモイル基、又は置換されたシンナモイル基でもよく、例えば、置換されたシンナモイル基としては、2-ヒドロキシシンナモイル基、3-ヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシシンナモイル基、3,4-ジヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシシンナモイル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル基、3,4,5-トリメトキシシンナモイル基等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0063】

本発明の一般式 (I) における R_{10} は、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基より選ばれる基を表すが、これらも前記と同義である。

【0064】

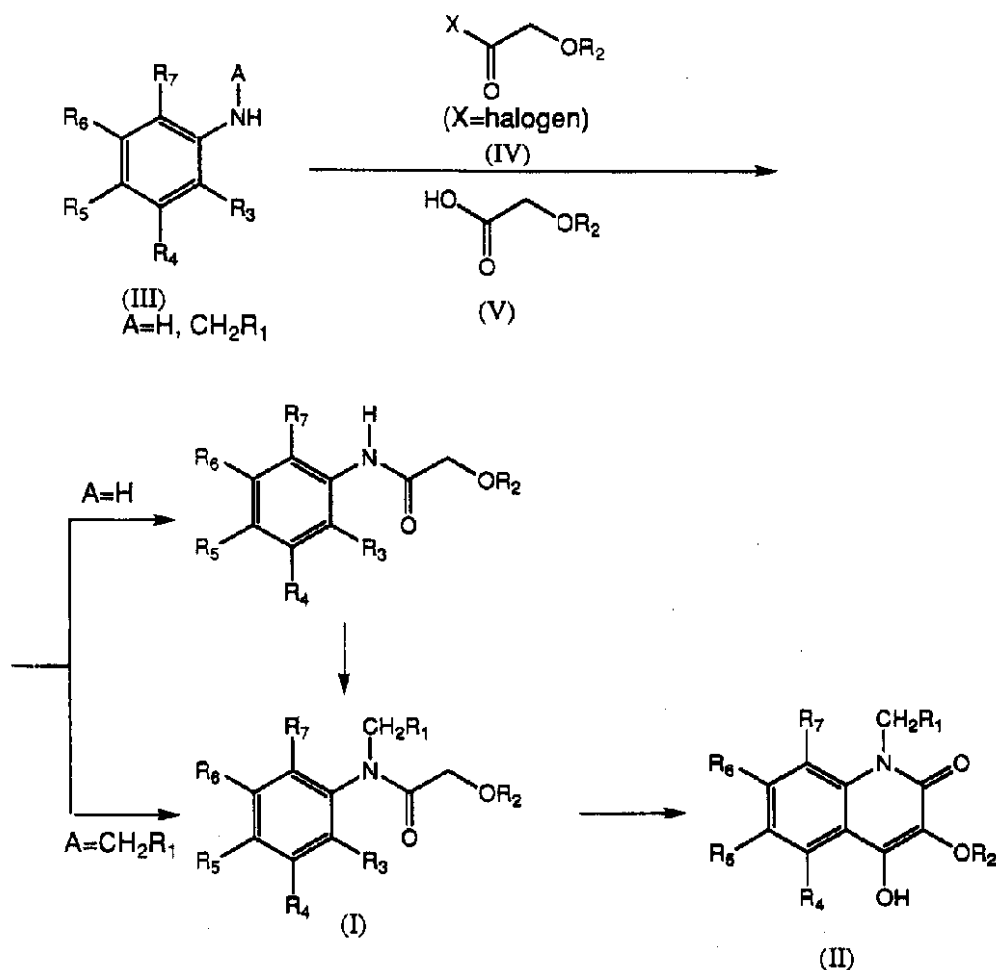
次に、本発明に関わるキノリノン誘導体の製造方法を説明する。

【0065】

本発明の一般式 (II) で表されるキノリノン誘導体は、以下の反応経路に従って製造することができる。

【0066】

【化11】



【0067】

尚、反応経路中の化学式の $R_1 \sim R_7$ は前記と同義である。本発明の製造法は、一般式 (I) で表されるアミド誘導体と塩基性物質とを反応させ、次いで分子内環化反応を行うことを特徴とする。本発明に用いられる塩基性物質としては、例えば、アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ土類金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属アミド等の種々の化合物を挙げることが出来る。

【0068】

例えば、アルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を、アルカリ金属アルコキシドとしては、メトキシナトリウム、エトキシナトリウム、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等の塩基性物質を、アルカリ土類金属アルコキシドとしては、メトキシマグネシウム、エトキシマグネシウム、*tert*-ブトキシマグネシウム、メトキシカルシウム、エトキシカルシウム、*tert*-ブトキシカルシウム、メトキシバリウム、エトキシバリウム、*tert*-ブトキシバリウム等を挙げることが出来る。

【0069】

また、アルカリ金属水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物を、アルカリ土類金属水素化物としては、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物を挙げることが出来る。更に、アルカリ金属アミドとしては、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド等を挙げることが出来る。

【0070】

これらの内でも、塩基性物質としては、特にアルカリ金属アルコキシドやアルカリ金属アミドが好ましい。

10

また、環化反応に必要な塩基性物質の量は、通常、反応させるアミド誘導体に対し、1～5倍モル用いることが出来るが、2～3倍モルが好ましい。例えば、塩基性物質として水素化ナトリウム、或いはトブトキシカリウム、もしくはリチウムジイソプロピルアミドを用いた場合には、アミド誘導体に対して、通常2倍モル用いれば十分である。

【0071】

しかしながら、窒素原子に水素原子が置換した化合物の場合には、4倍モル用いても目的とする環化反応は進行せず、 R_1 は本発明に関わる前記記載の置換基であることが重要である。例えば、2-[(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを4倍モルの水素化ナトリウムとTHF中で反応させた場合は、環化反応は進行しない。

【0072】

20

しかし、 R_1 がメチル基の場合、即ち、窒素原子上にエチル基の置換された化合物（2-[N-エチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル）の場合には、同様の条件で2倍モルの水素化ナトリウムを用いることにより、高収率で目的とするキノリノン誘導体が得られる。また、 R_2 が水素原子の場合には、本発明で目的とする環化反応は進行しない。

【0073】

本発明の製造方法における反応は、反応を阻害しない有機溶媒中で行い、例えば、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、トブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド系溶媒が挙げられる。

30

【0074】

用いる塩基性物質の種類により、好ましい有機溶媒も異なるが、例えば、アルカリ金属アルコキシドの場合には、一般にアルコール系溶媒が好ましく、アルカリ金属アミドであるリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドを用いる際には、アンモニアを溶媒として用いることが出来る。

【0075】

反応温度は、用いる塩基性物質、並びに反応溶媒の種類によっても異なるが、一般に-80℃～100℃、好ましくは、-50℃～50℃であり、反応時間は、通常1～5時間である。

40

【0076】

本発明のアミド誘導体は、(化11)に示される如く一般式(III)で表されるアミン誘導体のアミド化を行うことにより製造することが出来る。但し、一般式(III)で表されるアミン誘導体において、Aが水素原子である場合、アミド化後アルキル化等を行い一般式(I)で表されるアミド誘導体を製造する。また、一般式(I)で表されるアミド誘導体の置換基 $R_4 \sim R_7$ は、一般式(III)で表されるアミン誘導体に既に導入されている場合もあれば、一般式(III)で表されるアミン誘導体のアミド化後、置換基 $R_4 \sim R_7$ を導入することもできる。

【0077】

例えば、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-[(3, 5

50

ージメトキシー４－ヒドロキシシンナモイル）アミノ〕－安息香酸エチルの場合、２－〔
 N－メチルーN－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－アミノ安息香酸エチルと３
 ,５－ジメトキシー４－ヒドロキシ桂皮酸を反応させる事により製造できる。

【００７８】

アミン誘導体のアミド化のアミド化剤として、一般式（IV）で表されるカルボン酸ハライド、もしくは一般式（V）で表されるカルボン酸が挙げられる。

【００７９】

一般式（IV）で表されるカルボン酸ハライドを用いる場合には、反応は、有機溶媒中で行うことが好ましく、用いる有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１,２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N－ジメチルホルムアミド、１－メチルー２－ピロリジノン等のアミド系溶媒を挙げることが出来る。

10

【００８０】

また、反応を促進させる物質の添加は特に必要とはしないが、促進剤としてアミン類、例えばトリエチルアミンやピリジン等の塩基性物質を添加することもできる。反応時間は、用いる試薬の種類及び反応温度により異なるが、通常３０分～３時間である。反応温度は、－１０℃～１００℃、好ましくは、０℃～５０℃である。ここで用いられるカルボン酸ハライドは、塩化物、臭素化物、ヨード化物を挙げることが出来るが、塩化物が好適である。

【００８１】

20

また、一般式（V）で表されるカルボン酸誘導体との反応によっても、目的とする一般式（I）で表されるアミド誘導体を得ることが出来る。この場合には、有機溶媒中で酸触媒の存在下に反応を行うことにより、目的とするアミド誘導体を得ることが出来る。用いる有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒が好ましい。

【００８２】

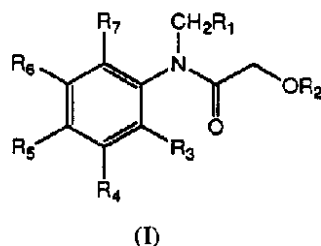
酸触媒としては、通常の水脱水反応によるアミド合成に用いられる酸類が好ましく、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフロロメタンスルホン酸等の有機酸類を用いることが出来る。この反応では、反応中に生成する水を系外に除きながら反応を行うことが望ましい。反応時間は、用いる試薬の種類及び反応温度により異なるが、通常１～１０時間である。反応温度は５０℃～１４０℃で、好ましくは、９０℃～１２０℃である。

30

本発明の新規なアミド誘導体は、
 一般式（I）

【００８３】

【化１２】



40

【００８４】

（式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_2 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_3 はオキシカルボニル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 は、水素原子であり、 R_6 は R_8 、 R_9 、N－（ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラ

50

ルキル基、又はアシル基を表す)又はニトロ基を表す。)で表されるアミド誘導体である。

【0085】

詳しくは、 R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～5のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～9のアルケニル基、又は炭素数5～8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基であるアミド誘導体である。

10

【0086】

または、 R_1 が水素原子であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基であるアミド誘導体である。

【0087】

更に詳しくは、 R_1 が、水素原子、又は直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であるアミド誘導体である。

20

【0088】

本発明におけるアミド誘導体の具体的な例としては、例えば、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(プロポキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、

【0089】

2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ヘキシロキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(オクチロキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(デシロキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(2-プロペニロキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、

30

【0090】

2-[N-メチル-N-[(3-ブテニロキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(5-ヘキセニロキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ゲラニロキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(4-メトキシフェノキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(4-ヒドロキシフェノキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、

40

【0091】

2-[N-メチル-N-[(3,4-ジメチルフェノキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(4-ヒドロキシベンジルオキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(3,4-ジメチルベンジルオキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-エチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、

50

【0092】

2- [N-エチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸メチル、
 2- [N-エチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-エチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-プロピル-N- (ヘキシロキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-プロピル-N- (オクチロキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-プロピル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、

【0093】

2- [N-ブチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ブチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ブチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ブチル-N- (フェノキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ブチル-N- [(4-メトキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ブチル-N- [(4-ヒドロキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、

【0094】

2- [N-ヘキシル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-オクチル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-デシル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N- (2-プロペニル) -N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸メチル、

【0095】

2- [N- (3-ブテニル) -N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N- (5-ヘキセニル) -N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N- (2-プロペニル) -N- (ヘキシロキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ゲラニル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-プレニル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、

【0096】

2- [N-ベンジル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-ベンジル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N- (2-プロペニル) -N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-ニトロ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸メチル、
 2- [N-メチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

【0097】

2- [N-メチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- (ヘキシロキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- (オクチロキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

【0098】

2- [N-メチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- (フェノキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
 2- [N-メチル-N- [(4-メトキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

【0099】

10

20

30

40

50

2- [N-メチル-N- [(4-ヒドロキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、2- [[N-メチル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ]] -4-アミノ-安息香酸エチル、2- [N-エチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸メチル、

【0100】

2- [N-エチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸メチル、
2- [N-エチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-エチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-プロピル-N- (ヘキシルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-プロピル-N- (オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-プロピル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

10

【0101】

2- [N-ブチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ブチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ブチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ブチル-N- (フェノキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ブチル-N- [(4-メトキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

20

【0102】

2- [N-ブチル-N- [(4-ヒドロキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ヘキシル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-オクチル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N- (2-プロペニル) -N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸メチル、
2- [N- (3-ブテニル) -N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

【0103】

2- [N- (5-ヘキセニル) -N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N- (2-プロペニル) -N- (ヘキシルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ゲラニル-N- (オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-プレニル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、
2- [N-ベンジル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アミノ-安息香酸エチル、

30

【0104】

2- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-アミノ-安息香酸メチル、
2- [N-メチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸メチル、
2- [N-メチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸メチル、
2- [N-メチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル、
2- [N-メチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル、

40

【0105】

2- [N-メチル-N- (ヘキシルオキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル、
2- [N-メチル-N- (オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル、
2- [N-メチル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル、
2- [N-メチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、
2- [N-メチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-デシルアミノ-安息香酸エチル、

【0106】

50

2- [N-メチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (フェノキシアセチル) アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(4-メトキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(4-ヒドロキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-オクチルアミノ-安息香酸エチル、

【0107】

2- [N-メチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-ビニルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4- (2-プロペニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4- (2-プロペニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-エチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸メチル、

10

2- [N-エチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸メチル、2- [N-エチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-エチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-プロピル-N- (ヘキシルオキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-プロピル-N- (オクチルオキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニルアミノ) -安息香酸エチル、

20

【0108】

2- [N-プロピル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-ブチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-ブチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-ブチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-ブチル-N- (フェノキシアセチル) アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、

【0109】

30

2- [N-ブチル-N- [(4-メトキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4- (5-ヘキセニル) アミノ-安息香酸エチル、2- [N-ブチル-N- [(4-ヒドロキシフェノキシ) アセチル] アミノ] -4-ゲラニルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-ヘキシル-N- (ベンジルオキシアセチル) アミノ] -4-ゲラニルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-オクチル-N- [(4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -4-ゲラニルアミノ-安息香酸エチル、

【0110】

2- [N-メチル-N- (メトキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸メチル、2- [N-メチル-N- (エトキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸メチル、2- [N-メチル-N- (プロポキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ブトキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ヘキシルオキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、

40

【0111】

2- [N-メチル-N- (オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(2-プロペニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(3-ブテニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- [(5-ヘキセニルオキシ) アセチル] アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチル、2- [N-メチル-N- (ゲラニルオキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ

50

－安息香酸エチル、

【0112】

2－[N－メチル－N－(フェノキシアセチル)アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－[(4－メトキシフェノキシ)アセチル]アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－[(4－ヒドロキシフェノキシ)アセチル]アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(ベンジルオキシアセチル)アミノ]－4－(2－プロペニル)アミノ－安息香酸エチル、

【0113】

2－[N－メチル－N－[(4－ヒドロキシベンジルオキシ)アセチル]アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－(2－プロペニル)－N－(エトキシアセチル)アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸メチル、2－[N－(3－ブテニル)－N－(プロポキシアセチル)アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－(5－ヘキセニル)－N－(ブトキシアセチル)アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－(2－プロペニル)－N－(ヘキシルオキシアセチル)アミノ]－4－アセチルアミノ－安息香酸エチル、

【0114】

2－[N－メチル－N－(オクチルオキシアセチル)アミノ]－4－ベンゾイルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－ゲラニル－N－(オクチルオキシアセチル)アミノ]－4－ベンゾイルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－プレニル－N－[(5－ヘキセニルオキシ)アセチル]アミノ]－4－ベンゾイルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－ゲラニル－N－(エトキシアセチル)アミノ]－4－アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(メトキシアセチル)アミノ]－4－ベンジルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－ベンジル－N－(ベンジルオキシアセチル)アミノ]－4－ベンジルアミノ－安息香酸エチル、

【0115】

2－[N－ベンジル－N－[(4－ヒドロキシベンジルオキシ)アセチル]アミノ]－4－ベンジルアミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(メトキシアセチル)アミノ]－4－シンナモイルアミノ－安息香酸メチル、2－[N－メチル－N－(エトキシアセチル)アミノ]－4－シンナモイルアミノ－安息香酸メチル、2－[N－メチル－N－(プロポキシアセチル)アミノ]－4－(3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(ブトキシアセチル)アミノ]－4－(3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、

【0116】

2－[N－メチル－N－(ヘキシルオキシアセチル)アミノ]－4－(3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(オクチルオキシアセチル)アミノ]－4－[(3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ]－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－[(2－プロペニルオキシ)アセチル]アミノ]－4－(4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、

【0117】

2－[N－メチル－N－[(3－ブテニルオキシ)アセチル]アミノ]－4－(3,4－ジヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－[(5－ヘキセニルオキシ)アセチル]アミノ]－4－(3－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]－4－(3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル)アミノ－安息香酸エチル、2－[N－メチル－N－(メトキシアセチル)アミノ]－4－(N－メチル－アセチル)アミノ－安息香酸メチル、

【0118】

2－[N－メチル－N－(エトキシアセチル)アミノ]－4－(N,N－ジメチル)アミ

10

20

30

40

50

ノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(プロポキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ヘキシルオキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチル)アミノ-安息香酸エチル、

【0119】

2-[N-メチル-N-[(2-プロペニルオキシ)アセチル]アミノ]-4-(N-メチル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(3-ブテニルオキシ)アセチル]アミノ]-4-(N-エチル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(5-ヘキセニルオキシ)アセチル]アミノ]-4-(N-エチル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-4-(N-ブチル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、

10

【0120】

2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-4-[N-(2-プロペニル)-N-アセチル]アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(4-メトキシフェノキシ)アセチル]アミノ]-4-(N-ゲラニル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-[(4-ヒドロキシフェノキシ)アセチル]アミノ]-4-(N-ベンジル-N-アセチル)アミノ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-(N-メチル-N-ベンジル)アミノ-安息香酸エチル、

20

【0121】

2-[N-エチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-デシル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(デシルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-(2-プロペニル)-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸メチル、

30

【0122】

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、2-[N-ゲラニル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、2-[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸メチル、

【0123】

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ベンジルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ベンジルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アセチルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-メチルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-エチル-N-(3,4-ジメチルベンジルオキシ)アセチル]アミノ]-4-ヘキシルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチルアミノ)-安息香酸メチル、

40

【0124】

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-デシルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ビニルアミノ-安息

50

香酸メチル、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-ヘキシルアミノ-安息香酸メチル、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(N,N-ジメチルアミノ)-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(N-メトキシアセチル)アミノ]-4-ゲラニルアミノ-安息香酸エチル、

【0125】

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-[(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)アミノ]-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(2-ピリジルオキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-(2-フラニル)メチル-N-メトキシアセチル]アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチル、2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-6-フェノキシカルボニル-安息香酸エチル、

10

【0126】

2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-6-デシルオキシカルボニル-安息香酸エチル、2-[N-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)-N-エトキシアセチル]アミノ]-6-ヘキシルアミノ-安息香酸エチル等が挙げられ、これらは医薬、特に抗アレルギー剤として有用なキノリノン誘導体の重要な合成中間体として用いられる。

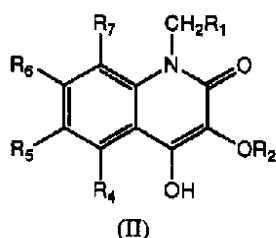
【0127】

本発明の製造方法で得られる新規なキノリノン誘導体は、
一般式(II)

【0128】

20

【化13】



【0129】

30

(式中、 R_{11} は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_{22} はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 $R_4 \sim R_7$ は各々独立に、水素原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、 R_8 、 R_9 N- (ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アシル基を表す)、

【0130】

ニトロ基、及び $R_{10}OOC-$ (ここで、 R_{10} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基を表す) からなる群から選ばれる基を表す。但し、 R_4 、 R_5 及び R_7 が水素原子であり、 R_6 が水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、 R_8 、 R_9 N- (ここで、 R_8 と R_9 は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す)、及びニトロ基からなる群から選ばれる基である化合物、並びに、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子であり、 R_7 がメトキシ基である化合物を除く。)

40

で表されるキノリノン誘導体である。

【0131】

詳しくは、 R_1 が水素原子、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1~9のアルキル基、水酸基を有する直鎖状もしくは枝分れした炭素数1~5のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2~9のアルケニル基、又は炭素数5~8のアリール基であり、 R_2 が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1~10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2~

50

10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、

【0132】

R₄～R₇が各々独立に、水素原子、水酸基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルコキシ基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニルオキシ基、炭素数5～8のアリール基、炭素数5～8のアリールオキシ基、又は炭素数7～9のアラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基であり、

【0133】

R₈とR₉は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基であり、R₁₀が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であるキノリノン誘導体で、

10

【0134】

但し、R₄、R₅及びR₇が水素原子であり、R₆が水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、R₈R₉N-（ここで、R₈とR₉は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す）、及びニトロ基からなる群から選ばれる基である化合物、並びに、R₄、R₅及びR₆が水素原子であり、R₇がメトキシ基である化合物を除く、キノリノン誘導体である。

20

【0135】

更に詳しくは、R₁が水素原子であり、R₂が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であり、R₄～R₇が各々独立に、水素原子、水酸基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルコキシ基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニルオキシ基、炭素数5～8のアリール基、

【0136】

炭素数5～8のアリールオキシ基、又は炭素数7～9のアラルキルオキシ基から選ばれる基であり、R₈とR₉は各々独立に、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数7～9のアラルキル基、又は炭素数2～12のアシル基であり、R₁₀が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であるキノリノン誘導体で、

30

【0137】

但し、R₄、R₅及びR₇が水素原子であり、R₆が水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、R₈R₉N-（ここで、R₈とR₉は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す）、及びニトロ基からなる群から選ばれる基である化合物、並びに、R₄、R₅及びR₆が水素原子であり、R₇がメトキシ基である化合物を除く、キノリノン誘導体である。

40

【0138】

更に詳しくは、R₁が水素原子、又は直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～9のアルキル基であり、R₂が直鎖状もしくは枝分れした炭素数1～10のアルキル基、直鎖状もしくは枝分れした炭素数2～10のアルケニル基、炭素数5～8のアリール基、又は炭素数7～9のアラルキル基であるキノリノン誘導体で、

【0139】

但し、R₄、R₅及びR₇が水素原子であり、R₆が水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、R₈R₉N-（ここで、R₈とR₉は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表す）、及びニトロ

50

基からなる群から選ばれる基である化合物、並びに、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子であり、 R_7 がメトキシ基である化合物を除く、キノリノン誘導体である。

【0140】

本発明により製造されるキノリノン誘導体の具体例としては、例えば、7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2(1H)-キノリノン、5-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2(1H)-キノリノン、6-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2(1H)-キノリノン、7-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-デシル-2(1H)-キノリノン、

【0141】

7-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2(1H)-キノリノン 10
、7-ニトロ-3-デシルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、8-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2(1H)-キノリノン、7-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2(1H)-キノリノン、7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-2(1H)-キノリノン、

【0142】

6-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-(6-ヒドロキシヘキシル)-2(1H)-キノリノン、7-アミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-アミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-ゲラニル-2(1H) 20
(1H)-キノリノン、5-アミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、6-アミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、8-アミノ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

【0143】

7-アミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、6-アミノ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-フリルメチル)-2(1H)-キノリノン、7-アミノ-3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-アミノ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-アミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ 30
エチル)-2(1H)-キノリノン、

【0144】

7-ベンゾイルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、5-アセチルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、6-アセチルアミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、8-アセチルアミノ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-[(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

【0145】

7-[(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-アセチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-ベンゾイルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-メチルアミノ-3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

【0146】

7-ヘキシルアミノ-3-(3, 4-ジメチルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-エチル-2(1H)-キノリノン、7-(N, N-ジメチルアミノ)-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、7-ベンジルアミノ-3- 50

メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-デシルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ビニルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

【0147】

6-(2-フリルメチル)アミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-(2-ピリジルメチル)アミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-(3,4-ジメチルベンジル)アミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ゲラニルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-プロペニルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

10

【0148】

6-ベンジルメチルアミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、8-ブチルアミノ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ヘキシルアミノ-3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ヒドロキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-ヒドロキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、6-ヒドロキシ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、8-ヒドロキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H) -キノリノン、7-ヒドロキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

20

【0149】

7-ヒドロキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2 (1H) -キノリノン、7-ビニルオキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-オクチルオキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-デシルオキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

【0150】

5-フェノキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、5-ゲラニルオキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、6-プロペニルオキシ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、8-ベンジルオキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H) -キノリノン、

30

【0151】

7-メトキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ブトキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2 (1H) -キノリノン、7-メチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2 (1H) -キノリノン、7-ヘキシル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-デシル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

40

【0152】

6-プロペニル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ゲラニル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-(3,4-ジメチルベンジル)-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-ブチル-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、6-フェニル-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、

【0153】

6-プロペニル-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、8-メチル-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H) -

50

キノリノン、7-メチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ブチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2 (1H) -キノリノン、

【0154】

5, 7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5, 7-ジヒドロキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、5, 7-ジメトキシ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、5, 7-ジベンジルオキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H) -キノリノン、5, 7-ジプロペニルオキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

10

【0155】

5-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-プロペニルオキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-ヒドロキシカルボニル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

【0156】

7-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ベンジルアミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-デシル-2 (1H) -キノリノン、6-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-(6-ヒドロキシヘキシル)-2 (1H) -キノリノン、5-アミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-ゲラニル-2 (1H) -キノリノン、

20

【0157】

7-[(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-メチルアミノ-3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-ヘキシルアミノ-3-(3, 5-ジメチルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン、6-デシルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ビニルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

30

【0158】

6-(3, 5-ジメチルベンジルアミノ)-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-(2-プロペニルオキシ)-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H) -キノリノン、7-メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-(2-プロペニル)-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ブチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-プロペニル)-2 (1H) -キノリノン、7-ニトロ-3-(2-ピリジルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-フラニル)メチル-2 (1H) -キノリノン、5-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

40

5-デシルオキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、5-ヘキシルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-(3, 5-ジメチルベンジルオキシ)-2 (1H) -キノリノン

【0159】

5-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、6-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン、8-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -

50

キノリノン、5-アミノ-3-オクチルオキシ-3-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-アミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-アミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、5-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-ヘキシルアミノ-5-エチル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、

10

【0160】

6-メトキシ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H)-キノリノン、6-ベンジルオキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H)-キノリノン、6-プロペニルオキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-プロペニルオキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-ヒドロキシカルボニル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-メトキシ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H)-キノリノン、8-ベンジルオキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H)-キノリノン、8-プロペニルオキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン

20

【0161】

8-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-プロペニルオキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-ヒドロキシカルボニル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、5-オクチルオキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、6-ヘキシル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-ヘキシルオキシ-3-ヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-オクチル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-メチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-デシルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン等のキノリノン誘導体が挙げられ、これらの化合物及びその生理学的に許容される塩は後述の実施例で示すように、アレルギー反応を抑制する作用を有し、且つ低毒性であり、抗アレルギー剤として種々のアレルギー性疾患の治療又は予防に極めて有用である。

30

【0162】

本発明にいうアレルギー性疾患とは、外因性又は内因性の抗原により生体の免疫機構が過剰に活性化された結果生じる疾患であり、例えば、即時型喘息、遅延型喘息、気管支喘息、小児喘息、過敏性肺臓炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギー、アレルギー性胃腸炎、アレルギー性大腸炎、薬物アレルギー、自己免疫性疾患等が挙げられる。

40

【0163】

本発明化合物を有効成分とする抗アレルギー剤は、経口 (内服又は吸入) 又は非経口投与 (例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等) することが出来、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することが出来る。

【0164】

50

かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の製剤形体に調製することが出来る。

【0165】

これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することが出来る。これらの無毒性の添加剤の具体例を以下に列挙する。

【0166】

まず、賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体（デキストリン、カルボキシメチルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、糖類（乳糖、白等、ブドウ糖等）、ケイ酸及びケイ酸塩類（天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

10

【0167】

結合剤としては、でんぷん及びその誘導体（アルファ化デンプン、デキストリン等）、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、白糖等）、エタノール、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

20

【0168】

崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体（カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等）、トラガント、ゼラチン、寒天等が挙げられる。

【0169】

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類（軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等）、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール等が挙げられる。

30

【0170】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、リン酸塩類（リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等）、アルコール類（クロロブタノール、ベンジルアルコール等）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

【0171】

酸化防止剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、ロンガリット、エリソルビン酸、L-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、d l- α -トコフェロール等が挙げられる。

40

【0172】

等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。また緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸、リン酸塩（リン酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

【0173】

コーティング剤としては、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）、セラック、ポリ

50

ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類（ポリ-2-ビニルピリジン、ポリ-2-ビニル-5-エチルピリジン等）、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体等が挙げられる。

【0174】

矯味剤としては、糖類（ブドウ糖、白糖、乳糖等）、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。また溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸ナトリウム、石鹼類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリブレングリコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【0175】

基剤としては、脂肪類（豚脂等）、植物油（オリーブ油、ゴマ油等）、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類（ステアリルアルコール、セタノール等）等が挙げられる。

【0176】

分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体（メチルセルロース等）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。また安定化剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸水素ナトリウム等）、窒素、二酸化炭素等が挙げられる。

【0177】

また、かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01～100重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【0178】

本発明の抗アレルギー剤の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変えることが出来るが、一般に有効成分として、経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～50mg、好ましくは、0.05～10mgである。

【0179】

また非経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～10mg、好ましくは0.01～5mg投与することが好ましい。また、上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することが出来、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることが出来る。

【0180】

【実施例】

次に、実施例によって本発明を具体的に説明するが、もとより本実施例の範囲に、本発明の範囲が限定されるものではない。

【0181】

（実施例1）

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル（化合物1）4-ニトロアントラニル酸エチル20.00g（95.15mmol）をトルエン60mlに混合し、更にオクチルオキシ酢酸19.71g（104.67mmol）、パラトルエン
スルホン酸・1水和物0.91g（4.76mmol）を添加し、115～120℃にて、6時間攪拌した（反応中生成する水は、系外に除きながら反応を行った）。

【0182】

反応液を30℃以下に冷却し、トリエチルアミン0.53g（5.71mmol）を添加後、反応液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物にメタノール100mlを添加し、40℃にて攪拌後、5℃以下に冷却し1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧下に乾燥を行って、標題化合物（1）41.64gを得た。（収率93.9%）

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , δ -TMS）；11.86（s, 1H）, 9.68（s, 1H）, 8.21（d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.91（d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 4.22（m, 2H）, 4.13（s, 2H）, 3.63（t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$ ）, 1.80

10

20

30

40

50

～1.20 (m, 15H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}); 3240, 2850, 1740, 1550, 1345 元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値(%): C 59.98; H 7.42; N 7.36; O 25.23

実測値(%): C 59.75; H 7.57; N 7.26; O 25.42

【0183】

(実施例2)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(化合物1) 4-ニトロアントラニル酸エチル20.00g(95.15mmol)をテトラヒドロフラン60mlに混合し、5～15℃にてオクチルオキシ酢酸クロリド21.63g(104.67mmol)を滴下し、トリエチルアミン11.65g(115.14mmol)を同温度にて添加後、1時間攪拌した。 10

【0184】

反応液を濾過し、得られた濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物にメタノール100mlを添加し、40℃にて攪拌後、5℃以下に冷却し1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧下に乾燥を行って、標題化合物(1)41.91gを得た。(収率94.5%)

得られた化合物の物性値は(実施例1)で得られた化合物と同一の値を示した。

【0185】

(実施例3)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチル(化合物2) 2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル10.00g(26.28mmol)を、2-メトキシエタノール58.00mlとトルエン16mlの混合溶液に添加し、20℃以下にて亜鉛末6.88g(105.21mmol)を添加した。酢酸9.47gを45℃以下にて滴下後、1時間攪拌した。更に80～85℃に昇温し、3時間攪拌反応を行った。 20

【0186】

30℃に冷却後、反応液を濾過し、トルエン50mlにて固形物を洗浄した。濾液に水30ml、10%硫酸10gを添加した後、静置分液した。水層をトルエンにて抽出を行った後、トルエン層を水30mlにて洗浄し、更に5%重曹水30mlにて洗浄後、減圧濃縮を行った。得られた粗生成物にヘプタン31mlを添加し、5～10℃に冷却して、析出した結晶を濾過後、減圧乾燥を行い標題化合物(2)9.07gを得た。(収率98.4%) 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 11.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.35 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.22 (bs, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 1.80～1.20 (m, 15H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 2850, 1725

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 65.11; H 8.63; N 7.99; O 18.26

実測値(%): C 65.23; H 8.57; N 7.86; O 18.34

【0187】

(実施例4)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチル(化合物3)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチル10.00g(28.53mmol)を50mlのDMFに溶解し、0～5℃に冷却した。ナトリウムエトキシド0.99g(14.27mmol)を添加後、-10℃～-5℃に冷却し、硫酸ジメチル2.20g(17.12mmol)を添加した。 50

【0188】

1時間攪拌の後、ナトリウムエトキシド0.99 g (14.27 mmol)を添加後、硫酸ジメチル2.20 g (17.12 mmol)を滴下した。1時間攪拌の後、ナトリウムエトキシド0.40 g (5.71 mmol)を添加後、硫酸ジメチル0.88 g (6.85 mmol)を滴下した。1時間攪拌の後、ナトリウムエトキシド0.40 g (5.71 mmol)を添加後、硫酸ジメチル0.88 g (6.85 mmol)を滴下した。

【0189】

1時間攪拌の後、20℃以下にて、1%硫酸5.00 g、水50 mlを添加し、静置分液した。トルエン層に水50 mlを添加し静置分液した後、トルエン層を0～5℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧下に乾燥して、標題化合物(3) 8.54 gを得た。(収率80.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 4.40 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.80～1.20 (m, 15H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)
IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 2850, 1725

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 65.90; H 8.85; N 7.69; O 17.56

実測値(%): C 65.73; H 8.77; N 7.83; O 17.67

【0190】

(実施例5)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-[(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-安息香酸エチル(化合物4)

3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸8.20 g (36.2 mmol)をTHF 30 ml、DMF 0.265 g (3.62 mmol)の混合溶液に添加し、0℃に冷却した。塩化チオニル4.31 g (36.2 mmol)を0～10℃で滴下し、1時間攪拌の後、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸エチル12.00 g (32.9 mmol)のTHF 36 ml溶液を滴下した。

【0191】

5～10℃で30分攪拌の後、ピリジン7.80 g (82.2 mmol)を滴下し、30分間攪拌した。反応液にトルエン60 mlを添加後、水60 mlを添加して、分液した。トルエン層を10%炭酸水素化カリウム溶液にて、2回洗浄の後、硫酸マグネシウムを添加し乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製し、標題化合物(4) 17.66 gを得た。(収率94.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS); 10.52 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.93 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 4.24 (q, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 1.40～1.10 (m, 12H), 0.83 (m, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 1745, 1680, 1225

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$ として

計算値(%): C 65.24; H 7.42; N 4.91; O 22.42

実測値(%): C 65.35; H 7.35; N 4.96; O 22.34

【0192】

(実施例6)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アセチルアミノ-安息香酸エチル(化合物5)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ-安息香酸エチル5.0 g (13.72 mmol)を酢酸エチル15 mlに溶解し、無水酢酸3.0 gを

10

20

30

40

50

添加し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下に乾燥し、得られた粗生成物を、酢酸エチル／ヘキサンより再結晶して、標題化合物(5) 4.73 gを得た。(収率85.0%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) ; 10.52 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 4.24 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.40~1.10 (m, 12H), 0.83 (m, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 3350, 1745, 1680, 1225

元素分析値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値 (%) : C 65.00 ; H 8.43 ; N 6.89 ; O 19.68

実測値 (%) : C 65.12 ; H 8.35 ; N 6.96 ; O 19.57

【0193】

(実施例7)

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(化合物6)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例4と同様にして、標題化合物(6)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$) ; 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.23 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345, 1225

元素分析値 : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%) : C 52.70 ; H 5.44 ; N 9.46 ; O 32.40

実測値 (%) : C 52.55 ; H 5.35 ; N 9.44 ; O 32.66

【0194】

(実施例8)

2-[N-メチル-N-(デシルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(化合物7)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[(デシルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例4と同様にして、標題化合物(7)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$) ; 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.22 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.56 (s, 3H), 1.80~1.20 (m, 19H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345, 1225

元素分析値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%) : C 62.54 ; H 8.11 ; N 6.63 ; O 22.72

実測値 (%) : C 62.55 ; H 8.05 ; N 6.43 ; O 22.97

【0195】

(実施例9)

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ベンジルアミノ安息香酸エチル(化合物8)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[(メトキシアセチル)アミノ]-4-ベンジルアミノ安息香酸エチルを用いる他は、実施例4と同様にして、標題化合物(8)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$) ; 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J

10

20

30

40

50

= 8.8 Hz), 7.22 (m, 5H), 6.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.23 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J = 6.8 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 67.39; H 6.79; N 7.86; O 17.96

実測値(%): C 67.55; H 6.84; N 7.83; O 17.78

【0196】

(実施例10)

2-[N-デシル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(化合物9)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに4-ニトロ-N-デシルアントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりにブトキシ酢酸を用いた他は、実施例1と同様にして、標題化合物(9)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.22 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.25~1.20 (m, 20H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.88 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}); 2850, 1740, 1550, 1345

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値(%): C 64.63; H 8.68; N 6.03; O 20.66

実測値(%): C 64.55; H 8.84; N 6.00; O 20.61

【0197】

(実施例11)

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-デシルアミノ安息香酸エチル(化合物10)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、4-デシルアミノ-N-メチルアントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、メトキシ酢酸を用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(10)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.23 (s, 1H), 4.25 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.25~1.26 (m, 21H), 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 67.94; H 9.42; N 6.89; O 15.74

実測値(%): C 67.99; H 9.34; N 6.78; O 15.89

【0198】

(実施例12)

2-[N-(2-プロペニル)-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(化合物11)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに4-ニトロ-N-(2-プロペニル)アントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりにメトキシ酢酸を用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(11)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.95 (m, 1H), 5.20~5.02 (m, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.13 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.15 (t, 3H, J = 6.8 Hz)

10

20

30

40

50

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値(%) : C 57.48 ; H 5.43 ; N 8.38 ; O 28.72

実測値(%) : C 57.55 ; H 5.45 ; N 8.22 ; O 28.78

【0199】

(実施例13)

2-[N-ゲラニル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-4-アミノ安息香酸エチル
(化合物12)

2-[(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの代わりに2-
[N-ゲラニル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例3と同様にして、標題化合物(12)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.40 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.35 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 4.22 (bs, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.45 (m, 2H), 2.25~1.55 (m, 13H), 1.18 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 3350, 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%) : C 68.63 ; H 8.51 ; N 6.96 ; O 15.90

実測値(%) : C 68.55 ; H 8.57 ; N 6.86 ; O 16.02

【0200】

(実施例14)

2-[N-メチル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-4-アセチルアミノ安息香酸エチル(化合物13)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、4-アセチルアミノ-N-メチルアントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、ゲラニルオキシ酢酸を用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(13)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.40 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.13 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 4.07 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.55 (s, 3H), 2.25~1.55 (m, 13H), 2.23 (s, 3H), 1.18 (m, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 3350, 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値(%) : C 66.95 ; H 7.96 ; N 6.51 ; O 18.58

実測値(%) : C 66.89 ; H 7.97 ; N 6.45 ; O 18.69

【0201】

(実施例15)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-N,N-ジメチルアミノ安息香酸エチル(化合物14)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに4-N,N-ジメチルアミノ-N-メチルアントラニル酸エチルを用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(14)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 4.27 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 1.80~1.20 (m, 15H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%) : C 67.31 ; H 9.24 ; N 7.14 ; O 16.30

実測値(%) : C 67.34 ; H 9.14 ; N 7.13 ; O 16.39

【0202】

(実施例16)

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ビニルアミノ安息香酸エチル(化合物15)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに4-ビニルアミノ-N-メチルアントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりにメトキシ酢酸を用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(15)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 7.88 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 6.23 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.07 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}); 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 61.63; H 6.90; N 9.58; O 21.89

実測値(%): C 61.55; H 6.84; N 9.43; O 22.18

【0203】

(実施例17)

2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ゲラニルアミノ安息香酸エチル(化合物16)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに4-ゲラニルアミノ-N-メチルアントラニル酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりにメトキシ酢酸を用いる他は、実施例1と同様にして、標題化合物(16)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS); 7.88 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 6.23 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.10 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.25 (t, 2H, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.10 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.07 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.25~1.55 (m, 13H), 1.22 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}); 2850, 1725, 1225

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 68.63; H 8.51; N 6.96; O 15.90

実測値(%): C 68.55; H 8.64; N 6.93; O 15.88

【0204】

(実施例18)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-[(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)アミノ]-安息香酸エチル(化合物17) 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸の代わりに3,4,5-トリメトキシ桂皮酸を用いる他は、実施例5と同様にして、標題化合物(17)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS); 10.52 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.93 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 4.24 (q, 2H), 3.78 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 1.40~1.10 (m, 12H), 0.83 (m, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 1745, 1680, 1225

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$ として

計算値(%): C 65.73; H 7.59; N 4.79; O 21.89

実測値(%): C 65.67; H 7.55; N 4.86; O 21.92

【0205】

(実施例 19)

7-[(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物18)

t-ブトキシカリウム16.25g(144.9mmol)をTHF97mlに添加し攪拌溶解した。0℃に冷却後、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチル18.77g(32.9mmol)を56mlのTHFに溶解した溶液を、0~10℃にて滴下した。2mol/L塩酸85gを20℃にて滴下し、酢酸エチル38mlを添加し、静置分液した。有機層を60gの1%NaCl溶液で3回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール70mlを加え、0~5℃にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して、標題化合物(18)15.87gを得た。(収率92%)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.39 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.82 (s, 6H), 3.54 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1600, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値(%): C66.39; H6.92; N5.34; O21.35

実測値(%): C66.45; H7.08; N4.96; O21.51

【0206】

(実施例 20)

7-[(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物18)

水素化ナトリウム5.80g(油性60%、144.9mmol)をTHF90mlに添加し、攪拌溶解した。0℃に冷却後、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチル18.77g(32.9mmol)を56mlのTHFに溶解した溶液を、0~10℃にて滴下した。

2mol/L塩酸85gを20℃にて滴下し、酢酸エチル38mlを添加し、静置分液した。有機層を60gの1%NaCl溶液で3回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール70mlを加え、0~5℃にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して、標題化合物(18)15.70gを得た。(収率92%) 得られた化合物の物性値は、実施例19で得られた化合物と同一の値を示した。

【0207】

(実施例 21)

7-[(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物18)

THF150ml中にて、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン23.39g(144.9mmol)と、n-ブチルリチウム72.5ml(2.0Mヘキサン溶液、144.9mmol)より、常法により調整した。-50℃に冷却後、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチル18.77g(32.9mmol)を50mlのTHFに溶解した溶液を、-40℃以下にて滴下した。

【0208】

2mol/L塩酸85gを0℃にて滴下し、酢酸エチル38mlを添加し、静置分液した。有機層を60gの1%NaCl溶液で3回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール70mlを加え、0~5℃にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、

10

20

30

40

50

減圧乾燥して、標題化合物(18) 16.05 gを得た。(収率93%) 得られた化合物の物性値は、実施例19で得られた化合物と同一の値を示した。

【0209】

(実施例22)

7-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物18)

THF 150 ml 中にて、ジイソプロピルアミン 14.66 g (144.9 mmol) と、n-ブチルリチウム 72.5 ml (2.0 M ヘキサン溶液、144.9 mmol) より、常法により調整した。-50℃に冷却後、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチル 18.77 g (32.9 mmol) を 50 ml の THF に溶解した溶液を、-40℃以下にて滴下した。2 mol/L 塩酸 85 g を 0℃にて滴下し、酢酸エチル 38 ml を添加し、静置分液した。有機層を 60 g の 1% NaCl 溶液で3回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール 70 ml を加え、0~5℃にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して、標題化合物(18) 15.18 gを得た。(収率88%) 得られた化合物の物性値は、実施例19で得られた化合物と同一の値を示した。

10

【0210】

(実施例23)

7-アセチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物19)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-アセチルアミノ-安息香酸エチルを用いた他は、実施例19と同様にして、標題化合物(19)を得た。

20

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ-TMS): 10.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H, J=6.8 Hz)

30

IR (KBr, cm⁻¹): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: C₂₀H₂₈N₂O₄として

計算値(%): C 66.64; H 7.83; N 7.77; O 17.76

実測値(%): C 66.55; H 7.78; N 7.86; O 17.81

【0211】

(実施例24)

7-ベンゾイルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物20)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-ベンゾイルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(20)を得た。

40

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ-TMS): 10.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.60~7.45 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.52 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H, J=6.8 Hz)

IR (KBr, cm⁻¹): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

50

元素分析値：C₂₅H₃₀N₂O₄として

計算値(%)：C 71.06；H 7.16；N 6.63；O 15.15

実測値(%)：C 71.00；H 7.28；N 6.56；O 15.16

【0212】

(実施例25)

7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2(1H)-キノリノン(化合物21)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-エチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(21)を得た。¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：11.05(s, 1H), 8.05(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.68(d, 2H, J=6.8Hz), 1.23(t, 3H, J=6.8Hz)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値：C₁₂H₁₂N₂O₅として

計算値(%)：C 54.54；H 4.58；N 10.60；O 30.28

実測値(%)：C 54.44；H 4.65；N 10.56；O 30.35

【0213】

(実施例26)

6-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2(1H)-キノリノン(化合物22)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-オクチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-ニトロ-安息香酸エチル安息香酸を用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(22)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：11.05(s, 1H), 8.05(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.68(d, 2H, J=6.8Hz), 1.87~1.23(m, 12H), 0.90(t, 3H, J=6.9Hz)

IR(KBr, cm⁻¹)：3500, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値：C₁₈H₂₄N₂O₅として

計算値(%)：C 62.05；H 6.94；N 8.04；O 22.96

実測値(%)：C 62.00；H 7.08；N 8.02；O 22.90

【0214】

(実施例27)

5-アミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物23)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-アミノ-安息香酸エチル安息香酸を用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(23)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.85(s, 1H), 7.88~7.50(m, 3H), 5.90(bs, 2H), 4.23(q, 2H, J=6.8Hz), 3.65(s, 3H), 1.23(t, 3H, J=6.8Hz)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値：C₁₂H₁₄N₂O₃として

計算値(%)：C 61.52；H 6.02；N 11.96；O 20.49

実測値(%)：C 61.55；H 6.07；N 11.78；O 20.60

【0215】

10

20

30

40

50

(実施例 28)

6-アミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物 24)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-5-アミノ-安息香酸エチル安息香酸を用いる他は、実施例 19と同様にして、標題化合物(24)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.90~7.23 (m, 8H), 5.65 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100 元素分析 10
値: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 68.07; H 5.00; N 9.92; O 17.00

実測値(%): C 68.00; H 5.18; N 9.89; O 16.93

【0216】

(実施例 29)

5-アセチルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物 25)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-アセチルアミノ-安息香酸エチル安息香酸を用いる他は、実施例 20と同様にして、標題化合物(25)を得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 11.07 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.90~7.23 (m, 3H), 4.22 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値(%): C 60.86; H 5.84; N 10.14; O 23.16

実測値(%): C 60.99; H 5.78; N 10.09; O 23.14

【0217】

(実施例 30)

6-アセチルアミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物 26)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-5-アセチルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例 21と同様にして、標題化合物(26)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 11.07 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.90~7.23 (m, 8H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として 40

計算値(%): C 66.66; H 4.97; N 8.64; O 19.73

実測値(%): C 66.54; H 4.90; N 8.66; O 19.90

【0218】

(実施例 31)

5-プロペニルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物 27)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-プロペニルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例 22と同様にして、標題化合物(27)を得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.85 (s, 1H), 7.90~7.23 (m, 3H), 5.96 (m, 1H), 5.26 (m, 3H), 4.22 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C 65.67 ; H 6.61 ; N 10.21 ; O 17.50

実測値 (%) : C 65.55 ; H 6.64 ; N 10.34 ; O 17.47

【0219】

(実施例32)

6-ベンジルアミノ-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物28) 10

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-5-ベンジルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(28)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.85 (s, 1H), 7.90~7.15 (m, 13H), 5.26 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (m, 2H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C 74.17 ; H 5.41 ; N 7.52 ; O 12.89 20

実測値 (%) : C 74.00 ; H 5.48 ; N 7.56 ; O 12.96

【0220】

(実施例33)

5-ヒドロキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2-(1H)-キノリノン (化合物29)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-エチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-ヒドロキシ-安息香酸エチル安息香酸を用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(29)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 11.07 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.65~7.13 (m, 3H), 4.22 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.23 (m, 6H) 30

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 62.64 ; H 6.07 ; N 5.62 ; O 25.68

実測値 (%) : C 62.68 ; H 6.05 ; N 5.56 ; O 25.71

【0221】

(実施例34)

7-ヒドロキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物30) 40

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(30)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 11.23 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.23 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.54 (s, 3H), 1.86~1.45 (m, 12H), 0.97 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_4$ として 50

計算値 (%) : C 67.69 ; H 7.89 ; N 4.39 ; O 20.04

実測値 (%) : C 67.78 ; H 7.78 ; N 4.44 ; O 20.00

【0222】

(実施例35)

5-フェノキシ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2-(1H)-キノリノン
(化合物31)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-エチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-フェノキシ安息香酸エチルを用いる他は、
実施例20と同様にして、標題化合物(31)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 10.75 (s, 1H), 7.65~7.13 (m, 8H), 4.22 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.23 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 70.14 ; H 5.89 ; N 4.31 ; O 19.67

実測値 (%) : C 70.08 ; H 5.78 ; N 4.46 ; O 19.68

【0223】

(実施例36)

7-メトキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン
(化合物32)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-メトキシ安息香酸エチルを用いる他は、
実施例21と同様にして、標題化合物(32)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 11.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.23 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.86~1.45 (m, 12H), 0.97 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 68.44 ; H 8.16 ; N 4.20 ; O 19.20

実測値 (%) : C 68.24 ; H 8.28 ; N 4.21 ; O 19.27

【0224】

(実施例37)

7-プトキシ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-プロペニル-2-(1H)-キノリノン
(化合物33)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-プロペニル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-プトキシ安息香酸エチルを用いる他は、
実施例21と同様にして、標題化合物(33)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 11.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.95 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.30 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.86~1.45 (m, 16H), 0.97 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 71.79 ; H 8.79 ; N 3.49 ; O 15.94

実測値 (%) : C 71.67 ; H 8.66 ; N 3.48 ; O 16.19

【0225】

(実施例38)

6-フェニル-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2 (1H)-キノリノン (化合物34)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-オクチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-5-フェニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(34)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.90~7.15 (m, 13H), 3.65 (d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.84~1.23 (m, 12H), 0.90 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

10

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値(%): C 76.12; H 6.83; N 3.06; O 13.99

実測値(%): C 76.01; H 6.87; N 3.05; O 14.07

【0226】

(実施例39)

7-メチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物35)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-メチル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(35)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 11.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.23 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.54 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86~1.45 (m, 12H), 0.97 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 71.89; H 8.57; N 4.41; O 15.12

実測値(%): C 71.77; H 8.43; N 4.45; O 15.35

【0227】

30

(実施例40)

5,7-ジヒドロキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン (化合物36)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(4,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-3,5-ジヒドロキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(36)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 11.23 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)

40

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値(%): C 71.06; H 7.16; N 6.63; O 15.15

実測値(%): C 71.00; H 7.28; N 6.56; O 15.16

【0228】

(実施例41)

5,7-ジベンジルオキシ-3-グラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2 (1H)-キノリノン (化合物37)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(4,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-ベンジ

50

ル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-3,5-ジベンジルオキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(37)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.87 (s, 1H), 7.65~7.13 (m, 23H), 5.40 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.15~1.60 (m, 13)

IR (KBr, cm^{-1}): 35

50, 2940, 1610, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値(%): C 78.02; H 6.71; N 2.27; O 12.99

実測値(%): C 78.00; H 6.78; N 2.34; O 12.88

10

【0229】

(実施例42)

5-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物38)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-6-エトキシカルボニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(38)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.68 (s, 1H), 7.88~7.55 (m, 3H), 4.22 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.84 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.62 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 4H), 1.22 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

20

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値(%): C 63.93; H 6.63; N 4.39; O 25.05

実測値(%): C 63.99; H 6.56; N 4.23; O 25.22

【0230】

(実施例43)

7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-2(1H)-キノリノン(化合物39)

30

2-[N-(2-ヒドロキシメチル)-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(39)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 11.05 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (m, 3H), 2.88 (m, 2H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1400, 1250

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ として

40

計算値(%): C 51.43; H 4.32; N 9.99; O 34.26

実測値(%): C 51.33; H 4.35; N 10.01; O 34.31

【0231】

(実施例44)

7-アセチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物19)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アセチルアミノ-安息香酸エチルを、t-ブトキシカリウムの代わりに、エトキシマグネシウムを用いる他は、実施例19と同

50

様にして、標題化合物（１９）を得た。

【０２３２】

（実施例４５）

７－アセチルアミノ－３－オクチルオキシ－４－ヒドロキシ－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン（化合物１９）

２－〔Ｎ－メチル－Ｎ－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－（３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシシンナモイル）アミノ－安息香酸エチルの代わりに２－〔Ｎ－メチル－Ｎ－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－アセチルアミノ－安息香酸エチルを、水素化ナトリウムの代わりに、水素化カルシウムを用いる他は、実施例２０と同様にして、標題化合物（１９）を得た。

10

【０２３３】

（実施例４６）

５－ニトロ－３－メトキシ－４－ヒドロキシ－１－エチル－２（１Ｈ）－キノリノン（化合物４０）

２－〔Ｎ－メチル－Ｎ－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－（３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシシンナモイル）アミノ－安息香酸エチルの代わりに２－〔Ｎ－エチル－Ｎ－（メトキシアセチル）アミノ〕－６－ニトロ－安息香酸エチルを用いる他は、実施例２５と同様にして、標題化合物（４０）を得た。¹H-NMR（d₆-DMSO，δ-TMS）：１１．０５（s，１H），８．０９（m，３H），３．７５（s，３H），３．６８（d，２H，J=6.8Hz），１．２３（t，３H，J=6.8Hz）

20

IR（KBr，cm⁻¹）：３５５０，２９４０，１６１０，１５１５，１２５０，１１００

元素分析値：C₁₂H₁₂N₂O₅として

計算値（％）：C 54.54；H 4.58；N 10.60；O 30.28

実測値（％）：C 54.43；H 4.45；N 10.67；O 30.45

【０２３４】

（実施例４７）

６－ニトロ－３－ブトキシ－４－ヒドロキシ－１－デシル－２（１Ｈ）－キノリノン（化合物４１）

２－〔Ｎ－メチル－Ｎ－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－（３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシシンナモイル）アミノ－安息香酸エチルの代わりに２－〔Ｎ－デシル－（ブトキシアセチル）アミノ〕－５－ニトロ－安息香酸エチルを用いる他は、実施例１９と同様にして、標題化合物（４１）を得た。

30

¹H-NMR（d₆-DMSO，δ-TMS）：１１．０５（s，１H），８．０９（m，３H），４．１２（d，２H，J=6.8Hz），３．７５（d，２H，J=6.9Hz），２．２３～１．２３（m，２０H），０．９０（m，６H）

IR（KBr，cm⁻¹）：３５５０，２９４０，１６１０，１５１５，１２５０，１１００

元素分析値：C₂₃H₃₄N₂O₅として

計算値（％）：C 66.00；H 8.19；N 6.69；O 19.12

実測値（％）：C 66.09；H 8.09；N 6.67；O 19.15

40

【０２３５】

（実施例４８）

８－ニトロ－３－メトキシ－４－ヒドロキシ－１－ベンジル－２（１Ｈ）－キノリノン（化合物４２）

２－〔Ｎ－メチル－Ｎ－（オクチルオキシアセチル）アミノ〕－４－（３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシシンナモイル）アミノ－安息香酸エチルの代わりに２－〔Ｎ－ベンジル－Ｎ－（メトキシアセチル）アミノ〕－３－ニトロ－安息香酸エチルを用いる他は、実施例１９と同様にして、標題化合物（４２）を得た。

¹H-NMR（d₆-DMSO，δ-TMS）：１１．０５（s，１H），８．０９（m，３

50

H), 7.25 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値(%): C 62.57; H 4.32; N 8.59; O 24.52

実測値(%): C 62.45; H 4.45; N 8.67; O 24.43

【0236】

(実施例49)

6-ニトロ-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-(6-ヒドロキシヘキシル)-2(1H)-キノリノン(化合物43)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(43)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 11.05 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 4.12 (d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.87 (m, 3H), 3.75 (d, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.23~1.23 (m, 12H), 0.90 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値(%): C 60.30; H 6.93; N 7.40; O 25.38

実測値(%): C 60.24; H 7.09; N 7.28; O 25.39

【0237】

(実施例50)

5-アミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-ゲラニル-2(1H)-キノリノン(化合物44)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-ゲラニル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-アミノ安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(44)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.87 (s, 1H), 7.65~7.06 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.15~1.60 (m, 13H), 1.23 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 70.76; H 7.92; N 7.86; O 13.47

実測値(%): C 70.74; H 7.89; N 7.78; O 13.59

【0238】

(実施例51)

8-アミノ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物45)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-3-アミノ安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(45)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.87 (s, 1H), 7.65~7.06 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.15~1.60 (m, 13H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 70.15; H 7.65; N 8.18; O 14.02

実測値(%): C 70.18; H 7.79; N 7.98; O 14.05

【0239】

(実施例52)

7-[(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物46)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(46)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1600, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値(%): C 66.89; H 7.12; N 5.20; O 20.79

実測値(%): C 66.78; H 7.08; N 5.23; O 20.91

【0240】

(実施例53)

5-メチルアミノ-3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物47)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル) アミノ] -6-メチルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(47)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.88~7.20 (m, 8H), 5.70 (bs, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 69.66; H 5.85; N 9.03; O 15.47

実測値(%): C 69.78; H 5.78; N 9.00; O 15.44

【0241】

(実施例54)

5-ヘキシルアミノ-3-(3, 5-ジメチルベンジルオキシ) -4-ヒドロキシ-1-エチル-2 (1H) -キノリノン (化合物48)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-エチル-N-(3, 5-ジメチルベンジルオキシ) アセチル] アミノ] -6-ヘキシルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(48)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.88~7.20 (m, 6H), 5.65 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.65 (d, 2H, $J=$

10

20

30

40

50

7.2 Hz), 2.89 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.86~1.23 (m, 8H), 2.18 (s, 6H), 1.15 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.90 (t, 3H, J=6.9 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 73.90; H 8.11; N 6.63; O 11.36

実測値(%): C 73.88; H 8.05; N 6.69; O 11.38

【0242】

(実施例55)

6-デシルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物49) 10

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-メトキシアセチル]アミノ]-5-デシルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(49)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.85 (s, 1H), 7.88~7.40 (m, 3H), 5.65 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.89~1.18 (m, 16H), 0.90 (t, 3H, J=6.9 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100 20

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 69.97; H 8.95; N 7.77; O 13.32

実測値(%): C 69.98; H 8.95; N 7.58; O 13.49

【0243】

(実施例56)

6-ビニルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物50)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-メトキシアセチル]アミノ]-5-ビニルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(50)を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.85 (s, 1H), 7.88~7.40 (m, 3H), 6.23 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 63.40; H 5.73; N 11.38; O 19.49

実測値(%): C 63.39; H 5.78; N 11.45; O 19.38

【0244】

(実施例57)

6-(3,5-ジメチルベンジルアミノ)-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物51) 40

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-(3,5-ジメチルベンジルアミノ)-安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(51)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.85 (s, 1H), 7.88~7.20 (m, 6H), 5.65 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100 50

元素分析値：C₂₀H₂₂N₂O₃として

計算値(%)：C 70.98；H 6.55；N 8.28；O 14.18

実測値(%)：C 71.01；H 6.45；N 8.33；O 14.21

【0245】

(実施例58)

6-ゲラニルアミノ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物52)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-ゲラニルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(52)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.85(s, 1H), 7.68~7.20(m, 3H), 5.65(bs, 1H), 5.45(m, 1H), 5.08(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.34(d, 2H, J=7.5Hz), 2.25~1.55(m, 13H)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値：C₂₁H₂₈N₂O₃として

計算値(%)：C 70.76；H 7.92；N 7.86；O 13.47

実測値(%)：C 70.67；H 7.96；N 7.87；O 13.50

【0246】

(実施例59)

8-ブチルアミノ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物53)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-3-ブチルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(53)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.85(s, 1H), 7.68~7.20(m, 3H), 5.58(bs, 1H), 5.45(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.12(d, 2H, J=7.5Hz), 3.56(s, 3H), 2.89(d, 2H, J=7.2Hz), 2.25~1.55(m, 17H), 0.90(t, 3H, J=6.9Hz)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値：C₂₄H₃₄N₂O₃として

計算値(%)：C 72.33；H 8.60；N 7.03；O 12.04

実測値(%)：C 72.18；H 8.59；N 7.07；O 12.16

【0247】

(実施例60)

6-デシルオキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物54)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-デシルオキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(54)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.85(s, 1H), 7.68~7.20(m, 3H), 4.18(d, 2H, J=7.2Hz), 3.80(d, 3H), 3.56(s, 3H), 1.86~1.18(m, 16H), 0.90(t, 3H, J=6.9Hz)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値：C₂₁H₃₁N₁O₄として

計算値(%)：C 69.77；H 8.65；N 3.88；O 17.71

実測値(%)：C 69.68；H 8.59；N 3.90；O 17.83

【0248】

(実施例61)

6-(2-プロペニルオキシ)-3-フェノキシ-4-ヒドロキシ-1-オクチル-2-(1H)-キノリノン(化合物55)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-オクチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-5-(2-プロペニルオキシ)-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(55)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 8H), 5.80 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.67 (t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.86~1.18 (m, 12H), 0.90 (t, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値(%): C 74.08; H 7.41; N 3.32; O 15.18

実測値(%): C 74.10; H 7.43; N 3.40; O 15.07

【0249】

(実施例62)

8-ベンジルオキシ-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2-(1H)-キノリノン(化合物56)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-ベンジル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-3-ベンジルオキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(56)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 13H), 5.40 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.24 (t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.67 (s, 2H), 2.15~1.45 (m, 13H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値(%): C 77.77; H 6.92; N 2.75; O 12.56

実測値(%): C 77.88; H 6.89; N 2.76; O 12.47

【0250】

(実施例63)

7-メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物57)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-メチル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(57)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 65.74; H 5.98; N 6.39; O 21.89

実測値(%): C 65.77; H 5.89; N 6.55; O 21.79

【0251】

(実施例64)

7-ヘキシル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物58)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ヘキシル安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(58)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.78~1.23 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 70.56; H 8.01; N 4.84; O 16.59

実測値(%): C 70.55; H 7.97; N 4.87; O 16.61

【0252】

(実施例65)

7-デシル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物59)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-デシル安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(59)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.14 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.78~1.23 (m, 16H), 0.89 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 73.00; H 9.05; N 4.05; O 13.89

実測値(%): C 72.89; H 8.97; N 4.03; O 14.11

【0253】

(実施例66)

6-(2-プロペニル)-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物60)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-(2-プロペニル)安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(60)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 6.06 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (m, 2H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 68.55; H 6.16; N 5.71; O 19.57

実測値(%): C 68.45; H 6.23; N 5.69; O 19.63

【0254】

(実施例67)

6-ゲラニル-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物61)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-5-ゲラニル安息香酸エチルを用いる他は、実施例22と同様にして、標題化合物(61)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.15

10

20

30

40

50

(m, 3H), 5.42 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.23~1.55 (m, 15H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 73.87; H 7.97; N 4.10; O 14.06

実測値(%): C 73.78; H 7.87; N 4.09; O 14.26

【0255】

(実施例68)

5-ブチル-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-エチル-2(1H)-キノリノン(化合物62)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-エチル-N-(エトキシアセチル)アミノ]-6-ブチル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(62)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.78 (s, 1H), 7.75~7.15 (m, 3H), 4.23 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.68 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.34 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.85~1.23 (m, 10H), 0.90 (t, 3H, $J=6.9\text{Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 70.56; H 8.01; N 4.84; O 16.59

実測値(%): C 70.45; H 7.99; N 4.89; O 16.67

【0256】

(実施例69)

8-メチル-3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ベンジル-2(1H)-キノリノン(化合物63)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-ベンジル-N-(ゲラニルオキシアセチル)アミノ]-3-メチル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(63)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.78 (s, 1H), 7.79~7.15 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.34 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.25 (s, 3H), 2.34~1.56 (m, 13H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_3$ として

計算値(%): C 77.66; H 7.48; N 3.35; O 11.50

実測値(%): C 77.65; H 7.39; N 3.32; O 11.64

【0257】

(実施例70)

7-ブチル-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-プロペニル)-2(1H)-キノリノン(化合物64)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-(2-プロペニル)-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-ブチル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(64)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.78 (s, 1H), 7.80~7.15 (m, 3H), 5.95 (m, 1H), 5.20~5.00 (m, 2H), 4.24 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.89 (m, 2H), 2.25 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.80~1.26 (m, 16H), 0.89 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1105

10

20

30

40

50

元素分析値：C₂₄H₃₅N₁O₃として

計算値(%)：C 74.76；H 9.15；N 3.63；O 12.45

実測値(%)：C 74.75；H 9.09；N 3.52；O 12.64

【0258】

(実施例71)

7-ニトロ-3-(2-ピリジルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物65)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(2-ピリジルオキシ)アセチル]アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(65)を得た。

10

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.78(s, 1H), 8.56(m, 1H), 8.15~7.23(m, 6H), 3.58(s, 3H)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1550, 1255

元素分析値：C₁₅H₁₁N₃O₅として

計算値(%)：C 57.51；H 3.54；N 13.42；O 25.54

実測値(%)：C 57.65；H 3.49；N 13.35；O 25.51

【0259】

(実施例72)

7-ニトロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-(2-フラニル)メチル-2(1H)-キノリノン(化合物66)

20

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-(2-フラニル)メチル-N-メトキシアセチル]アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(66)を得た。

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.78(s, 1H), 8.15~7.69(m, 3H), 7.28(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.85(m, 1H), 3.78(s, 3H), 2.56(s, 2H)

IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2920, 1550, 1255

元素分析値：C₁₅H₁₂N₂O₆として

30

計算値(%)：C 56.96；H 3.82；N 8.86；O 30.35

実測値(%)：C 56.85；H 3.89；N 8.89；O 30.37

【0260】

(実施例73)

5-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(化合物67)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-6-フェノキシカルボニル安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(67)を得た。

40

¹H-NMR(d₆-DMSO, δ-TMS)：10.68(s, 1H), 7.88~7.35(m, 8H), 3.84(t, 2H, J=6.8Hz), 3.62(s, 3H), 1.78~1.34(m, 4H), 0.96(t, 3H, J=6.8Hz) IR(KBr, cm⁻¹)：3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

元素分析値：C₂₀H₂₁N₁O₅として

計算値(%)：C 67.59；H 5.96；N 3.94；O 22.51

実測値(%)：C 67.45；H 5.99；N 3.97；O 22.59

【0261】

(実施例74)

5-デシルオキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-

50

ーキノリノン (化合物 68)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-6-デシルオキシカルボニル安息香酸エチルを用いる他は、実施例 20 と同様にして、標題化合物 (68) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.68 (s, 1H), 7.88~7.45 (m, 3H), 4.23 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.84 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.62 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 20H), 0.95 (m, 6H)
IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

10

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値 (%): C 68.70; H 8.89; N 3.34; O 19.07

実測値 (%): C 68.64; H 8.79; N 3.23; O 19.34

【0262】

(実施例 75)

5-ヘキシルアミノ-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-(3,5-ジメチルベンジル)-2(1H)-キノリノン (化合物 69)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに、2-[N-(3,5-ジメチルベンジル)-N-エトキシアセチル]アミノ]-6-ヘキシルアミノ安息香酸エチルを用いる他は、実施例 21 と同様にして、標題化合物 (69) を得た

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.78 (s, 1H), 7.79~7.20 (m, 6H), 5.65 (bs, 1H), 3.65 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.33 (s, 2H), 2.89 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.86~1.23 (m, 8H), 2.25 (s, 6H), 1.15 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.90 (t, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C 73.90; H 8.11; N 6.63; O 11.36

実測値 (%): C 73.89; H 8.10; N 6.58; O 11.43

30

【0263】

(実施例 76)

2-[N-ベンジル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (化合物 70)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、2-ベンジルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、メトキシ酢酸を用いる他は、実施例 1 と同様にして、標題化合物 (70) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$): 9.55 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (m, 5H), 4.23 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.15 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

40

IR (KBr, cm^{-1}): 2850, 1740, 1550, 1345, 1225 元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%): C 61.28; H 5.41; N 7.52; O 25.78

実測値 (%): C 61.24; H 5.35; N 7.45; O 25.96

【0264】

(実施例 77)

2-[N-メチル-N-(フェノキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (化合物 71)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、2-メチルアミノ-4-ニトロ安息香酸

50

エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、フェノキシ酢酸を用いる他は、実施例 1 と同様に、標題化合物 (71) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.35 (m, 5H), 4.23 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345, 1225 元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%) : C 60.33 ; H 5.06 ; N 7.82 ; O 26.79

実測値 (%) : C 60.24 ; H 5.15 ; N 7.75 ; O 26.86

10

【0265】

(実施例 78)

2-[N-メチル-N-(ベンジルオキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (化合物 72)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、2-(N-メチルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、ベンジルオキシ酢酸を用いる他は、実施例 1 と同様に、標題化合物 (72) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.35 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

20

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345, 1225

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%) : C 61.28 ; H 5.41 ; N 7.52 ; O 25.78

実測値 (%) : C 61.22 ; H 5.45 ; N 7.55 ; O 25.78

【0266】

(実施例 79)

2-[N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (化合物 73)

4-ニトロアントラニル酸エチルの代わりに、2-[N-(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを、オクチルオキシ酢酸の代わりに、ブトキシ酢酸を用いる他は、実施例 1 と同様に、標題化合物 (73) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -TMS) ; 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.25 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.78~1.25 (m, 12H), 1.15 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) ; 2850, 1740, 1550, 1345, 1225 元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値 (%) : C 59.42 ; H 7.60 ; N 6.60 ; O 26.39

40

実測値 (%) : C 59.28 ; H 7.45 ; N 6.65 ; O 26.62

【0267】

(実施例 80)

5-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン (化合物 74)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ安息香酸エチルの代わりに 2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-6-ニトロ安息香酸エチルを用いる他は、実施例 21 と同様に、標題化合物 (74) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 11.05 (s, 1H), 8.09 (m, 3H

50

), 3.64 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, J=6.8 Hz), 1.87~1.23 (m, 12H), 0.90 (t, 3H, J=6.9 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}): 3500, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値(%): C 62.05; H 6.94; N 8.04; O 22.96

実測値(%): C 62.02; H 7.04; N 8.00; O 22.94

【0268】

(実施例81)

8-ニトロ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物75) 10

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-3-ニトロ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(75)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 11.05 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (d, 2H, J=6.8 Hz), 1.87~1.23 (m, 12H), 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}): 3500, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100 20

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値(%): C 62.05; H 6.94; N 8.04; O 22.96

実測値(%): C 62.00; H 7.03; N 8.05; O 22.98

【0269】

(実施例82)

7-アセチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物76)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-アセチルアミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(76)を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$): 10.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H, J=6.8 Hz)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1515, 1250, 1100 0

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%): C 67.90; H 8.23; N 8.80; O 15.07 40

実測値(%): C 67.95; H 8.21; N 8.81; O 15.03

【0270】

(実施例83)

5-[(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物77)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-6-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(77)を得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.39 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.82 (s, 6H), 3.54 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1600, 1515, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値 (%) : C 66.39 ; H 6.92 ; N 5.34 ; O 21.35

実測値 (%) : C 66.44 ; H 7.00 ; N 5.30 ; O 21.26

【0271】

(実施例84)

6-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物78)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-5-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(78)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.31 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.81 (s, 6H), 3.54 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2950, 1600, 1515, 1240, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値 (%) : C 66.39 ; H 6.92 ; N 5.34 ; O 21.35

実測値 (%) : C 66.32 ; H 6.98 ; N 5.41 ; O 21.29

【0272】

(実施例85)

8-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ]-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物79)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-3-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例19と同様にして、標題化合物(79)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.35 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.50 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.81 (s, 6H), 3.54 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1550, 1515, 1240, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値 (%) : C 66.39 ; H 6.92 ; N 5.34 ; O 21.35

10

20

30

40

50

実測値 (%) : C 66.33 ; H 6.90 ; N 5.36 ; O 21.41

【0273】

(実施例86)

6-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物80)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-5-エトキシカルボニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(80)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 10.68 (s, 1H), 7.88~7.55 (m, 3H), 4.22 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.84 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.62 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 4H), 1.22 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.96 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値 (%) : C 63.93 ; H 6.63 ; N 4.39 ; O 25.05

実測値 (%) : C 63.70 ; H 6.58 ; N 4.45 ; O 25.27

【0274】

(実施例87)

6-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物81)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-5-フェノキシカルボニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(81)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 10.68 (s, 1H), 7.88~7.35 (m, 8H), 3.84 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.62 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 4H), 0.96 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値 (%) : C 67.59 ; H 5.96 ; N 3.94 ; O 22.51

実測値 (%) : C 67.57 ; H 6.04 ; N 3.90 ; O 22.49

【0275】

(実施例88)

8-エトキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン (化合物82)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-3-エトキシカルボニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(82)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS) : 10.62 (s, 1H), 7.88~7.55 (m, 3H), 4.20 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.85 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.62 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 4H), 1.22 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.95 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値 (%) : C 63.93 ; H 6.63 ; N 4.39 ; O 25.05

実測値 (%) : C 63.88 ; H 6.59 ; N 4.35 ; O 25.18

【0276】

(実施例89)

8-フェノキシカルボニル-3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物83)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル-N-(ブトキシアセチル)アミノ]-3-フェノキシカルボニル-安息香酸エチルを用いる他は、実施例20と同様にして、標題化合物(83)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.58 (s, 1H), 7.88~7.35 (m, 8H), 3.82 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.64 (s, 3H), 1.78~1.34 (m, 4H), 0.99 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1715, 1610, 1250, 1100

10

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5$ として

計算値(%): C 67.59; H 5.96; N 3.94; O 22.51

実測値(%): C 67.48; H 5.95; N 3.99; O 22.58

【0277】

(実施例90)

5-オクチルオキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物84)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(メトキシアセチル)アミノ]-6-オクチルオキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(84)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.78~1.23 (m, 12H), 0.89 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値(%): C 68.44; H 8.16; N 4.20; O 19.20

実測値(%): C 68.46; H 8.19; N 4.27; O 19.08

【0278】

(実施例91)

3,8-ジヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物85)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに、2-[N-メチル-N-(ヘキシルオキシアセチル)アミノ]-3-ヘキシルオキシ-安息香酸エチルを用いる他は、実施例21と同様にして、標題化合物(85)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ -TMS): 10.85 (s, 1H), 7.75~7.20 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.00 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.78~1.23 (m, 16H), 0.89 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.83 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$) IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 2940, 1610, 1100

40

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_4$ として

計算値(%): C 70.37; H 8.86; N 3.73; O 17.04

実測値(%): C 70.39; H 8.92; N 3.71; O 16.98

【0279】

(実施例92)

8-メチルアミノ-3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1H)-キノリノン(化合物86)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル)アミノ]-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-安息香酸エチルの代わりに2-[N-メチル

50

－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－3－メチルアミノ－安息香酸エチルを用いた他は、実施例19と同様にして、標題化合物（86）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 11.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.23 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.54 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.86~1.45 (m, 12H), 0.97 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3550, 2940, 1550, 1515, 1240, 1100

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C 68.64 ; H 8.49 ; N 8.43 ; O 14.44

実測値 (%) : C 68.61 ; H 8.50 ; N 8.49 ; O 14.40

【0280】

（実施例93）

2－[N－メチル－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸メチル（化合物87）

2－[（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸エチルの代わりに、2－[（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸メチルを用いる他は、実施例4と同様にして、標題化合物（87）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$) : 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 4.40 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.80~1.20 (m, 12H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3350, 2850, 1725

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 65.11 ; H 8.63 ; N 7.99 ; O 18.26

実測値 (%) : C 65.08 ; H 8.59 ; N 8.02 ; O 18.31

【0281】

（実施例94）

2－[N－メチル－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸ブチル（化合物88）

2－[（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸エチルの代わりに、2－[（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－ニトロ－安息香酸ブチルを用いる他は、実施例4と同様にして、標題化合物（87）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{-TMS}$) : 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.32 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 4.40 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.30~1.20 (m, 14H), 0.87 (m, 6H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3350, 2850, 1725

元素分析値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C 67.31 ; H 9.24 ; N 7.14 ; O 16.30

実測値 (%) : C 67.28 ; H 9.27 ; N 7.21 ; O 16.24

【0282】

（実施例95）

2－[N－メチル－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－[（3,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイル）アミノ］－安息香酸メチル（化合物89）

2－[N－メチル－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸エチルの代わりに2－[N－メチル－N－（オクチルオキシアセチル）アミノ］－4－アミノ－安息香酸メチルを用いる他は、実施例5と同様にして、標題化合物（89）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta\text{-TMS}$) : 10.52 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7

10

20

30

40

50

.76 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.57 (d, 1H, J=15.6 Hz), 6.93 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, J=15.6 Hz), 3.85 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.40~1.10 (m, 12H), 0.83 (m, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}); 3350, 1745, 1680, 1225

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ として

計算値(%): C 64.73; H 7.24; N 5.03; O 23.00

実測値(%): C 64.77; H 7.20; N 4.95; O 23.07

【0283】

(実施例96)

7-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物18)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -安息香酸エチルの代わりに22-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -安息香酸メチルを用いた他は、実施例19と同様にして、標題化合物 (18) を得た。

得られた化合物の物性値は、実施例19で得られた化合物と同一の値を示した。

【0284】

(実施例97)

7-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H) -キノリノン (化合物18)

2-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -安息香酸エチルの代わりに22-[N-メチル-N-(オクチルオキシアセチル) アミノ] -4-[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル) アミノ] -安息香酸ブチルを用いた他は、実施例19と同様にして、標題化合物 (18) を得た。

得られた化合物の物性値は、実施例19で得られた化合物と同一の値を示した。

【0285】

(参考例1)

2-[(メトキシアセチル) アミノ] -7-ニトロ-安息香酸エチルの環化反応

水素化ナトリウム0.58g (油性60%, 14.49mmol) をTHF9mlに添加し、攪拌溶解した。0℃に冷却後、2-[(メトキシアセチル) アミノ] -ニトロ-安息香酸エチル1.02g (3.62mmol) を6mlのTHFに溶解した溶液を、0~10℃にて滴下した。5時間攪拌を行なったが反応は進行せず、目的とする環化生成物は得られなかった。

【0286】

(実施例98) マウス急性毒性試験

本実施例は、本発明のキノリノン誘導体の安全性を確認するため行ったものである。以下に試験方法を説明する。

試験方法: マウス用胃ゾンデを用いて化合物18~69、74~86の各キノリノン誘導体の1000及び2000mg/kgを1群5匹のマウス (ICR系雄性 体重20~25g) に強制経口投与した。

【0287】

経口投与後、ケージ内にて7日間飼育し、死亡動物の有無及び一般状態を観察し、観察終了時のマウスの生存率より50%致死量 (LD_{50} :mg/kg) を推定した。この結果、試験した全てのキノリノン誘導体の LD_{50} は1000mg/kg以上であり、キノリノン誘導体は極めて安全性が高いことが判明した。

【0288】

(実施例99) ラット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応による薬理試験

10

20

30

40

50

キノリノン誘導体の抗アレルギー作用を確認するため、抗アレルギー作用の確認試験として広く用いられているラット受身皮膚アナフィラキシー反応による薬理試験を実施した。本動物モデルは即時型アレルギー、即ち抗原抗体反応が関与するモデルである。以下に試験方法を説明する。

【0289】

(試験方法)

ウイスター系雄性ラット（9週齢）の背部を刈毛し、抗ジニトロフェノールーアスカリス（DNP-A s）血清を0.05mlずつ2カ所に皮内投与した。

48時間後、0.5%メチルセルロースナトリウム（MC）に懸濁したキノリノン誘導体（被験薬物）を100mg/kg経口投与し、その1時間後にトリニトロフェノールーアスカリス（TNP-A s）1mgを含有する0.5%エバンスブルー生理食塩溶液 1mlを尾静脈より投与してアレルギー反応を惹起した。

10

【0290】

反応惹起30分後、ラットをエーテル麻酔下で放血致死させ、背部皮膚を剥離して皮膚内面の色素漏出斑の長径及び短径を測定し両者の平均値（mm）を色素漏出量の指標とした。溶媒対照として被験薬物の代わりに0.5%MCのみを経口投与した群、及び陽性対照として、トラニラスト（Tranialast）を被験薬物と同様の方法で200mg/kg経口投与した群を設けた。

【0291】

試験結果は、式1によりPCA反応抑制率（%）を算出し、表1に示した。尚、試験には1群5匹のラットを用いた。本試験条件下において、PCA反応抑制率が40%以上であれば、明らかに即時型アレルギーを抑制していると考えられる。

20

【0292】

(式1)

PCA反応抑制率（%）＝〔（溶媒対照群の色素漏出量－被験薬物群又は陽性群の色素漏出量）／溶媒対照群の色素漏出量〕×100

【0293】

【表1】

化合物N o.	抑制率 (%)	化合物N o.	抑制率 (%)
2 3	4 0	6 1	4 2
2 4	4 2	6 8	4 9
2 6	3 9	7 6	5 1
3 4	3 7	7 7	5 5
3 6	4 5	7 8	5 0
3 8	4 5	7 9	4 9
4 4	4 2	8 0	4 1
4 5	4 6	8 3	4 2
4 9	5 0	8 4	4 9
5 2	4 9	8 5	5 0
5 3	4 5	8 6	5 3
5 4	5 0	トラニラスト	5 2

10

20

【0294】

(実施例100) (5%散剤)

【0295】

30

【表2】

本発明化合物 50mg

乳糖 950mg

1000mg

【0296】

40

化合物22、24、45の散剤の製造例を示す。乳鉢で、本発明化合物を粉碎し、それに乳糖を添加し、乳棒で粉碎しながら、充分混合し、化合物22、24、45の5%散剤を製造した。

【0297】

(実施例101) (10%散剤)

【0298】

【表3】

本発明化合物 100mg

乳糖 900mg

1000mg

【0299】

化合物34、52、53、61の散剤の製造例を示す。実施例95と同様の方法で化合物 10
34、52、53、61の10%散剤を製造した。

【0300】

(実施例102) (10%顆粒剤)

【0301】

【表4】

本発明化合物 300mg

乳糖 2000mg

でんぷん 670mg

ゼラチン 30mg

3000mg

20

【0302】

化合物38、44、49、68の顆粒剤の製造例を示す。乳鉢内で、本発明化合物を等量
のでんぷんと混合粉碎した。これに乳糖、でんぷんの残分を加え混合した。別にゼラチン
30mgに精製水1mlを加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール1
mlを加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造
粒した後、乾燥して整粒し、化合物38、44、49、68の顆粒剤を製造した。

30

【0303】

(実施例103) (5mg錠)

【0304】

【表5】

本発明化合物 5mg

乳糖 62mg

でんぷん 30mg

タルク 2mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

100mg/錠

40

【0305】

化合物76～80の錠剤の製造例を示す。乳鉢内で上記配合の20倍量を用いて5mg錠
剤の製造をした。すなわち、本発明化合物100mgの結晶を粉碎し、それに乳糖及びで
んぷんを加え混合する。10%でんぷんのりを上記の配合体に加え練合し、造粒する。乾

50

燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠して、化合物 76～80 の錠剤を製造した。

【0306】

(実施例 104) (20mg 錠)

【0307】

【表 6】

本発明化合物	20mg	
6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖	75mg	10
ステアリン酸タルク	2mg	
バレイショデンプン	3mg	
100mg／錠		

【0308】

化合物 76～80 の錠剤の製造例を示す。上記記載の 10 倍量を用いて、20mg 錠剤を製造した。すなわち、ヒドロキシプロピルセルロース 6g を適量のエタノールに溶解し、これに乳糖 94g を添加して練合した。20

少し乾燥した後、60号ふるいにて整粒し、6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖とした。またステアリン酸マグネシウムとタルクを 1：4 の割合で混合しステアリン酸タルクとした。本発明化合物、6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖、ステアリン酸タルク及びバレイショデンプンをよく混合し、常法により打錠して、化合物 76～80 の錠剤を製造した。

【0309】

(実施例 105) (25mg 錠)

【0310】

【表 7】

本発明化合物	25mg	
乳糖	122mg	
カルボキシメチルスターチ	50mg	
タルク	2mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
200mg／錠		40

【0311】

化合物 44、54、76～80、85、86 の錠剤の製造例を示す。乳鉢内で上記化合物の各々 10 倍量を用いて 25mg 錠剤を製造した。即ち、乳鉢内で 250mg の本発明化合物の結晶を粉碎し、それに乳糖を加えながら充分混合した。カルボキシメチルスターチに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。

乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠して、化合物 44、54、76～80、85、86 の錠剤を製造した。

【0312】

(実施例 106) (10mg カプセル剤)

【0313】

【表 8】

本発明化合物	300mg	
乳糖	2000mg	
でんぷん	670mg	
ゼラチン	30mg	10
	3000mg	

【0314】

化合物 44、54、76～80、85、86 のカプセル剤の製造例を示す。実施例 95 と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒 100mg づつをカプセルに充填して、化合物 44、54、76～80、85、86 のカプセル剤を製造した。

【0315】

(実施例 107) (0.5% 軟膏)

20

【0316】

【表 9】

本発明化合物	5mg	
流動パラフィン	80mg	
白色ワセリン	915mg	
	1000mg	30

【0317】

化合物 44、54、76～80、85、86 の軟膏剤の製造例を示す。本発明化合物と少量の流動パラフィンを乳鉢で研和して分散液とし、これを別に白色ワセリンと流動パラフィンを加温混合して製した基剤に徐々に加えて、よく練り合わせ全質均等として製した。以上の操作にて化合物 44、54、76～80、85、86 の軟膏剤を製造した。

【0318】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、医薬品、特に抗アレルギー剤として有用なキノリノン誘導体を、簡便で、かつ高収率で得られる。また、本発明の一般式 (I) で表されるアミド誘導体は、前記製造方法に用いる中間体として有用である。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
C 0 7 C 235/16	(2006.01)	C 0 7 C 235/16
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08

(72)発明者 三角 修
千葉県佐倉市宮前3-27-3-102

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特表2001-505193 (JP, A)
特開平09-255659 (JP, A)
特開平09-100267 (JP, A)
米国特許第04124587 (US, A)
米国特許第04127574 (US, A)
Chemical Abstracts, 1986年, Vol.105, No.11, 97754w

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D215/00-215/60
C07C235/16
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)