

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3697486号
(P3697486)

(45) 発行日 平成17年9月21日(2005.9.21)

(24) 登録日 平成17年7月15日(2005.7.15)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 215/26

C O 7 D 215/26

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/535

A 6 1 K 31/535

請求項の数 2 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-514166
 (86) (22) 出願日 平成7年10月25日(1995.10.25)
 (65) 公表番号 特表平10-507764
 (43) 公表日 平成10年7月28日(1998.7.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1995/002192
 (87) 国際公開番号 W01996/013485
 (87) 国際公開日 平成8年5月9日(1996.5.9)
 審査請求日 平成14年10月17日(2002.10.17)
 (31) 優先権主張番号 9421684.3
 (32) 優先日 平成6年10月27日(1994.10.27)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)
 (31) 優先権主張番号 9512339.4
 (32) 優先日 平成7年6月16日(1995.6.16)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社知的財産部
 (74) 代理人
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 奥 照夫
 茨城県つくば市緑が丘8-2
 (72) 発明者 茅切 浩
 茨城県つくば市梅園2-31-15
 (72) 発明者 佐藤 茂樹
 茨城県つくば市松代3-25-4-304
 (72) 発明者 阿部 義人
 茨城県稲敷郡茎崎町桜ヶ丘9-9

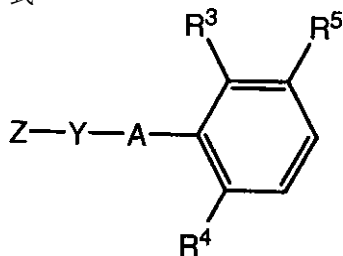
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラジキニン拮抗剤としての、ピリドピリミドン類、キノリン類および縮合N-複素環類

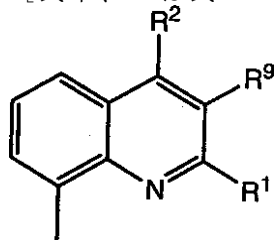
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

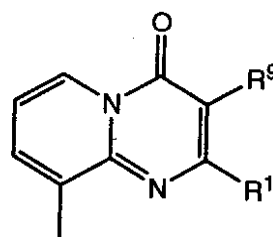
式



〔式中、Zは式



または



(式中、R¹は低級アルキル基、
 R²はモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、1,

2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基またはヘキサメチルエンイミノ基であって、その各々は低級アルキルで任意に置換されていてもよい；

R⁹は水素または低級アルキル基、

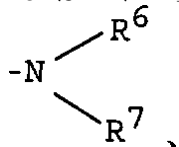
をそれぞれ意味する)

で表される基、

R³は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁴は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁵はニトロ基；または式



(式中、R⁶は水素または低級アルキル基、

R⁷は水素；アリールオキシカルボニル基；アシル-アル低級アルケニル、アシル-アル低級アルコキシ、アシル-アリールオキシ低級アルキルおよびアシル-アル低級アルキルよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよいアロイル基；アシル-アル低級アルケニルで任意に置換されていてもよい複素環カルボニル基；アシル低級アルカノイル基；ヒドロキシ低級アルカノイル基；アシルオキシ低級アルカノイル基；アシル低級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイル基；

または式

- (AA) - CO - Q - R⁸ または - (AA) - R¹⁰、

(式中、R⁸はアリールチオ基、アリールオキシ基またはアリールアミノ基であって、その各々はアシル、複素環低級アルキル、複素環低級アルケニル、ニトロ、アミノおよびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；複素環チオ基または複素環アミノ基であって、その各々はアシル、アシルアミノ、アミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；ハロゲン；トリ低級アルキルホスホニオ基；低級アルキル、低級アルコキシ、アシル低級アルケニル、複素環低級アルケニル、ニトロ、アシル、アシル低級アルコキシ、グアニジノ、アミノ、アシルアミノ、N-アシル-N-[複素環低級アルキル]アミノおよび、オキソで置換されたモルホリノ基、オキソで置換されたチオモルホリノ基、オキソで置換されたピロリジン-1-イル基、オキソで置換されたピペリジノ基、オキソで置換された1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、オキソで置換された1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル基、オキソで置換されたピペラジン-1-イル基およびオキソで置換されたヘキサメチルエンイミノ基よりなる群から選択された置換基で置換されたアリール基；またはオキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ-アリール、アシル、アシルアミノ、アミノ、N-アシル-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、複素環低級アルキル、複素環低級アルケニル、オキソで置換されたモルホリノ基、オキソで置換されたチオモルホリノ基、オキソで置換されたピロリジン-1-イル基、オキソで置換されたピペリジノ基、オキソで置換された1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、オキソで置換された1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル基、オキソで置換されたピペラジン-1-イル基およびオキソで置換されたヘキサメチルエンイミノ基よりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい複素環基；

ここでR⁷及びR⁸における複素環は、ピロリル；ピロリニル；イミダゾリル；ピラゾリル；ピリジルおよびそのN-オキシド；ピリミジニル；ピラジニル；ピリダジニル；トリアゾリル；テトラゾリル；ジヒドロトリアジニル；アゼチジニル；ピロリジニル；イミダゾリジニル；ピペリジル；ピラゾリジニル；ピペラジニル；インドリル；イソインドリル；インドリジニル；ベンズイミダゾリル；キノリル；イソキノリル；テトラヒドロキノリル；インダゾリル；ベンゾトリアゾリル；イミダゾピリジル；フリル；ベンゾフリル；ペペロニル；チエニル；ベンゾチエニル；オキサゾリル；イソキサゾリル；オキサジアゾリル

10

20

30

40

50

；モルホリニル；ベンゾキサゾリル；ベンゾキサジアゾリル；チアゾリル；イソチアゾリル；チアゾリニル；チアジアゾリル；チアゾリジニル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾチアジニル及びベンゾチアゾリニルから選択され、

R¹⁰は水素またはアシルピフェニル基、

ここで、R⁷、R⁸及びR¹⁰におけるアシルは、低級アルカノイル；ハロ低級アルカノイル；ピリジルアセチル；メチルピリジルアセチル；エチルピリジルアセチル；低級アルコキシ低級アルカノイル；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；アリーロキシカルボニル；ピリジルカルボニル；ピラジニルカルボニル；イソキノリルカルボニル；チアゾリルカルボニル；オキサゾリルカルボニル；メチルピリジルカルボニル；メチルピラゾリルカルボニル；メトキシピリジルカルボニル；メトキシチオピリジルカルボニル；カルバモイル；低級アルキルカルバモイル；低級アルキルアミノ低級アルキルカルバモイル；N－[低級アルキルアミノ低級アルキル]－N－低級アルキルカルバモイル；低級アルキルカルバモイルで任意に置換されていてもよいアリーロカルバモイル；ピリジルカルバモイルまたはそのオキシド；ピラジニルカルバモイル；イソキノリルカルバモイル；チアゾリルカルバモイル；オキサゾリルカルバモイル；メチルオキサゾリルカルバモイル；メチルピラゾリルカルバモイル；メチルピリジルカルバモイル；メトキシピリジルカルバモイル；メチルチオピリジルカルバモイル；アル低級アルキルカルバモイル；ピリジルメチルカルバモイル；ピラジニルメチルカルバモイル；ピリミジニルメチルカルバモイル；低級アルキルスルホニルカルバモイル；アリールスルホニルカルバモイル；低級アルキルカルバモイルで置換されたアル低級アルケノイル；低級アルカノイルアミノで置換されたアル低級アルケノイル；メチルカルバモイルピリジルアクリロイル；ジメチルカルバモイルピリジルアクリロイル；アセチルアミノピリジルアクリロイル；低級アルキルスルホニル及びフタロイルから選択され、

(AA)はグリシン、サルコシン、アラニン、β－アラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、トリプトファン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リシン、アルギニン、ヒスチジンまたはオルニチン、

Qは低級アルキレン基、低級アルケニレン基または単結合、
をそれぞれ意味する)

で表される基をそれぞれ意味する)

で表される基、

Aは低級アルキレン基、

YはOまたはN－R¹¹（式中、R¹¹は水素）

をそれぞれ意味する]

で表される化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項2】

R⁸がフェニルチオ基、フェニルオキシ基またはフェニルアミノ基であって、その各々は低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルホニルカルバモイル、トリルスルホニルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、ピリジル低級アルキルカルバモイル、ピリジル低級アルキル、ピリジル低級アルケニル、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノおよびピリジルカルボニルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；ハロゲン；トリ低級アルキルホスホニオ基；フェニル基またはナフチル基であって、その各々は低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルアミノ低級アルキルカルバモイル、N－[低級アルキルアミノ低級アルキル]－N－低級アルキルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、ピリジル低級アルキルカルバモイルまたはそのオキシド、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル、低級アルキルカルバモイル低級アルケニル、ピリジル低級アルケニル、カルボキシ低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ、低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ、グアニジノ、アミノ、低級ア

10

20

30

40

50

ルカノイルアミノ、ハロ低級アルカノイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、低級アルキルウレイド、N－〔低級アルコキシ低級アルカノイル〕－N－〔ピリジル低級アルキル〕アミノ、2－オキシピロリジン－1－イルおよび2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－1－イルよりなる群から選択された置換基で置換されている；またはピリジル基、キノリル基、インドリル基、テトラヒドロキノリル基またはピペラジニル基であって、その各々はオキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロフェニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルキルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、ピラジニルカルバモイル、イソキノリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、低級アルキルオキサゾリルカルバモイル、低級アルキルピラゾリルカルバモイル、低級アルコキシピリジルカルバモイル、ピリジル低級アルキルカルバモイル、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、ピラジニルカルボニルアミノ、低級アルキルピリジルカルボニルアミノ、低級アルコキシピリジルカルボニルアミノ、低級アルキルチオピリジルカルボニルアミノ、ピリジル低級アルカノイルアミノ、低級アルキルピリジル低級アルカノイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルウレイド、N－低級アルカノイル－N－低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ピリジル低級アルキル、ピリジル低級アルケニルおよび2－オキソピロリジン－1－イルよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい、

R¹⁰が低級アルキルカルバモイルビフェニル基、
である請求の範囲第1項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

この発明は新規複素環化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

より詳しくは、この発明は、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有する新規複素環化合物および医薬として許容されるそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにそれらを人類または動物におけるブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患、たとえばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などの予防および／または治療に用いる方法に関する。

この発明の一つの目的は、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有する新規で有用な複素環化合物および医薬として許容されるそれらの塩を提供することである。

この発明の他の目的は、前記の化合物およびそれらの塩の製造法を提供することである。
この発明のさらに他の目的は、前記の複素環化合物および医薬として許容されるそれらの塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

この発明のさらに一つの目的は、前記の複素環化合物および医薬として許容されるそれらの塩を用いて、ブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患、たとえばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などの予防および／または治療方法を提供することである。

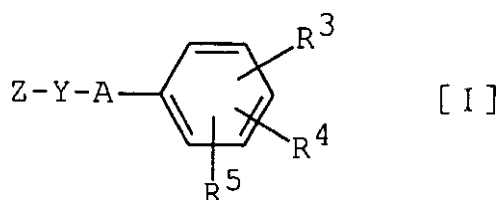
背景技術

たとえばEP-A-224,086、EP-A-261,539、ケミカルアブストラクト90:34849g(1979)またはケミカルアブストラクト97:18948c(1982)に記載されているように、いくつかの複素環化合物が知られている。

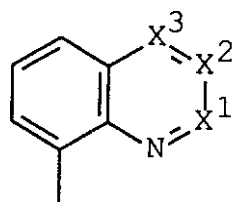
EP-A-596,406およびEP-A-622,361に記載されているように、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有する複素環化合物が知られている。

発明の開示

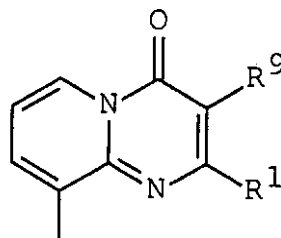
この発明の目的とする複素環化合物は新規であり、下記の一般式〔I〕で表すことができる。



[式中、Zは式



または



(式中、 X^1 はNまたはC-R¹、

X^2 はNまたはC-R⁹、

X^3 はNまたはC-R²、

R¹は低級アルキル基、

R²は水素；低級アルキル基；ハロゲン；アリール基；ヒドロキシ（低級）アルキル基；
低級アルコキシ（低級）アルキル基；カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低
級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイル基；シクロ（低級）アルコキシ基
；低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、エステル化されたカル
ボキシおよび、低級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイルよりなる群から
選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロ（低級）アル
コキシ基；低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびエステル化されたカルボキシより
なる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルキルアミノ基；低級
アルケニルアミノ基；または低級アルキルで任意に置換されていてもよいN-含有複素環
-N-イル基、

R⁹は水素または低級アルキル基、

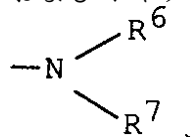
をそれぞれ意味する)

で表される基、

R³は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁴は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁵は水素；ニトロ基；アミノ、アシルアミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択
された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；アシル（低級）アルキル
およびオキソで置換されたピペラジニル基；または式



(式中、R⁶は水素または低級アルキル基、

R⁷は水素；アリールオキシカルボニル基；アシル-アル（低級）アルケニル、アシル-
アル（低級）アルコキシ、アシル-アリールオキシ（低級）アルキルおよびアシル-アル
（低級）アルキルよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよいアロイ
ル基；アシル-アル（低級）アルケニルで任意に置換されていてもよい複素環カルボニル
基；アシル（低級）アルカノイル基；ヒドロキシ（低級）アルカノイル基；アシルオキシ
（低級）アルカノイル基；アシル（低級）アルキルで任意に置換されていてもよいカルバ
モイル基；または式

- (AA) - CO - Q - R⁸ または - (AA) - R¹⁰、

(式中、R⁸はアリールチオ基、アリールオキシ基またはアリールアミノ基であって、そ
の各々はアシル、複素環（低級）アルキル、複素環（低級）アルケニル、ニトロ、アミノ

10

20

30

40

50

およびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；複素環チオ基または複素環アミノ基であって、その各々はアシル、アシルアミノ、アミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；ハロゲン；トリ（低級）アルキルホスホニオ基；低級アルキル、低級アルコキシ、アシル（低級）アルケニル、複素環（低級）アルケニル、ニトロ、アシル、アシル（低級）アルコキシ、グアニジノ、アミノ、アシルアミノ、N-アシル-N-[複素環（低級）アルキル]アミノおよび、オキソで置換されたN-含有複素環-N-イル基よりなる群から選択された置換基で置換されたアリール基；またはオキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ-アリール、アシル、アシルアミノ、アミノ、N-アシル-N-（低級）アルキルアミノ、低級アルキルアミノ、ハロゲン、複素環（低級）アルキル、複素環（低級）アルケニルおよび、オキソで置換されたN-含有複素環-N-イル基よりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい複素環基、

R^{10} は水素またはアシルピフェニル基、

(AA)はアミノ酸残基、

Qは低級アルキレン基、低級アルケニレン基または単結合、
をそれぞれ意味する)

で表される基をそれぞれ意味する)

で表される基、

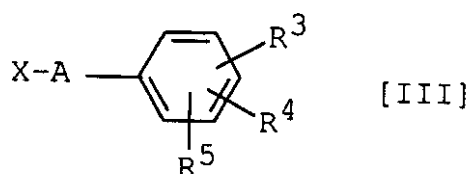
Aは低級アルキレン基、

YはOまたはN- R^{11} （式中、 R^{11} は水素またはN-保護基）

をそれぞれ意味する]

目的化合物 [I] またはその塩は、下記の反応式で示す方法により製造することができる。

製造法 1

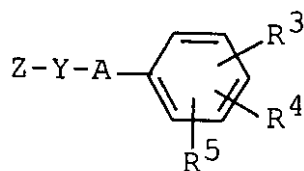


またはその塩

Z - YH

[II]

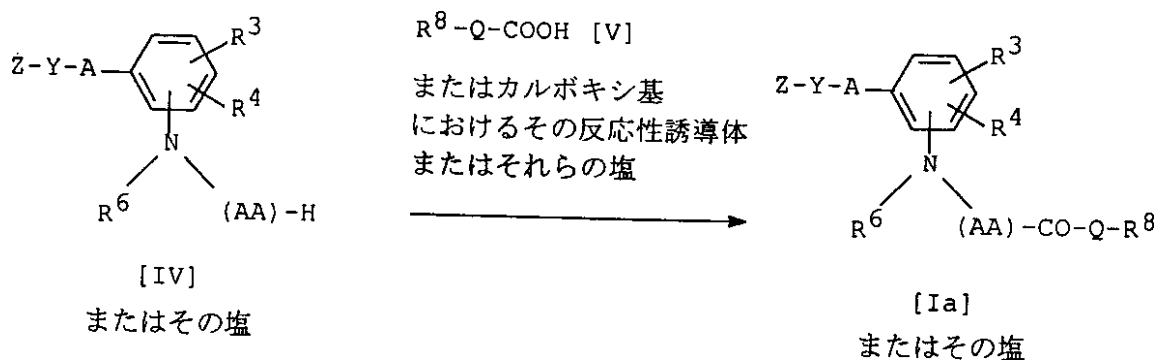
またはその塩



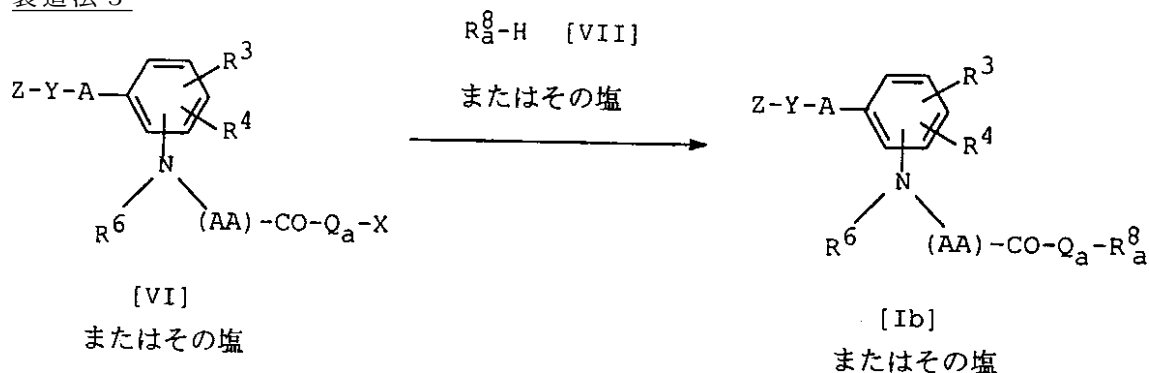
[I]

またはその塩

製造法 2



製造法 3



[式中、
 R_a^8

は、アシル、アミノおよびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよいアリールチオ基；またはアシル、アシルアミノ、アミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい複素環チオ基、
 Q_a は低級アルキレン基、

Xは脱離基、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、A、Y、Z、(AA)およびQはそれぞれ前記定義の通り、をそれぞれ意味する]

この明細書の以上および以下の記述において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子1ないし6個を有する基を意味する。

種々の定義における低級アルケニル部分、複素環（低級）アルケニル部分、アシル（低級）アルケニル部分およびアル（低級）アルケニル部分の「低級」とは、炭素原子2ないし6個を有する基を意味する。

さらに、種々の定義におけるアル（低級）アルケノイル部分および複素環（低級）アルケノイル部分の「低級」とは、炭素原子3ないし6個を有する基を意味する。

好適な「低級アルキル」および「複素環（低級）アルキル」、「アシル（低級）アルキル」、「低級アルキルチオ」、「N-アシル-N-（低級）アルキルアミノ」、「ヒドロキシ（低級）アルキル」、「低級アルコキシ（低級）アルキル」、「トリ（低級）アルキルホスホニオ」、「低級アルキルアミノ」などにおける好適な低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、 C_1 - C_4 アルキル、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソブチルまたは第三級ブチルを挙げることができる。

好適な「シクロ（低級）アルコキシ」としては、シクロ（ C_3 - C_6 ）アルコキシ、たとえばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを挙げることができる。

好適な「低級アルコキシ」および「アシル（低級）アルコキシ」、「低級アルコキシ（低

10

20

30

40

50

級) アルキル」などにおける好適な低級アルコキシ部分としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、 C_1-C_4 アルコキシ、たとえばメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシを挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ」としては、低級アルコシカルボニル [たとえばメトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソプロポシカルボニル、第三級ブトシカルボニルなど]、アル(低級)アルコシカルボニル [たとえばベンジルオシカルボニルなど]などを挙げることができる。

好適な「ハロ(低級)アルコキシ」としては、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロプロポキシなどを挙げることができる。

10

「低級アルケニルアミノ」、「複素環(低級)アルケニル」などにおける好適な低級アルケニル部分としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどを挙げることができる。

好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができる。

好適な「アシル」および「アシルアミノ」、「アシル(低級)アルキル」、「アシル(低級)アルコキシ」、「アシル-アル(低級)アルケニルアロイル」、「N-アシル-N-

(低級)アルキルアミノ」などにおける好適なアシル部分としては、低級アルカノイル [たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソ

20

バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、3, 3-ジメチルブチリルなど] ; ハロ(低級)アルカノイル [たとえばクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ブromoアセチル、ブromo

ブチリル、ヘプタフルオロブチリルなど] ; 低級アルキルで任意に置換されていてもよい複素環(低級)アルカノイル [たとえばピリジルアセチル、メチルピリジルアセチル、エチルピリジルアセチルなど] ; 低級アルコキシ(低級)アルカノイル [たとえばメト

シアセチル、メトキシプロピオニル、エトシアセチルなど] ; カルボキシ ; 低級アルコシカルボニル [たとえばメトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、第三

級ブトシカルボニル、ペンチルオシカルボニル、ヘキシルオシカルボニルなど] などのエステル化されたカルボキシ ; アリールオシカルボニル [たとえばフェノシカル

30

ボニルなど] ; 低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルチオで任意に置換されていてもよい複素環カルボニル [たとえばピリジカルボニル、ピラジニルカルボニル、

イソキノリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、メチルピリジカルボニル、メチルピラゾリルカルボニル、メトキシピリジカルボニル、メトキシ

チオピリジカルボニルなど] ; カルバモイル、低級アルキルカルバモイル [たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモ

イル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、第三級ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メ

チルカルバモイルなど] ; 低級アルキルアミノ(低級)アルキルカルバモイル [たとえばメチルアミノメチルカルバモイル、メチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノエ

40

チルカルバモイルなど] ; N- [低級アルキルアミノ(低級)アルキル]-N- (低級アルキル)カルバモイル [たとえばN- (メチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル、

N- (ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルなど] ; 低級アルキルカルバモイルで任意に置換されていてもよいアリールカルバモイル [たとえばフェニルカルバモ

イル、ナフチルカルバモイル、トリルカルバモイル、メチルカルバモイルフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイルフェニルカルバモイルなど] ; 低級アルキル、低級アルコ

キシ、低級アルキルチオまたはオキソで任意に置換されていてもよい複素環カルバモイル [たとえばピリジカルバモイルまたはそのオキシド、ピラジニルカルバモイル、イソ

キノリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル、メチルオキサゾリルカルバモイル、メチルピラゾリルカルバモイル、メチルピリジカルバモイル、

50

メトキシピリジルカルバモイル、メチルチオピリジルカルバモイルなど] ; アル (低級) アルキルカルバモイル [たとえばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルなど] ; 複素環 (低級) アルキルカルバモイル [たとえばピリジルメチルカルバモイル、ピラジニルメチルカルバモイル、ピリミジニルメチルカルバモイルなど] ; 低級アルキルスルホニルカルバモイル [たとえばメチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイルなど] ; アリールスルホニルカルバモイル [たとえばフェニルスルホニルカルバモイル、トリルスルホニルカルバモイルなど] ; 低級アルキルカルバモイルで置換されたアル (低級) アルケノイル [たとえばメチルカルバモイルシンナモイル、ジメチルカルバモイルシンナモイルなど] ; 低級アルカノイルアミノで置換されたアル (低級) アルケノイル [たとえばアセチルアミノシンナモイルなど] ; 低級アルキルカルバモイルで置換された複素環 (低級) アルケノイル [たとえばメチルカルバモイルピリジルアクリロイル、ジメチルカルバモイルピリジルアクリロイルなど] ; 低級アルカノイルアミノで置換された複素環 (低級) アルケノイル [たとえばアセチルアミノピリジルアクリロイルなど] ; 低級アルキルスルホニル [たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、第三級ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルなど] ; フタロイルなどを挙げることができる。

10

好適な「アリール」および「アリールオキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールオキシ」、「アリールカルバモイル」、「アリールオキシ (低級) アルキル」、「アリールアミノ」、「ニトロアリール」、アル (低級) アルケノイル」などにおける好適なアリール部分としては、フェニル；ナフチル；低級アルキルで置換されたフェニルまたはナフチル [たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ (第三級ブチル) フェニル、メチルナフチルなど]などを挙げることができ、より好ましいものとしては、フェニル、ナフチルおよびトリルを挙げることができる。

20

好適な「アロイル」としては、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイルなどを挙げることができる。

好適な「アル (低級) アルキル」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル、トリチルなどを挙げることができる。

好適な「アル (低級) アルコキシ」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロポキシ、ナフチルメトキシなどを挙げることができる。

好適な「アル (低級) アルケニル」としては、フェニルビニル、ナフチルビニル、フェニルプロペニルなどを挙げることができる。

30

「アシル (低級) アルカノイル」、「ヒドロキシ (低級) アルカノイル」および「アシルオキシ (低級) アルカノイル」の好適な低級アルカノイル部分としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイルなどを挙げることができる。

好適な「複素環」および「複素環 (低級) アルキル」、「複素環 (低級) アルケニル」、「複素環 (低級) アルカノイル」、「複素環カルボニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環 (低級) アルキルカルバモイル」、「複素環 (低級) アルケノイル」、「複素環チオ」、「複素環アミノ」などにおける好適な複素環部分としては、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基、たとえば

40

一窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジヒドロトリアジニルなど；

一窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは4または6員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

一窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル

50

、テトラヒドロキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジルなど；
 ー酸素原子 1 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；

ー酸素原子 1 ないし 2 個を有する 7 ないし 12 員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾフリル、ピペロニルなど；

ー硫黄原子 1 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；

ー硫黄原子 1 ないし 2 個を有する 7 ないし 12 員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニルなど；

ー酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルなど； 10

ー酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

ー酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど；

ー硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリルなど；

ー硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど； 20

ー硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリニルなど、などを挙げることができる。

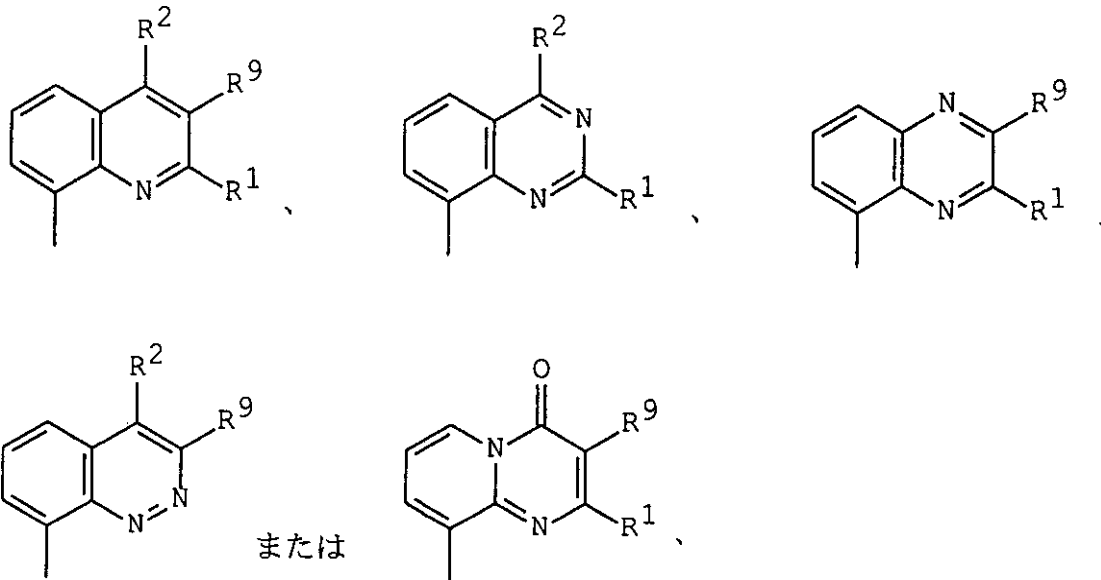
好適な「N-含有複素環-N-イル」としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピペラジン-1-イルなどを挙げることができる。

好適な「アミノ酸残基」としては、自然または人工のものを挙げることができ、そのようなアミノ酸の例としてはグリシン、サルコシン、アラニン、β-アラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、トリプトファン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチンなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、グリシン、サルコシン、アラニン、β-アラニンおよびプロリンを、最も好ましいものとしては、グリシンを挙げることができる。 30

好適な「低級アルキレン基」としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、テトラメチレン、エチルエメチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メチレンおよびエチレンを挙げることができる。

好適な「低級アルケニレン基」としては、直鎖または分岐状の C₂-C₆アルケニレン、たとえばビニレン、メチルビニレン、プロペニレン、1, 3-ブタジエニレンなどを挙げることができ、最も好ましいものとしては、ビニレンを挙げることができる。 40

Z の好適な例としては、式



10

[式中、 R^1 、 R^2 および R^9 はそれぞれ前記定義の通りである]
で表される基を挙げることができる。

好適な「N-保護基」としては、アル（低級）アルコシカルボニル [たとえばベンジルオシカルボニルなど]、低級アルコシカルボニル [たとえば第三級ブトシカルボニルなど]などを挙げることができる。

20

好適な「脱離基」としては、慣用の酸残基、たとえばハロゲン [たとえばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素]、アレーンスルホニルオキシ [たとえばベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシなど]、アルカンスルホニルオキシ [たとえばメシルオキシ、エタンスルホニルオキシなど]などを挙げることができる。

目的化合物 [I] の好適な医薬として許容される塩は、慣用の無毒の塩であって、アルカリ金属塩 [たとえばナトリウム塩、カリウム塩など] およびアルカリ土類金属塩 [たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など]などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩 [たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など]、有機酸付加塩 [たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、メタン

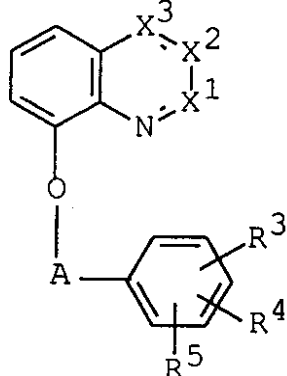
30

スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など]、無機酸付加塩 [たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など]、アミノ酸との塩 [たとえばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など]、分子内塩などを挙げることができる。

製造法 2 および 3 における化合物 [I a] および [I b] の塩については、これらの化合物は化合物 [I] の範囲に包含されるので、これらの化合物の塩の好適な例としては、目的化合物 [I] で示したものと同一ものを挙げることができる。

目的化合物 [I] の好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。

a) 式



[I']

40

[式中、 X^1 はNまたはC- R^1 、

50

X^2 はNまたはC-R⁹、

X^3 はNまたはC-R²、

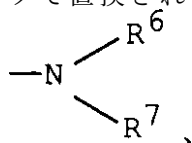
R¹は低級アルキル基、

R²は水素；低級アルキル基；アリール基；ヒドロキシ（低級）アルキル基；低級アルコキシ（低級）アルキル基；カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイル基；シクロ（低級）アルコキシ基；低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシおよび、低級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイルよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロ（低級）アルコキシ基；低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびエステル化されたカルボキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルキルアミノ基；低級アルケニルアミノ基；またはN-含有複素環-N-イル基、

R³は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁴は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン、

R⁵は水素；アミノ、アシルアミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；アシル（低級）アルキルおよびオキソで置換されたピペラジニル基；または式



（式中、R⁶は水素または低級アルキル基、

R⁷はアリールオキシカルボニル基；アシル-アル（低級）アルケニルアロイル基；アシル（低級）アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイル基；または式、

-(AA)-CO-Q-R⁸

（式中、R⁸はアリールチオ基、アリールオキシ基またはアリールアミノ基であって、その各々はアシル、アミノおよびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；複素環チオ基または複素環アミノ基であって、その各々はアシル、アシルアミノ、アミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；ハロゲン；トリ（低級）アルキルホスホニオ基；低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アシル、アシル（低級）アルコキシ、アミノ、アシルアミノおよび、オキソで置換されたN-含有複素環-N-イル基よりなる群から選択された置換基で置換されたアリール基；またはオキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ-アリール、アシル、アシルアミノ、アミノ、N-アシル-N-（低級）アルキルアミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロゲン、低級アルコキシ、複素環（低級）アルキル、複素環（低級）アルケニルおよび、オキソで置換されたN-含有複素環-N-イル基よりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい複素環基、

(AA)はアミノ酸残基、

Qは低級アルキレン基、低級アルケニレン基または単結合、
をそれぞれ意味する)

で表される基をそれぞれ意味する)

で表される基、

R⁹は水素または低級アルキル基、

Aは低級アルキレン基、

をそれぞれ意味する]

で表される化合物。

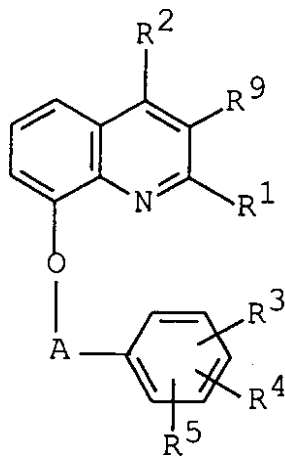
b) 式

10

20

30

40



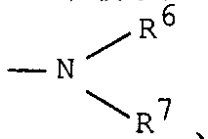
[I'']

10

[式中、 R^1 は低級アルキル基、
 R^2 は水素；シクロ（低級）アルコキシ基；低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシおよび、低級アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイルよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロ（低級）アルコキシ基；低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびエステル化されたカルボキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルキルアミノ基；低級アルケニルアミノ基；またはN-含有複素環-N-イル基、

20

R^3 は水素、低級アルキル基またはハロゲン、
 R^4 は低級アルキル基またはハロゲン、
 R^5 は水素；アミノ、アシルアミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい低級アルコキシ基；アシル（低級）アルキルおよびオキソで置換されたピペラジニル基；または式



（式中、 R^6 は水素または低級アルキル基、
 R^7 はアリールオキシカルボニル基；アシル（低級）アルキルで任意に置換されていてもよいカルバモイル基；または式

30

—(AA)—CO—Q— R^8

（式中、 R^8 はアリールチオ基、アリールオキシ基またはアリールアミノ基であって、その各々はアシル、アミノおよびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；複素環チオ基または複素環アミノ基であって、その各々はアシル、アシルアミノ、アミノおよび低級アルコキシよりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい；ハロゲン；トリ（低級）アルキルホスホニオ基；アシル、アシル（低級）アルコキシ、アミノおよびアシルアミノよりなる群から選択された置換基で置換されたアリール基；またはニトロ-アリール、アシル、アシルアミノ、アミノ、N-アシル-N-（低級）アルキルアミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロゲン、低級アルコキシ、複素環（低級）アルキルおよび、オキソで置換されたN-含有複素環-N-イル基よりなる群から選択された置換基で任意に置換されていてもよい複素環基、

40

(AA)はアミノ酸残基、

Qは低級アルキレン基、低級アルケニレン基または単結合、
 をそれぞれ意味する)

で表される基をそれぞれ意味する)

で表される基、

R^9 は水素または低級アルキル基、

Aは低級アルキレン基、

50

をそれぞれ意味する]

で表される化合物。

目的化合物 [I] の製造法を次に詳細に説明する。

製造法 1

目的化合物 [I] またはその塩は、化合物 [II] またはその塩を化合物 [III] またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [II] および [III] の好適な塩としては、化合物 [I] で示したのと同じものを挙げることができる。

この反応は、塩基の存在下で行われるのが好ましく、塩基としては、アルカリ金属 [たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど]、それらの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩 [たとえば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウムなど]、アルカリ金属アルコキシド [たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシドなど]などを挙げることができる。

この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトンなどの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で行われる。

製造法 2

目的化合物 [Ia] またはその塩は、化合物 [IV] またはその塩を化合物 [V] またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [V] のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。

反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；ジアルキル麟酸、硫酸、脂肪族カルボン酸または芳香族カルボン酸などとの混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾールとの活性アミド；または活性エステル [たとえばp-ニトロフェニルエステルなど]を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、用いられる化合物 [V] の種類により、任意に選択できる。

化合物 [IV] の好適な塩としては、化合物 [I] で示した有機または無機の酸付加塩を挙げることができる。

化合物 [V] およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物 [I] で示したものを挙げることができる。

この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で行われる。

化合物 [V] が遊離酸またはその塩の形で使用される場合、この反応は慣用の縮合剤の存在下で行われ、縮合剤の例としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。

反応温度は特に限定されず、冷却、室温または加熱下で行われる。

この反応は慣用の無機塩基の存在下または慣用の有機塩基の存在下で行うのが好ましい。

製造法 3

目的化合物 [Ib] またはその塩は、化合物 [VI] またはその塩を化合物 [VII] またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [VI] の好適な塩としては、化合物 [I] で示した有機または無機の酸付加塩を挙げることができる。

化合物 [VII] の好適な塩としては、化合物 [I] で示したものを挙げることができる。

この反応は、製造法 1 と実質的に同様に実施されるので、この反応の反応様式ならびに反応条件は、製造法 1 の記載を参照すればよい。

目的化合物 [I] および出発化合物はまた、下記の実施例および製造例に示される方法または同様の方法または慣用の方法により製造できる。

10

20

30

40

50

上記の製造法により得られた化合物は、粉碎、再結晶、クロマトグラフィー、再沈殿などにより分離し、精製できる。

目的化合物〔I〕ならびに他の化合物には、不斉炭素原子および二重結合に基づく立体異性体および幾何異性体が1個またはそれ以上存在することがあるが、これらの異性体およびそれらの混合物のすべてもまたこの発明の範囲に含まれる。

目的化合物〔I〕および医薬として許容されるそれらの塩は、ブラジキニン拮抗薬としての強力な活性を有し、人類または動物におけるブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患、たとえばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などの治療および／または予防に有用であり、より詳しくは、喘息、咳、気管支炎、鼻炎、鼻漏、閉塞性肺疾患〔たとえば肺気腫など〕、痰、肺炎、システミック・インフラマトリー・レスポンス・シンドローム〔systemic inflammatory response syndrome〕（SIRS）、敗血性ショック、エンドトキシンショック、アナフィラキシーショック、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固症、関節炎、リウマチ、変形性関節症、腰痛、炎症誘発骨吸収、結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、頭痛、片頭痛、歯痛、背痛、表在性疼痛、癌性疼痛、術後疼痛、腱部痛、外傷〔たとえば創傷、火傷など〕、発疹、発赤、湿疹または皮膚炎〔たとえば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎など〕、蕁麻疹、带状疱疹痛、掻痒、乾癬、苔癬、炎症性腸疾患〔たとえば潰瘍性大腸炎、クローン病など〕、下痢、嘔吐、肝炎、膵炎、胃炎、食道炎、食物性アレルギー、潰瘍、過敏性腸症候群、腎炎、アンギナ、歯周炎、浮腫、遺伝性の脈管神経性浮腫、脳浮腫、低血圧、血栓症、心筋梗塞、脳血管攣縮、うっ血、凝血、痛風、中枢神経障害、早産、動脈硬化（高脂血症、高コレステロール血症）、胃切除後ダンピング症候群、カルチノイド症候群、精子運動性の変動、糖尿病性神経障害、神経痛、移植時の拒絶などの予防および／または治療に有用である。

さらに、ブラジキニンは、たとえばプロスタグランジン、ロイコトリエン、タキキニン、ヒスタミン、トロンボキサンなどのメディエーターの放出に関与することが知られているので、化合物〔I〕はそれらのメディエーターが誘発する疾患の予防および／または治療に有用であることが期待される。

目的化合物〔I〕の有用性を示すために、化合物〔I〕のいくつかの代表化合物の薬理試験データを以下に示す。

³H-ブラジキニン受容体結合検定

（i）試験方法

（a）粗回腸模試料作成

雄性ハートレー系モルモットを断頭により屠殺した。回腸を摘出し、緩衝液（50 mMのトリメチルアミノエタンスルホン酸（TES）、1 mMの1, 10-フェナントロリン、pH 6.8）中でホモジナイズした。ホモジネートを遠心分離（1000 x g、20 分間）して組織集塊を除去し、上澄を遠心分離（100, 000 x g、60 分間）して、ペレットを得た。このペレットを緩衝液（50 mMのTES、1 mMの1, 10-フェナントロリン、140 mg/lバシトラシン、1 mMのジチオトレイトール、0.1%のウシ血清アルブミン pH 6.8）内で再懸濁し、ガラス-テフロンホモジナイザーでホモジナイズして、懸濁液を得て、これを粗膜懸濁液とした。得られた膜懸濁液を、使用するまで-80℃に貯蔵した。

（b）膜に対する³H-ブラジキニンの結合検定

凍結した粗膜懸濁液を解凍した。この結合検定において、³H-ブラジキニン（0.06 nM）および薬剤（ 1×10^{-6} M）を、50 μ lの膜懸濁液と共に、最終体積250 μ l中、60分間室温でインキュベートした。直ちに減圧下で濾過して、遊離³H-ブラジキニンから受容体結合を分離し、5 mlの氷冷緩衝液（50 mMのトリス塩酸 pH 7.5）で3回洗浄した。0.1 μ Mのブラジキニンの存在下での結合を非特異的結合と定義した。洗浄したフィルターに残存する放射能を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

（ii）試験結果

試験化合物（実施例番号）	^3H -ブラジキニン結合阻害率% (濃度: $1 \times 10^{-6}\text{M}$)
2 - (14)	96
10 - (9) 二塩酸塩	99
25 - (2) 二塩酸塩	96
34 - (3)	100
37 - (5) 塩酸塩	100
73 - (4)	95
90 - (2)	98

ブラジキニン誘発気道収縮およびカラゲニン誘発足浮腫への化合物 [I] の効果を、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー第102巻、第774-777頁(1991)に記載された方法と同様にして測定した。

治療のためには、この発明の化合物 [I] および医薬として許容されるその塩を、前記化合物の一つを有効成分として、経口投与；静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射または関節内注射などの非経口投与；経皮のような外用、腸内投与、直腸投与、経腔投与、吸入、点眼、点鼻、舌下投与などに適した有機または無機の固体、半固体または液体の賦形剤などの医薬として許容される担体と共に含有する医薬製剤の形で用いることができる。この医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤などであってもよい。必要ならば上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤および他の通常使用される添加剤等を配合させてもよい。

化合物 [I] の用量は、患者の年齢および症状により変動するが、前記の疾患の予防および／または治療には、化合物 [I] の平均1回量を約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgとして用いればよい。一般的には、1日当たりに0.1mg／個体ないし1,000mg／個体の量を用いればよい。

実施例

以下の製造例および実施例は、この発明を説明するために示したものである。

製造例 1

4-ホルミル安息香酸(1.00g)の乾燥テトラヒドロフラン(15ml)中の懸濁液に、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(2.50g)を窒素雰囲気中室温で加えた。反応混合物を同温度で1時間攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層がpH2に調整されるまで、水層に1N-塩酸を加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化して、4-カルボキシ桂皮酸メチル(1.21g)を無色粉末として得た。

mp:243°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.74(3H, s), 6.76(1H, d, J=16Hz), 7.73(1H, d, J=16Hz), 7.85(2H, d, J=8Hz), 7.96(2H, d, J=8Hz)

製造例 2

4-カルボキシ桂皮酸メチル(160mg)の塩化メチレン溶液に、メチルアミン塩酸塩(58mg)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(14

10

20

30

40

50

0 m g) を室温で加え、この混合物を2時間攪拌した。この懸濁液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (137 m g) とジメチルホルムアミド (2 m l) を加え、混合物を同温度で14時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化して、4-(メチルカルバモイル)桂皮酸メチル (82 m g) を無色粉末として得た。

mp: 210.5°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.79(3H, d, J=5Hz), 3.74(3H, s), 6.74(1H, d, J=16Hz), 7.69(1H, d, J=16Hz), 7.80(2H, d, J=8Hz), 7.87(2H, d, J=8Hz), 8.51(1H, q-like)

製造例 3

4-(メチルカルバモイル)桂皮酸メチル (75 m g) のメタノール (3 m l) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 m l) を40°Cで加えた。この混合物を同温度で3時間攪拌した。1 N 塩酸 (0.5 m l) を反応混合物に加え、溶媒を減圧留去した。残留物に水を加え、混合物を濾過し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、4-(メチルカルバモイル)桂皮酸 (56 m g) を無色粉末として得た。

mp: >250°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.78(3H, d, J=5Hz), 6.62(1H, d, J=16Hz), 7.61(1H, d, J=16Hz), 7.77(2H, d, J=8Hz), 7.85(2H, d, J=8Hz), 8.51(1H, q-like)

製造例 4

2-アセチルアミノ-5-ホルミルピリジン (241 m g) とマロン酸 (168 m g) のピリジン (0.12 m l) とエタノール (0.36 m l) 中の混合物を2時間還流した。この混合物を冷却後、沈殿物を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄して、(E)-3-(6-アセチルアミノ-3-ピリジル)アクリル酸 (248 m g) を無色粉末として得た。

mp: 291-292°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.10(3H, s), 6.55(1H, d, J=16Hz), 7.58(1H, d, J=16Hz), 8.07-8.21(2H), 8.59(1H, br s)

製造例 5

(E)-3-(6-エトキシカルボニル-3-ピリジル)アクリル酸 (5-ホルミル-2-ピリジンカルボン酸エチルから) を製造例4と同様にして得た。

mp: 201-202°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.33(3H, t, J=7Hz), 4.36(2H, q, J=7Hz), 6.80(1H, d, J=16Hz), 7.69(1H, d, J=16Hz), 8.07(1H, d, J=9Hz), 8.33(1H, dd, J=9, 2Hz), 9.00(1H, d, J=2Hz)

製造例 6

水素化ナトリウム (油中40%、2.64 g) とN, N-ジメチルホルムアミド (100 m l) の混合物に、氷水浴中で8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (10 g) を加えた。この混合物を同温度で30分間攪拌し、塩化2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジル (15.1 g) と沃化テトラブチルアンモニウム (100 m g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に、氷水浴中で水 (100 m l) を加えた。沈殿物を吸引濾過により集め、水 (60 m l) で洗浄して、8-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (20.36 g) を粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.76(3H, s), 5.70(2H, s), 7.21-7.57(5H), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz)

製造例 7

下記の化合物を製造例6と同様にして得た。

(1) 4-クロロ-8-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 5.67(2H, s), 7.23-7.92(6H)

(2) 8-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 4.02(3H, s), 5.68(2H, s), 6.67(1H, s), 7.25(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.

10

20

30

40

50

34(1H, t, J=8Hz), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, dd, J=8, 1Hz)

製造例 8

8-〔2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (1.0 g)、濃塩酸 (5.2 ml) とメタノール (5.2 ml) の混合物に、鉄粉末 (666 mg) を加えた。この混合物を還流下で2時間加熱し、氷水浴内で1時間攪拌した。沈殿物を吸引濾過により集め、1 N 塩酸と水で洗浄して、8-〔3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン二塩酸塩 (635 mg) を褐色粉末として得た。

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.93(3H, s), 5.50(2H, s), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.80-8.02(4H), 9.03(1H, d, J=8Hz)

製造例 9

8-〔3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン二塩酸塩 (4.06 g)、4-ジメチルアミノピリジン (120 mg)、N-メチルピロリドン (30 ml) とピリジン (10 ml) の混合物に、塩化フタルイミドアセチル (3.35 g) を室温に加えた。この混合物を50℃で1.5時間攪拌し、氷水浴内で冷却した。水 (40 ml) を加え、混合物を氷水浴内で30分間攪拌した。沈殿物を吸引濾過により集め、水と酢酸エチルで洗浄して、8-〔2, 6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (4.45 g) を黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.86(3H, s), 4.74(2H, s), 5.51(2H, s), 7.20-7.50(5H), 7.63-7.93(4H), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz)

製造例 10

8-〔2, 6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (4.44 g) と N, N-ジメチルホルムアミド (44 ml) の混合物に、氷水浴中で水素化ナトリウム (油中60%、375 mg) を加えた。氷水浴内で30分間攪拌後、沃化メチル (0.6 ml) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に、氷水浴中で水 (88 ml) を加え、混合物を同温度で1.5時間攪拌した。沈殿物を吸引濾過により集め、水とメタノールで洗浄して、8-〔2, 6-ジクロロ-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (3.99 g) を黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.76(3H, s), 3.23(3H, s), 4.08(2H, s), 5.68(1H, d, J=12Hz), 5.75(1H, d, J=12Hz), 7.24-7.59(6H), 7.66-7.91(4H), 8.03(1H, d, J=8Hz)

製造例 11

8-〔2, 6-ジクロロ-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (3.98 g)、ヒドラジン-水和物 (0.72 ml) とエタノール (40 ml) の混合物を還流下で1時間加熱した。沈殿物を吸引濾過により除き、真空中で濾液から溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、沈殿物を吸引濾過により除いた。濾液を減圧濃縮して、8-〔3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (2.99 g) を黄色非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.76(3H, s), 2.96(1H, d, J=16Hz), 3.10(1H, d, J=16Hz), 3.21(3H, s), 5.66(2H, s), 7.20-7.50(6H), 8.02(1H, d, J=8Hz)

製造例 12

4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (9 g)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (100 ml) と28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (135 ml) との混合物を150℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。結晶質残留物をn-ヘキサンで洗浄して、8-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルキノリン (5.57 g) を得た。

mp: 110.5-112℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, s), 4.01(3H, s), 6.63(1H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, t, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz)

製造例 1 3

下記の化合物を製造例 1 2 と同様にして得た。

(1) 4-エトキシ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン

mp:85-86°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.56(3H, t, J=6Hz), 2.66(3H, s), 4.23(2H, q, J=6Hz), 6.60(1H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.40(3H, s), 3.52(3H, s), 3.91(2H, t, J=6Hz), 4.32(2H, t, J=6Hz), 6.64(1H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=8Hz)

(3) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)キノリン

10

mp:94-96°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.40(6H, s), 2.67(3H, s), 2.91(2H, t, J=6Hz), 4.29(2H, t, J=6Hz), 6.63(1H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, t, J=8Hz), 7.59(1H, d, J=8Hz)

(4) 8-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.48(6H, d, J=7.5Hz), 2.64(3H, s), 4.75-4.86(1H, m), 6.60(1H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, t, J=8Hz), 7.59(1H, d, J=8Hz)

(5) 4-シクロペンチルオキシ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.56-2.07(8H, m), 2.66(3H, s), 4.94-5.02(1H, m), 6.60(1H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, t, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz)

製造例 1 4

20

4-クロロ-8-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (200 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を還流下で 18 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8-ヒドロキシ-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン (26 mg) を褐色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.62(3H, s), 3.03(6H, s), 5.29(1H, br s), 6.63(1H, s), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, t, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz)

製造例 1 5

(1) 8-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-メチルキノリン (1.75 g) のメタノール (17 ml) 中の懸濁液に、塩化錫 (II) (3.37 g) を室温で加えた。この混合物を 1 時間還流した。冷却後、混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 10 に調整した。この混合物にジクロロメタン (50 ml) を加え、沈殿物を濾過により除いた。濾液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、8-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-メチルキノリン (1.16 g) を無色粉末として得た。

30

mp:>250°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.58(3H, s), 4.00(3H, s), 5.31(2H, s), 5.68(2H, br s), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.31-7.46(2H), 7.68(1H, dd, J=8, 2Hz)

40

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ]]-4-メトキシ-2-メチルキノリンを製造例 9 と同様にして得た。

mp:184-185°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.62(3H, s), 4.27(3H, s), 4.78-5.02(2H), 5.10-5.79(2H), 6.60(1H, br d, J=9 Hz), 7.19-7.38(2H), 7.58(1H, t, J=9Hz), 7.70-7.99(7H)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-メトキシ-2-メチルキノリンを製造例 10 と同様にして得た。

mp:209-210°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.22(2H, s), 3.99(3H, s), 4.02(2H, s), 5.65(1H, d, J=10Hz), 5.72(1H, d, J=10Hz), 6.63(1H, s), 7.21-7.40(2H), 7.46(1H, d, J=9Hz), 7.53(1H, d, J=9Hz), 7.68-7.

50

91(5H)

(4) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-4-メトキシ-2-メチルキノリンを製造例11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 2.95(1H, d, J=17Hz), 3.10(1H, d, J=17Hz), 3.21(3H, s), 4.01(3H, s), 5.62(2H, s), 7.18-7.29(2H), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=9Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz)

製造例 1 6

4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(500mg)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(341mg)とフェノール(486mg)の混合物を125℃で18時間加熱した。反応混合物を冷却後、アセトン(5ml)を加えた。濾過により沈殿物を集め、アセトニトリルから再結晶して、4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン塩酸塩(415mg)を褐色結晶として得た。

10

mp: 248-250℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.45(6H, s), 2.63(3H, s), 3.81-2.92(2H, m), 3.58-3.70(2H, m), 6.72(1H, s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.43(1H, br s)

実施例 1 7

下記の化合物を製造例16と同様にして得た。

(1) 4-エトキシカルボニルメチルアミノ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとアミノ酢酸エチル塩酸塩から)

mp: 227-229℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.23(3H, t, J=7Hz), 2.59(3H, s), 4.18(2H, q, J=7Hz), 4.29(2H, br d, J=6Hz), 6.50(1H, s), 7.15(1H, d, J=7.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.69(1H, d, J=7.5Hz), 8.35(1H, br s)

20

(2) 4-アリルアミノ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとアリルアミンから)

mp: 263-264℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.66(3H, s), 4.11-4.09(2H, m), 5.18-5.30(2H, m), 5.88-6.02(1H, m), 6.67(1H, s), 7.38(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, t, J=7.5Hz), 7.91(1H, d, J=7.5Hz), 9.29(1H, br t, J=6Hz)

(3) 8-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエチルアミノ)-2-メチルキノリン塩酸塩(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンと2-メトキシエチルアミンから)

30

mp: 235.8-239℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.65(3H, s), 3.29(3H, s), 3.59-3.61(4H, m), 6.79(1H, s), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.43(1H, t, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.90(1H, br s)

(4) 4-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとビス(2-メトキシエチル)アミンから)

NMR(CDCl₃, δ): 2.63(3H, br s), 3.29(6H, s), 3.50-3.80(8H, m), 6.85(1H, br s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, br t, J=8Hz), 7.49(1H, br d, J=8Hz)

(5) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(ピペリジノ)キノリン(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとピペリジンから)

40

NMR(CDCl₃, δ): 1.63-1.74(2H, m), 1.79-1.89(4H, m), 2.64(3H, s), 3.15-3.22(4H, m), 6.70(1H, s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, t, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz)

(6) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(モルホリノ)キノリン(4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとモルホリンから)

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H, s), 3.24(4H, t, J=5Hz), 3.98(4H, t, J=5Hz), 6.74(1H, s), 7.09(1H, d, J=7.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.5Hz), 7.39(1H, d, J=7.5Hz)

製造例 1 8

(1) 2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルアルコール(5.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、イミダゾール(1.69g)と塩化第三級ブチル

50

ジフェニルシリル (6.0 ml) を室温で攪拌しながら加えた。8 時間後、この混合物を水 (25 ml) で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (11.5 g) を油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.05(9H, s), 4.96(2H, s), 7.27-7.51(7H, m), 7.58-7.81(5H, m)

(2) 1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (433 mg)、塩化第二鉄六水和物 (17.5 mg) と活性炭 (17.5 mg) のメタノール (2.78 ml) と水 (0.69 ml) の混合物中の攪拌混合物に、ヒトラジン-水和物 (0.135 ml) を 60 ないし 70 °C で滴下した。添加終了後、この混合物を 0.5 時間還流した。混合物を冷却させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、生じた残留物を n-ヘキサンで洗浄して、3-アミノ-1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロベンゼン (348 mg) を白色の塊として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.05(9H, s), 4.07(2H, br s), 4.87(2H, s), 6.66(1H, d, J=9Hz), 7.08(1H, d, J=9Hz), 7.30-7.50(6H, m), 7.70-7.84(4H, m)

(3) 1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3- (フタルイミドアセチルアミノ) ベンゼンを製造例 9 と同様にして得た。

mp: 198.1 °C

NMR(CDCl₃, δ): 1.04(9H, s), 4.57(2H, s), 4.90(2H, s), 7.25-7.50(7H, m), 7.55-7.83(6H, m), 7.85-8.07(2H, m), 8.00(1H, br s), 8.25(1H, d, J=8Hz)

(4) 1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- (フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼンを製造例 10 と同様にして得た。

mp: 167-172 °C

NMR(CDCl₃, δ): 1.06(9H, s), 3.20(3H, s), 4.04(2H, s), 4.98(2H, s), 7.31-7.51(9H, m), 7.65-7.79(6H, m), 7.80-7.92(2H, m)

(5) 3- (N-グリシル-N-メチルアミノ) -1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロベンゼンを製造例 11 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.05(9H, s), 2.94(1H, d, J=17Hz), 3.09(1H, d, J=17Hz), 3.20(3H, s), 4.93(2H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.49(7H, m), 7.69-7.77(4H, m)

(6) 3- (N-グリシル-N-メチルアミノ) -1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロベンゼンを 4- (メチルカルバモイル) 桂皮酸と反応させて、1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [4- (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンゼンを実施例 1 と同様にして得た。

mp: 219-222 °C

NMR(CDCl₃, δ): 1.05(9H, s), 3.02(3H, d, J=5Hz), 3.21(3H, s), 3.56(1H, dd, J=17.4Hz), 3.93((1H, dd, J=17.5Hz), 4.91(1H, d, J=10Hz), 4.98(1H, d, J=10Hz), 6.15(1H, br d, J=5Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, br s), 7.19-7.28(2H, m), 7.32-7.48(6H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.68-7.78(6H, m)

(7) 1- (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [4- (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンゼン (17.6 g) のテトラヒドロフラン (138 ml) 中の懸濁液に、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (38.4 ml) を室温で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を 1 N 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2, 6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3- [N-メチル-N- [4- (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンゼン (8.14 g) を得た。

mp:207-211°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.79(3H, d, J=5Hz), 3.11(3H, s), 3.47(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.77(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.74(1H, d, J=5Hz), 5.34(1H, t, J=5Hz), 6.87(1H, d, J=15Hz), 7.40(1H, d, J=15Hz), 7.59-7.68(4H, m), 7.85(2H, d, J=8Hz), 8.29(1H, t, J=5Hz), 8.48(1H, d, J=5Hz)

(8) 2, 6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンゼン(8.10g)のジクロロメタン(81ml)中の混合物に、トリフェニルホスフィン(5.66g)と四臭化炭素(8.95g)を0°Cで加えた。15分後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物にトリフェニルホスフィン(1.42g)と四臭化炭素(2.39g)を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水と食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタン:酢酸エチル(1:1、V/V)とジクロロメタン:メタノール(20:1、V/V)を展開溶媒としてフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化して、臭化2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル(6.40g)を淡黄色結晶として得た。

10

mp:211.6-216.5°C

NMR(CDCl₃, δ): 3.02(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.78(1.2H, s), 4.90(0.8H, s), 6.15(1H, br d, J=5Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.67(1H, br t, J=5Hz), 7.29(1H, overlapped with H₂O), 7.45-7.62(4H, m), 7.76(2H, d, J=8Hz)

製造例 19

20

(1) 3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジクロロベンゼンを(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリル酸と反応させて、3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-1-[第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル]-2, 6-ジクロロベンゼンを製造例18-(6)と同様にして得た。

mp:194-196°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.06(9H, s), 2.22(3H, s), 3.23(3H, s), 3.57(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.92(1H, d, J=10Hz), 4.98(1H, d, J=10Hz), 6.44(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, br s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.48(6H, m), 7.52(1H, d, J=15Hz), 7.70-7.77(4H, m), 7.83(1H, dd, J=8, 3 Hz), 8.05(1H, br s), 8.22(1H, d, J=8Hz), 8.36(1H, d, J=3Hz)

30

(2) 3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシメチル-2, 6-ジクロロベンゼンを製造例18-(7)と同様にして得た。

mp:207-209°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 3.10(3H, s), 3.47(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.76(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.74(1H, d, J=5Hz), 5.35(1H, br s), 6.79(1H, d, J=15Hz), 7.37(1H, d, J=15Hz), 7.61(1H, d, J=8 Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, dd, J=8, 3Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, t, J=5Hz), 8.47(1H, s)

(3) 臭化3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルを製造例18-(8)と同様にして得た。

40

mp:222-223°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.22(3H, s), 3.27(3H, s), 3.60(1H, dd, J=17, 3Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 3 Hz), 4.78(2H, s), 6.49(1H, d, J=15Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=15 Hz), 7.88(1H, dd, J=8, 3Hz), 8.23(1H, br d, J=8Hz), 8.33(1H, d, J=3Hz)

製造例 20

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒド(10g)と炭酸カリウム(17g)のジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、氷冷下でプロモ酢酸エチル(15g)を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を

50

水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン、1：4、V/V）で精製して、4-（エトキシカルボニルメトキシ）ベンズアルデヒド（16 g）を得た。

mp:39°C

NMR(CDC1₃, δ): 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 4.28(2H, q, J=7.5Hz), 4.71(2H, s), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.83(2H, d, J=9Hz), 9.88(1H, s)

(2) 4-（エトキシカルボニルメトキシ）桂皮酸を製造例4と同様にして得た。

mp:154.2°C

NMR(CDC1₃, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 4.28(2H, q, J=7.5Hz), 4.66(2H, s), 6.34(1H, d, J=15Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 7.50(2H, d, J=9Hz), 7.73(1H, d, J=15Hz)

10

製造例 2 1

4-アセトアミド桂皮酸（80 mg）をメタノール（5 ml）中に懸濁し、10%パラジウム炭素（15 mg）を加えた。この混合物を水素雰囲気中25°Cで3時間攪拌した。触媒を除き、溶液を濃縮して、3-（4-アセトアミドフェニル）プロピオン酸（69 mg）を固形物として得た。

mp:127.1-137.8°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.00(3H, s), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.74(2H, t, J=7.5Hz), 7.12(2H, d, J=8Hz), 7.45(2H, d, J=8Hz), 9.85(1H, s)

製造例 2 2

下記の化合物を製造例21と同様にして得た。

20

(1) 3-[4-（メチルカルバモイル）フェニル]プロピオン酸

mp:171.2°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 2.76(3H, d, J=5Hz), 2.85(2H, t, J=7.5Hz), 7.30(2H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=8Hz), 8.35(1H, q-like)

(2) 4-[2-（メトキシカルボニル）エチル]安息香酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 3.59(3H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz)

(3) 3-[6-アセトアミドピリジン-3-イル]プロピオン酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.06(3H, s), 2.49(2H, t, J=7.5Hz), 2.76(2H, t, J=7.5Hz), 7.63(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

30

製造例 2 3

(1) 3-[4-（2-ピリジルメチルカルバモイル）フェニル]プロピオン酸メチルを、4-[2-（メトキシカルボニル）エチル]安息香酸と2-ピリジルメチルアミンから実施例7と同様にして得た。

NMR(CDC1₃, δ): 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.67(3H, s), 4.76(2H, d, J=5Hz), 7.22(1H, dd, J=8Hz), 7.25-7.36(3H, m), 7.55(1H, brpeak), 7.68(1H, td, J=8, 2Hz), 7.80(2H, d, J=8Hz), 8.57(1H, d, J=5Hz)

(2) 3-[4-（2-ピリジルメチルカルバモイル）フェニル]プロピオン酸を製造例3と同様にして得た。

mp:83.8°C

40

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(2H, t, J=7.5Hz), 2.88(2H, t, J=7.5Hz), 4.56(2H, d, J=5Hz), 7.25(1H, d, J=5, 8Hz), 7.28-7.37(3H, m), 7.74(1H, td, J=8, 2Hz), 7.83(2H, d, J=8Hz), 8.50(1H, d, J=5Hz), 9.05(1H, t, J=5Hz)

製造例 2 4

(E)-3-（6-アセチルアミノピリジン-3-イル）アクリル酸（460 mg）のエタノール（5.4 ml）中の懸濁液に、1N水酸化ナトリウム（5.4 ml）を室温に加え、この混合物を50°Cで3時間攪拌した。反応混合物をpH7に調整し、生じた沈殿物を濾過により集め、乾燥して、(E)-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（295 mg）を得た。

mp:243.6-246.4°C

50

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.21(1H, d, J=15Hz), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.52(2H, s), 7.42(1H, d, J=15Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, s)

製造例 2 5

(1) 4-アミノ-N-メチルベンズアミド (500 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 中の懸濁液に、ジ-第三級ブチルジカーボネート (799 mg) を加え、この混合物を 50 °C で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。この溶液を氷冷下で攪拌し、生じた沈殿物を濾過により集め、N-(第三級ブトキシカルボニル)-4-メチルカルバモイルアニリン (500 mg) を得た。

mp: 185.2 °C

NMR(CDCl₃, δ): 1.54(9H, s), 3.00(3H, d, J=6Hz), 6.12(1H, br s), 6.69(1H, br s), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.70(2H, d, J=9Hz) 10

(2) 水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散、41.9 mg) を N-(第三級ブトキシカルボニル)-4-メチルカルバモイルアニリン (250 mg) のジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に窒素雰囲気中で氷水浴内に加え、同条件で 30 分間攪拌した。この混合物にブromo酢酸第三級ブチル (234 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、N-(第三級ブトキシカルボニル)-N-(第三級ブトキシカルボニルメチル)-4-メチルカルバモイルアニリン (280 mg) を得た。

mp: 163.7-165.9 °C 20

NMR(CDCl₃, δ): 1.46(9H, s), 1.49(9H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 4.19(2H, s), 6.11(1H, br q, J=5 Hz), 7.33(2H, br q, J=9Hz), 7.71(2H, d, J=9Hz)

(3) トリフルオロ酢酸 (3.3 ml) を氷水浴中で N-(第三級ブトキシカルボニル)-N-(第三級ブトキシカルボニルメチル)-4-メチルカルバモイルアニリン (250 mg) の溶液に加え、室温で 20 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。残留物をジエチルエーテルで粉砕して、N-(4-メチルカルバモイルフェニル)グリシン (125 mg) を得た。

mp: 233.5 °C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.72(3H, d, J=5Hz), 3.85(3H, s), 6.55(2H, d, J=9Hz), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.99(1H, br q, J=5Hz) 30

製造例 2 6

ナフタレン-2, 6-ジカルボン酸 (5 g)、メチルアミン塩酸塩 (1.64 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.75 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (3.79 g) を氷冷下に加えた。この混合物を同温度で 1 時間、室温で一夜攪拌した。混合物を水で希釈し、沈殿物を濾過により集め、6-(メチルカルバモイル)ナフタレン-2-カルボン酸 (4.07 g) を得た。

mp: >275.7 °C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.82(3H, d, J=5Hz), 7.90-8.14(3H, m), 8.20(1H, d, J=7.5Hz), 8.45(1H, br d, J=7.5Hz), 8.58-8.74(2H, m) 40

製造例 2 7

(1) 2, 4-ジクロロフェノール (3.20 g) とイミダゾール (2.67 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 中の混合物に、水浴中で塩化トリイソプロピルシリル (3.79 g) を窒素雰囲気中で加え、この混合物を同一条件で 3 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) で精製して、1, 3-ジクロロ-4-トリイソプロピルシリルオキシベンゼン (5.12 g) を得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.12(18H, d, J=7.5Hz), 1.23-1.39(3H, m), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8 Hz), 7.34(1H, d, J=2Hz) 50

(2) 1, 3-ジクロロ-4-トリイソプロピルシリルオキシベンゼン (6.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (12.9 ml) を窒素雰囲気中-60℃で30分間かけて滴下し、この混合物を同温度で1時間攪拌した。混合物にクロロ蟻酸エチルのテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を-60℃で20分間かけて滴下した。生じた混合物を-60℃で1時間攪拌し、冷却浴を除き、温度を20℃まで上昇させた。塩化アンモニウム (2 g) の水 (37 ml) 溶液を5分間かけて加え、次いで酢酸エチル (40 ml) と食塩水 (40 ml) を加えた。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合物 (1:10 ないし 1:6) で溶出して、2, 6-ジクロロ-3-トリイソプロピルシリルオキシ安息香酸エチル (1.59 g) を油状物として得た。

10

NMR(CDCl₃, δ): 1.12(18H, d, J=7.5Hz), 1.23-1.38(3H, m), 1.41(3H, t, J=7.5Hz), 4.46(2H, q, J=7.5Hz), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz)

(3) 2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルを製造例 18-(7) と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 4.45(2H, q, J=7.5Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz)

(4) 水素化ナトリウム (油中 60%、474 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 中の懸濁液に、2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル (2.42 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を窒素雰囲気中室温で加え、この混合物を同温度で1時間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル (1.15 ml) を加え、混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合物 (1:8、V/V) で溶出して、2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ) 安息香酸エチル (2.58 g) を油状物として得た。

20

NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 3.50(3H, s), 4.46(2H, q, J=7.5Hz), 5.23(2H, s), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz)

(5) 水素化アルミニウムリチウム (347 mg) のテトラヒドロフラン中の懸濁液に、2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ) 安息香酸エチル (2.55 g) のテトラヒドロフラン溶液を窒素雰囲気中0℃で滴下し、この混合物を同温度で30分間、室温で18時間攪拌した。水を0℃で滴下し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1、V/V) で精製して、2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ) ベンジルアルコールを得た。

30

NMR(CDCl₃, δ): 2.14(1H, t, J=7.5Hz), 3.51(3H, s), 4.47(2H, d, J=7.5Hz), 5.23(2H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz)

(6) 2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ) ベンジルアルコール (1.1 g) とトリエチルアミン (563 mg) のジクロロメタン溶液に、塩化メタンスルホニル (585 mg) のジクロロメタン溶液を窒素雰囲気中-20℃で5分間かけて加え、この混合物を同温度で30分、氷冷下で30分攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、1, 3-ジクロロ-2-メタンスルホニルオキシメチル-4-(メトキシメトキシ) ベンゼンを得た。

40

NMR(CDCl₃, δ): 3.10(3H, s), 3.52(3H, s), 5.25(2H, s), 5.53(2H, s), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz)

製造例 28

(1) (E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (200 mg) のジクロロメタン (3 ml) とメタノール (3 ml) の混合物中の懸濁液に、トリメチルシリルジアゾメタンの10%溶液 (3 ml) を室温で加え、この混合物を3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食

50

塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を吸引濾過により集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル(197mg)を粉末として得た。

mp:171.5-200°C

NMR(CDCl₃, δ):2.22(3H,s),3.80(3H,s),6.41(1H,d,J=16Hz),7.64(1H,d,J=16Hz),7.89(1H,dd,J=2,8Hz),8.07(1H,br s),8.25(1H,d,J=8Hz),8.38(1H,d,J=2Hz)

(2) 水素化ナトリウム(油中60%、20.6mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中の懸濁液に、(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル(180mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を窒素雰囲気中0°Cで滴下し、この混合物を1時間攪拌した。混合物に沃化メチル(116mg)を同条件で加え、混合物を2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を吸引濾過により集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、(E)-3-[6-(N-メチル-N-アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(115mg)を粉末として得た。

mp:94.3°C

NMR(CDCl₃, δ):2.20(3H,s),3.44(3H,s),3.82(3H,s),6.48(1H,d,J=16Hz),7.48(1H,br d,J=8Hz),7.67(1H,d,J=16Hz),7.87(1H,dd,J=2,8Hz),8.56(1H,d,J=2Hz)

(3) (E)-3-[6-(N-メチル-N-アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(110mg)のメタノール(3ml)中の溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液(1.1ml)を室温で加え、この混合物を50°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水に溶解した。この溶液を1N塩酸でpH6に調整し、沈殿物を吸引濾過により集め、(E)-3-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アクリル酸(72mg)を粉末として得た。

mp:227°C

NMR(CDCl₃, δ):2.80(1H,d,J=5Hz),6.23(1H,d,J=16Hz),6.47(1H,d,J=8Hz),7.09(1H,q,J=5Hz),7.45(1H,d,J=16Hz),7.76(1H,dd,J=2,8Hz),8.20(1H,d,J=2Hz)

製造例 29

(1) 2-メチルニコチン酸(470mg)のジクロロメタン(6ml)溶液に、塩化オキサリル(522mg)とジメチルホルムアミド(1滴)を窒素雰囲気中0°Cで滴下し、この混合物を同条件で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物をジエチルエーテルで粉砕して、塩化2-メチルニコチノイル塩酸塩(671mg)を固形物として得た。

NMR(CDCl₃, δ):3.23(3H,s),7.96(1H,dd,J=6,8Hz),8.93(1H,d,J=6Hz),9.08(1H,d,J=8Hz)

(2) 10%トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(4.2ml)とトリエチルアミン(527mg)のテトラヒドロフラン-アセトニトリル(1:1、10ml)中混合物に、氷水浴中で塩化2-メチルニコチノイル塩酸塩(500mg)を滴下した。この混合物を氷水浴内で7時間攪拌し、0°Cで18時間静置させた後、減圧濃縮した。残留物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗製の3-ジアゾアセチル-2-メチルピリジンを黄色油状物として得た。

その残留物にベンジルアルコール(2ml)と2,4,6-トリメチルピリジン(2ml)を加えた。この混合物を180°Cないし185°Cで20分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒、2,4,6-トリメチルピリジンと過剰ベンジルアルコールを減圧留去して、粗製の2-(2-メチル-3-ピリジル)酢酸ベンジルを油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ):2.50(3H,s),3.67(2H,s),5.14(2H,s),7.10(1H,dd,J=8,6Hz),7.23-7.40(5H,m),7.49(1H,dd,J=8,2Hz),8.49(1H,dd,J=6,2Hz)

(3) 製造例29-(2)で得た2-(2-メチル-3-ピリジル)酢酸ベンジルを含む残留物をメタノール(5ml)に溶解し、10%パラジウム炭素を加えた。この混合物を水素雰囲気中3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒

を減圧留去し、2-(2-メチル-3-ピリジル)酢酸(90mg)を得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.40(3H, s), 3.62(2H, s), 7.15(1H, dd, J=6, 8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=6Hz)

製造例 30

(1) 6-メチルニコチン酸を塩化オキサリルと反応させて、塩化6-メチルニコチノイル塩酸塩を製造例29-(1)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 3.13(3H, s), 7.84(1H, d, J=8Hz), 8.82(1H, dd, J=2, 8Hz), 9.35(1H, d, J=2Hz)

(2) 2-(6-メチル-3-ピリジル)酢酸ベンジルを製造例29-(2)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.54(3H, s), 3.63(2H, s), 5.14(2H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.19-7.46(5H, m), 7.53(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.40(1H, d, J=2Hz) 10

(3) 2-(6-メチル-3-ピリジル)酢酸を製造例29-(3)と同様にして得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.43(3H, s), 3.56(2H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.55(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.30(1H, d, J=2Hz)

製造例 31

(1) 2-アミノベンゾチアゾールをジ第三級ブチルジカルボネートと反応させて、2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾチアゾールを製造例25-(1)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.59(9H, s), 7.22-7.30(1H, m), 7.40(1H, t, J=8Hz), 7.79(8H, d), 7.85(8H, d) 20

(2) 2-(N-第三級ブトキシカルボニル-N-第三級ブトキシカルボニルメチルアミノ)ベンゾチアゾールを製造例25-(2)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.46(9H, s), 1.57(9H, s), 4.86(2H, s), 7.24(1H, t, J=8Hz), 8.38(1H, t, J=8Hz), 7.71-7.78(2H, m)

(3) 2-(カルボキシメチルアミノ)ベンゾチアゾールを製造例25-(3)と同様にして得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.10(2H, d, J=6Hz), 7.04(1H, t, J=8Hz), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, t, J=6Hz)

製造例 32

(1) p-トルイジン(10g)と2-メチル-3-オキソコハク酸ジエチル(18.9g)のジクロロメタン(50ml)中の混合物を2日間還流した。反応混合物を0.5N塩酸(200ml)に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、0.5N水酸化ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物を加熱したジフェニル(80g)に加え、この混合物を15分間還流した。反応混合物を室温で静置させ、生じた沈殿物を濾過により集め、1,4-ジヒドロ-3,6-ジメチル-4-オキソキノリン-2-カルボン酸エチル(16.3g)を得た。

mp: 190.1-192.7°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.47(3H, t, J=7Hz), 2.15(3H, s), 2.47(3H, s), 4.51(2H, q, J=7Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.13(1H, s-like), 9.20(1H, br s)

(2) 1,4-ジヒドロ-3,6-ジメチル-4-オキソキノリン-2-カルボン酸エチル(4.0g)と塩化ホスホリル(10g)の混合物に、N,N-ジメチルアニリン(3.95g)を室温に加え、混合物を1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン-ジクロロメタン)で精製して、4-クロロ-3,6-ジメチルキノリン-2-カルボン酸エチル(3.17g)を油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.49(3H, t, J=7Hz), 2.61(3H, s), 2.68(3H, s), 4.55(2H, q, J=7Hz), 7.59(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, s-like), 8.06(1H, dd, J=2, 8Hz)

(3) 4-クロロ-3,6-ジメチルキノリン-2-カルボン酸エチル(3.0g)、トリエチルアミン(2.4ml)と10%パラジウム炭素(300mg)の酢酸エチル(50

30 ml) 中の混合物を水素雰囲気中室温で4時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル)で精製して、3, 6-ジメチルキノリン-2-カルボン酸エチルを得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.47(3H, t, J=7Hz), 2.55(3H, s), 2.66(3H, s), 4.53(2H, q, J=7Hz), 7.49-7.55(2H, m), 7.92(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz)

(4) 3, 6-ジメチルキノリン-2-カルボン酸エチル(1.0 g)のテトラクロロメタン(10 ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(815 mg)と2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチル-4-メトキシバレロニトリル)を窒素雰囲気中室温でを加え、この混合物を90℃で1時間加熱した。反応混合物を5%チオ硫酸ナトリウム溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、6-ブロモメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸エチル(802 mg)を固形物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.49(3H, t, J=7.5Hz), 2.66(3H, s), 4.54(2H, q, J=7.5Hz), 4.65(3H, s), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, s-like), 8.16(1H, d, J=8Hz)

(5) 6-ブロモメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸エチル(700 mg)のジメチルホルムアミド(7 ml)溶液に、酢酸ナトリウム(373 mg)を室温に加え、この混合物を同温度で24時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1: 2、V/V)で精製して、6-アセトキシメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸エチル(452 mg)を油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.15(3H, s), 2.67(3H, s), 4.53(2H, q, J=7.5Hz), 5.29(2H, s), 7.66(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.75(1H, s-like), 8.01(1H, s-like), 8.18(1H, d, J=8Hz)

(6) 6-アセトキシメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸エチル(420 mg)と炭酸カリウムのメタノール中の混合物を氷冷下で30分間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、6-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸メチル(20 mg)を得た。

mp: 84.3℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 4.05(3H, s), 4.90(2H, s), 7.68(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.76(1H, s-like), 8.01(1H, s-like), 8.17(1H, d, J=8Hz)

(7) 6-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸メチル(193 mg)、トリエチルアミン(422 mg)、ジメチルスルホキシド(2 ml)とジクロロメタン(2 ml)の混合物に、水浴内の三酸化硫黄ピリジン錯塩(266 mg)を少しずつ加え、この混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1、V/V)で精製して、6-ホルミル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸メチル(149 mg)を得た。

mp: 117.8-120.7℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H, s), 4.08(3H, s), 8.15-8.28(2H, m), 8.28-8.35(2H, m), 10.20(1H, s)

(8) 水(0.8 ml)と第三級ブチルアルコール(3 ml)の混合物に、水浴中で6-ホルミル-3-メチルキノリン-2-カルボン酸メチル(140 mg)、2-メチル-2-ブテン(190 mg)と燐酸二水素ナトリウム(105 mg)を加えた。この混合物に亜塩素酸ナトリウム(244 mg)を滴下し、混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物を水浴内で冷却し、1M塩酸でpH 4に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン: メタノール=10: 1、V/V)で精製し、メタノール-イソプロピル

10

20

30

40

50

エーテルから結晶化して、2-メトキシカルボニル-3-メチルキノリン-6-カルボン酸 (1.21 mg) を結晶として得た。

mp:215°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.57(3H, s), 3.96(3H, s), 8.11(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.21(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.53(1H, d, J=2Hz), 8.62(1H, d, J=2Hz)

実施例 1

8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (1.65 g)、(E)-3-(6-エトキシカルボニル-3-ピリジル)アクリル酸 (1.04 g) とジメチルホルムアミド (25 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (939 mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (717 mg) を加えた。室温で4時間攪拌後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-[6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (2.07 g) を非晶質粉末として得た。

NMR(CDC1₃, δ): 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.72(3H, s), 3.27(3H, s), 3.70(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=18, 4Hz), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 5.59-5.70(2H, m), 6.66(1H, d, J=16Hz), 6.80(1H, t-like), 7.22-7.35(3H, m), 7.37-7.53(3H, m), 7.60(1H, d, J=16Hz), 7.88-7.94(1H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.81-8.86(1H, m)

実施例 2

下記の化合物を実施例 1 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.73(3H, s), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.75(2H, s), 5.64(2H, s), 5.84(1H, d, J=10Hz), 6.30(1H, d, J=15Hz), 6.48(1H, d, J=8.5Hz), 6.62(1H, br t, J=4Hz), 7.23-7.35(3H), 7.39-7.52(4H), 7.60(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.02(1H, d, J=8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.5Hz)

(2) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[4-(メトキシカルボニル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.74(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.87-4.00(4H, m), 5.60-5.70(2H, m), 6.57(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, t-like), 7.24-7.63(11H, m), 7.99-8.05(1H, m)

(3) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.75(3H, s), 3.26(3H, s), 3.65(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.95(1H, dd, J=18, 5Hz), 4.29(2H, q, J=7.5Hz), 4.64(2H, s), 5.64(1H, d, J=9Hz), 5.67(1H, d, J=9Hz), 6.35(1H, d, J=15Hz), 6.57(1H, br t, J=5Hz), 6.85-6.93(2H, m), 7.21-7.34(3H, m), 7.37-7.58(6H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(4) 8-[3-[N-[3-(4-アセトアミドフェニル)プロピオニルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.04(3H, s), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.68(3H, s), 2.88(2H, t, J=7.5Hz), 3.21(3H, s), 3.44(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.70(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.59(2H, s-like), 6.38(1H, t-like), 7.06(2H, d, J=8Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.34(3H, m), 7.34-7.49(4H, m), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, s)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.01(3H, s), 2.39(2H, t, J=7.5Hz), 2.70(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(3H, s), 3.12(3H, s), 3.41(1H, dd, J=5, 18Hz), 3.73(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 7.08(2H, d, J=8Hz), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.76-7.99(6H, m), 8.10(1H, t, J=8Hz), 8.98(1H, br peak)

10

20

30

40

50

(5) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[4-(メチルカルバモイル)フェニル]プロピオニルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.71(3H, s), 2.93-3.01(5H, m), 3.23(3H, s), 3.46(1H, d, J=4, 18Hz), 3.78(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.63(2H, s), 6.17(1H, q-like), 6.36(1H, t-like), 7.20-7.33(5H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.66(2H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.76(3H, d, J=5Hz), 2.82(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(3H, s), 3.13(3H, s), 3.43(1H, dd, J=5, 16Hz), 3.73(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.72(2H, d, J=8Hz), 7.77-8.01(6H, m), 8.13(1H, t-like), 8.38(1H, q-like), 8.94-9.04(1H, m) 10

(6) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[4-(2-ピリジルメチルカルバモイル)フェニル]プロピオニルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.54(2H, t, J=7.5Hz), 2.73(3H, s), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.22(3H, s), 3.47(1H, dd, J=4, 17Hz), 3.79(1H, dd, J=5, 17Hz), 4.75(2H, d, J=6Hz), 5.64(2H, s), 6.38(1H, t-like), 7.17-7.57(11H, m), 7.68(1H, td, J=8, 2Hz), 7.79(2H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.56(1H, d, J=5Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.83(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(3H, s), 3.13(3H, s), 3.43(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.73(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.78(2H, d, J=5Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.75-8.00(10H, m), 8.15(1H, t, J=5Hz), 8.40(1H, t, J=8Hz), 8.78(1H, d, J=5Hz), 8.95(1H, d-like), 9.40(1H, t, J=5Hz) 20

(7) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N-[4-(メチルカルバモイル)フェニル]グリシルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン
mp: 280.1°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.59(3H, s), 2.74(3H, d, J=5Hz), 3.12(3H, s), 3.40(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.65(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.71(2H, d, J=6Hz), 5.46(1H, d, J=9Hz), 5.52(1H, d, J=9Hz), 6.44-6.60(3H, m), 7.32-7.69(6H, m), 7.75(2H, s), 7.94-8.10(2H, m), 8.20(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.97(3H, s), 3.04(3H, s), 3.21(3H, s), 3.80(2H, s), 3.93(1H, d, J=17Hz), 4.00(1H, d, J=17Hz), 5.60(1H, d, J=9Hz), 5.65(1H, d, J=9Hz), 6.86-6.95(2H, d, J=9Hz), 7.45-7.68(5H, m), 7.70-7.90(3H, m), 8.80(1H, d, J=8Hz) 30

(8) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[6-(メチルカルバモイル)ナフタレン-2-カルボニル]グリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.04(3H, d, J=4.5Hz), 3.27(3H, s), 3.75(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.03(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.64(2H, s), 6.59(1H, br q, J=4.5Hz), 7.26-7.50(6H, m), 7.36(1H, br t, J=4.5Hz), 7.84-7.95(4H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.31(2H, br d, J=8Hz)

(9) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[(2-エトメトキシカルボニル-3-メチルキノリン-6-カルボニル)グリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン 40

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 2.75(3H, s), 3.30(3H, s), 3.79(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.01-4.11(5H, m), 5.67(2H, s), 7.25-7.55(7H, m), 8.00-8.15(3H, m), 8.24(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=2Hz)

(10) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-メトキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.26(3H, s), 3.15(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.02(3H, s), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.38(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.65(1H, s), 6.76(1H, br s), 7.21-7.31(2H, m), 7.38(1H, t, J=8Hz), 7. 50

43-7.61(4H,m), 7.75(2H,d,J=8Hz), 7.83(1H,d,J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.99(3H,s), 3.00(3H,br s), 3.29(3H,s), 3.89(1H,d,J=17Hz), 4.10(1H,d,J=17Hz), 4.36(3H,s), 5.51(1H,d,J=10Hz), 5.68(1H,d,J=10Hz), 6.63(1H,d,J=15Hz), 7.35-7.43(2H,m), 7.48-7.59(6H,m), 7.70-7.81(4H,m), 7.95(1H,d,J=8Hz)

(11) 8-[3-[N-[(E)-3-[6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-メトキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H,s), 2.69(3H,s), 3.27(3H,s), 3.67(1H,dd,J=17,4Hz), 3.94(1H,dd,J=17,5Hz), 4.01(3H,s), 5.59(1H,d,J=10Hz), 5.64(1H,d,J=10Hz), 6.48(1H,d,J=15Hz), 6.65(1H,s), 6.74(1H,br t,J=5Hz), 7.23(1H,d,J=8Hz), 7.30(1H,d,J=8Hz), 7.38(1H,t,J=8Hz), 7.48(1H,d,J=8Hz), 7.51(1H,d,J=15Hz), 7.81(1H,br d,J=8Hz), 8.11(1H,br s), 8.19(1H,br d,J=8Hz), 8.32(1H,br s)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.42(3H,s), 3.04(3H,s), 3.28(3H,s), 3.90(1H,d,J=17Hz), 4.26(1H,d,J=17Hz), 4.38(3H,s), 5.48(1H,d,J=10Hz), 5.68(1H,d,J=10Hz), 6.92(1H,d,J=15Hz), 7.34-7.41(2H,m), 7.51-7.59(2H,m), 7.62(1H,d,J=8Hz), 7.74(1H,t,J=8Hz), 7.96(1H,d,J=8Hz), 8.09(1H,d,J=8Hz), 8.52(1H,br d,J=8Hz), 8.87(1H,br s)

(12) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H,s), 2.96(3H,d,J=5Hz), 3.27(3H,s), 3.63(1H,dd,J=4,17Hz), 3.94(1H,dd,J=4,17Hz), 4.83(1H,q-like), 5.59-5.70(2H,m), 6.27(1H,d,J=16Hz), 6.38(1H,d,J=8Hz), 6.53(1H,t-like), 7.23-7.34(3H,m), 7.36-7.51(4H,m), 7.60(1H,dd,J=8,2Hz), 8.01(1H,d,J=8Hz), 8.20(1H,d,J=2Hz)

(13) 8-[3-[N-[3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)プロピオニルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(3H,s), 2.46(2H,t,J=7.5Hz), 2.73(3H,s), 2.88(2H,t,J=7.5Hz), 3.23(3H,s), 3.50(1H,dd,J=4,17Hz), 3.84(1H,dd,J=5,17Hz), 5.56-5.69(2H,m), 6.96(1H,t-like), 7.16-7.33(3H,m), 7.33-7.56(4H,m), 7.95-8.05(2H,m), 8.11(1H,d,J=8Hz), 8.69(1H,s)

(14) 8-[3-[N-[2-(2-ベンゾチアゾリルアミノ)アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.64(3H,s), 3.21(3H,s), 3.91(2H,t,J=5Hz), 4.10(1H,d,J=16Hz), 4.20(1H,d,J=16Hz), 5.58(2H,s), 6.85-7.35(7H,m), 7.40-7.61(5H,m), 8.05(1H,d,J=8Hz)

実施例 3

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (2.07 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (3.75 ml) を室温で加えた。混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で pH 4 に調整し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (1.71 g) を非晶質粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.58(3H,s), 3.13(3H,s), 3.50(1H,dd,J=4,16Hz), 3.80(1H,dd,J=4,16Hz), 5.46(1H,d,J=10Hz), 5.53(1H,d,J=10Hz), 6.95(1H,d,J=16Hz), 7.30-7.57(5H,m), 7.78(2H,s-like), 8.02(1H,d,J=8Hz), 8.10(1H,d,J=7.5Hz), 8.20(1H,d,J=8Hz), 8.45(1H,t-like), 8.85(1H,s-like)

実施例 4

8-[3-[N-(4-カルボキシシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 50

6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例3と同様にして得た。

mp:237.8-240.9°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 3.15(3H, s), 3.51(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.81(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.54(1H, d, J=10Hz), 6.90(1H, d, J=16Hz), 7.32-7.60(5H, m), 7.64-7.75(2H, m), 7.75-7.85(2H, m), 7.96(2H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 8.35-8.44(1H, m)

実施例 5

8-[3-[N-[(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (90.0 mg)、2-ピラジンカルボン酸 (24.3 mg) とジメチルホルムアミド (0.9 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (43.9 mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35.4 mg) を加えた。室温で37時間攪拌後、この混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-ピラジンカルボキサミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (43.7 mg) を固形物として得た。

mp:220-231°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.72(3H, s), 3.28(3H, s), 3.69(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.64(2H, s), 6.52(1H, d, J=16.0Hz), 6.73(1H, br t, J=4.5Hz), 7.22-7.51(7H, m), 7.56(1H, d, J=16.0Hz), 7.92(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.42(1H, d, J=8.5Hz), 8.47(1H, d, J=1.0Hz), 8.62(1H, d, J=1.0Hz), 8.83(1H, d, J=1.0Hz), 9.51(1H, s)

その三塩酸塩

mp:190-193°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.92(3H, s), 3.17(3H, s), 3.60(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62(1H, d, J=11.0Hz), 5.68(1H, d, J=11.0Hz), 6.88(1H, d, J=16.0Hz), 7.43(1H, d, J=16.0Hz), 7.80-8.00(5H, m), 8.14(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.31(1H, d, J=8.5Hz), 8.37(1H, t, J=4.5Hz), 8.61(1H, d, J=1.0Hz), 8.86(1H, m), 8.95-9.03(2H, m), 9.35(1H, s)

実施例 6

下記の化合物を実施例5と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(6-メチルピリジン-3-カルボキサミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp:167-177°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.65(3H, s), 2.73(3H, s), 3.27(3H, s), 3.67(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62(1H, d, J=11.0Hz), 5.69(1H, d, J=11.0Hz), 6.51(1H, d, J=16.0Hz), 6.72(1H, br t, J=4.5Hz), 7.23-7.33(4H, m), 7.38-7.46(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=16.0Hz), 7.90(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.13(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.38(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, d, J=1.0Hz), 8.71(1H, s), 9.04(1H, d, J=1.0Hz)

その三塩酸塩

mp:198-213°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.72(3H, s), 2.93(3H, s), 3.17(3H, s), 3.62(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.66(2H, s), 6.88(1H, d, J=16.0Hz), 7.44(1H, d, J=16.0Hz), 7.75-8.01(8H, m), 8.08-8.18(1H, m), 8.26(1H, d, J=8.5Hz), 8.32-8.42(1H, m), 8.59-8.70(2H, m), 8.93-9.07(1H, m), 9.20(1H, s)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチルチオピリジン-3-カルボキサミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.61(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.68(1H, dd, J=5, 18Hz), 3.95(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.65(2H, s-like), 6.51(1H, d, J=16Hz), 6.79(1H, t-like), 7.13(1H, dd, J=6, 8Hz), 7

10

20

30

40

50

.24-7.35(3H,m), 7.35-7.61(4H,m), 7.90(1H,dd,J=2,8Hz), 7.95(1H,dd,J=2,8Hz), 8.03(1H,d,J=8Hz), 8.35-8.45(2H,m), 8.58(1H,dd,J=2,6Hz), 8.89(1H,s)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.49(3H,s), 2.91(3H,s), 3.16(3H,s), 3.60(1H,d,J=18Hz), 5.57-5.71(2H,m), 6.86(1H,d,J=16Hz), 7.23(1H,dd,J=6,8Hz), 7.41(1H,d,J=16Hz), 7.75-8.03(7H,m), 8.03-8.15(1H,m), 8.22(1H,d,J=8Hz), 8.29-8.40(1H,m), 8.51-8.65(2H,m), 8.98(1H,brpeak)

(3) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [(E)-3- [6- [(2-ピリジル) アセトアミド] ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.74(3H,s), 3.26(3H,s), 3.65(1H,dd,J=4,18Hz), 3.86-4.00(3H,m), 5.68-5.70(2H,m), 6.44(1H,m,J=16Hz), 6.64(1H,t-like), 7.20-7.35(6H,m), 7.35-7.55(4H,m), 7.70(1H,td,J=8,2Hz), 7.80(1H,dd,J=8,2Hz), 8.03(1H,d,J=8Hz), 8.21(1H,d,J=8Hz), 8.39(1H,d,J=2Hz), 8.70(1H,d,J=6Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃, δ): 2.86(3H,s), 3.14(3H,s), 3.57(1H,dd,J=4,16Hz), 3.87(1H,dd,J=4,16Hz), 4.32(2H,s), 5.55-5.66(2H,m), 6.81(1H,d,J=16Hz), 7.38(1H,d,J=16Hz), 7.71-7.95(10H,m), 7.95-8.10(1H,m), 8.31(1H,t,J=6Hz), 8.40(1H,t,J=8Hz), 8.53(1H,d,J=2Hz), 8.83(1H,d,J=6Hz), 8.90(1H,brpeak)

(4) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [(E)-3- [6- [(3-ピリジル) アセトアミド] ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H,s), 3.27(3H,s), 3.66(1H,dd,J=4,18Hz), 3.75(2H,s), 3.94(1H,dd,J=4,18Hz), 5.59-5.70(2H,m), 6.46(1H,d,J=16Hz), 6.67(1H,t-like), 7.20-7.36(4H,m), 7.36-7.55(4H,m), 7.70(1H,d,J=8Hz), 7.83(1H,dd,J=2,8Hz), 7.97-8.06(2H,m), 8.19(1H,d,J=8Hz), 8.33(1H,d,J=2Hz), 8.54-8.62(2H,m)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.88(3H,s), 3.15(3H,s), 3.57(1H,dd,J=4,16Hz), 3.89(1H,dd,J=4,16Hz), 4.09(2H,s), 5.57-5.70(2H,m), 6.81(1H,d,J=16Hz), 7.38(1H,d,J=16Hz), 7.75-7.95(8H,m), 7.95-8.10(2H,m), 8.30(1H,t,J=6Hz), 8.49(1H,d,J=8Hz), 8.53(1H,d,J=2Hz), 8.83(1H,d,J=6Hz), 8.88(1H,s-like), 8.93(1H,brpeak)

(5) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [(E)-3- [6- (2-ピリジンカルボキサミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.75(3H,s), 3.27(3H,s), 3.68(1H,dd,J=5,18Hz), 3.95(1H,dd,J=5,18Hz), 5.60-5.70(2H,m), 6.51(1H,d,J=16Hz), 7.23-7.30(3H,m), 7.33(1H,d,J=8Hz), 7.38-7.61(5H,m), 7.87-7.96(2H,m), 8.03(1H,d,J=8Hz), 8.30(1H,d,J=8Hz), 8.41-8.49(2H,m), 8.65(1H,d,J=5Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.93(3H,s), 3.15(3H,s), 3.60(1H,dd,J=5,16Hz), 3.92(1H,dd,J=5,16Hz), 5.63(1H,d,J=10Hz), 5.70(1H,d,J=10Hz), 6.86(1H,d,J=16Hz), 7.43(1H,d,J=16Hz), 7.70-8.03(8H,m), 8.09-8.19(2H,m), 8.24(1H,d,J=8Hz), 8.30-8.40(2H,m), 8.58(1H,d,J=2Hz), 8.78(1H,d,J=5Hz), 9.03(1H,br d,J=8Hz)

(6) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [(E)-3- [6- (3-ピリジンカルボキサミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H,s), 3.26(3H,s), 3.68(1H,dd,J=4,18Hz), 3.93(1H,dd,J=4,18Hz), 5.56-5.70(2H,m), 6.52(1H,d,J=16Hz), 6.72(1H,t-like), 7.21-7.56(10H,m), 7.89(1H,dd,J=2,8Hz), 8.00-8.10(2H,m), 8.41(1H,d,J=2Hz), 8.71(1H,d,J=6Hz), 8.92(1H,d,J=2Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃, δ): 2.92(3H,s), 3.15(3H,s), 5.59-5.72(2H,m), 6.86(1H,d,J=16Hz), 7.43(1H,d,

J=16Hz), 7.60-8.01(6H, m), 8.10(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.31-8.49(2H, m), 8.53-8.65(2H, m), 8.88(1H, d, J=6Hz), 8.95-9.04(1H, m), 9.13(1H, s-like), 9.23(1H, s-like)

(7) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-[6-(2-メトキシピリジン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H, s), 3.26(3H, s), 3.67(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.94(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.23(3H, s), 5.57-5.70(2H, m), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.74(1H, t-like), 7.12(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.20-7.35(4H, m), 7.35-7.50(3H, m), 7.55(1H, d, J=16Hz), 7.87(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.38-8.48(2H, m), 8.57(1H, dd, J=8, 2Hz)

その三塩酸塩

10

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.95(3H, s), 3.16(3H, s), 3.60(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.55-5.72(2H, m), 6.60(1H, t, J=8Hz), 6.85(1H, d, J=16Hz), 7.40(1H, d, J=16Hz), 7.65-8.01(8H, m), 8.01-8.12(1H, m), 8.20-8.41(2H, m), 8.43-8.60(2H, m), 8.99(1H, brpeak)

(8) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチルピリジン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(1H, s), 2.76(3H, s), 3.25(3H, s), 3.69(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.63(3H, s), 6.48(1H, d, J=16Hz), 6.87(1H, t-like), 7.18-7.37(4H, m), 7.37-7.57(4H, m), 7.85(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.89(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=2Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz), 8.63(1H, d, J=6Hz), 8.93(1H, s)

20

(9) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[2-(6-メチル-3-ピリジル)アセトアミド]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.57(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.66(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.72(2H, s), 3.94(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.58-5.70(2H, m), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, t-like), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.62(8H, m), 7.81(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.98-8.05(2H, m), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, d, J=2Hz), 8.45(1H, d, J=2Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.74(3H, s), 2.89(3H, s), 3.14(3H, s), 3.57(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.04(2H, s), 5.56-5.70(2H, s), 6.81(1H, d, J=16Hz), 7.40(1H, d, J=16Hz), 7.78-8.13(10H, m), 8.32(1H, t-like), 8.42(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.53(1H, d, J=2Hz), 8.75(1H, d, J=2Hz), 8.94(1H, brpeak)

30

(10) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[2-(2-メチル-3-ピリジル)アセトアミド]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.58(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.65(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.77(2H, s), 3.93(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.60-5.70(2H, m), 6.47(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, t-like), 7.18(1H, dd, J=6, 8Hz), 7.22-7.35(3H, m), 7.35-7.59(5H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, d, J=2Hz), 8.50(1H, d, J=6Hz)

その三塩酸塩

40

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.74(3H, s), 2.90(3H, s), 3.15(3H, s), 3.56(1H, dd, J=5, 16Hz), 4.11(2H, s), 5.56-5.69(2H, m), 6.31(1H, d, J=16Hz), 7.38(1H, d, J=16Hz), 7.76-8.10(10H, m), 8.31(1H, t-like), 8.47(1H, d, J=8Hz), 8.53(1H, d, J=2Hz), 8.71(1H, dd, J=2, 6Hz), 8.95(1H, br s)

実施例 7

8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (100 mg)、2-アミノピラジン (19.7 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (43 mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35 mg) を加え、この混合物を室温で 36 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を

50

水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン-メタノール）で精製して、8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-ピラジニルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(21mg)を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H, s), 3.30(3H, s), 3.76(1H, d, J=16Hz), 4.02(1H, d, J=16Hz), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, J=16Hz), 7.22-7.43(3H, m), 7.43-7.58(3H, m), 7.64(1H, d, J=16Hz), 7.99(1H, d, J=2, 8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, d, J=8Hz), 8.33-8.47(2H, m), 8.71(1H, s-like), 9.25(1H, s)

その三塩基塩

10

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.85(3H, s), 3.15(3H, s), 3.91(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.55-5.69(2H, m), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.55(1H, d, J=16Hz), 7.68-7.93(8H, m), 8.21-8.33(2H, m), 8.41-8.53(2H, m), 8.85(1H, br peak), 8.94(1H, s-like), 9.49(1H, s-like)

実施例 8

下記の化合物を実施例 7 と同様にして得た。

(1) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-チアゾリルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: 144-155°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.30(3H, s), 3.72(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.97(1H, dd, J=16.5Hz, 4.5Hz), 5.67(2H, s), 6.70(1H, d, J=16.0Hz), 6.83(1H, br t, J=4.5Hz), 7.08(1H, d, J=3.0Hz), 7.23-7.37(4H, m), 7.39-7.57(4H, m), 7.63(1H, d, J=16.0Hz), 7.96-8.09(2H, m), 8.27(1H, d, J=8.5Hz), 8.73(1H, s)

20

その三塩基塩

mp: 161-165°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.93(3H, s), 3.16(3H, s), 3.61(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62(1H, d, J=11.0Hz), 5.68(1H, d, J=11.0Hz), 7.10(1H, d, J=16.0Hz), 7.37(1H, d, J=2.5Hz), 7.54(1H, d, J=16.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.5Hz), 7.80-7.99(5H, m), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.27(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 8.49(1H, t, J=4.5Hz), 8.91-9.03(2H, m)

(2) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-[6-(1-イソキノリルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

30

mp: 127-135°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.72(3H, s), 3.28(3H, s), 3.72(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.98(1H, dd, J=16.5Hz, 4.5Hz), 5.64(2H, s), 6.70(1H, d, J=16.0Hz), 6.87(1H, br t, J=4.5Hz), 7.23-7.47(6H, m), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, d, J=5.5Hz), 7.60-7.70(2H, m), 7.73(1H, t, J=7.5Hz), 7.86(1H, d, J=7.5Hz), 8.00(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.13(1H, d, J=7.5Hz), 8.32(1H, d, J=7.5Hz), 8.43(1H, d, J=5.5Hz), 8.76(1H, s)

その三塩酸塩

mp: 143-145°C

40

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.93(3H, s), 3.17(3H, s), 3.63(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.94(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.63(1H, d, J=11.0Hz), 5.70(1H, d, J=11.0Hz), 7.13(1H, d, J=16.0Hz), 7.61(1H, d, J=16.0Hz), 7.78-8.02(9H, m), 8.13(1H, d, J=8.5Hz), 8.25-8.37(3H, m), 8.41(1H, d, J=7.0Hz), 8.53(1H, t, J=4.5Hz), 8.93-9.07(2H, m)

(3) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[(1-オキソ-3-ピリジルメチル)カルバモイル]シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: 142-163°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.97(1H, dd, J=16.5Hz, 4.5Hz), 4.51-4.62(2H, m), 5.64(2H, s), 6.56(1H, d, J=16.0Hz), 7.03(1H, br t, J=4.5Hz), 7.1

50

3-7.37(6H,m), 7.40-7.51(5H,m), 7.56(1H,d, J=16.0Hz), 7.77-7.90(3H,m), 7.99-8.07(2H,m), 8.11(1H,s)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-[6-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp:168-183°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.73(3H,s), 3.27(3H,s), 3.70(1H,dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96(3H,s), 3.98(1H,dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.66(2H,s), 6.68(1H,d, J=16.0Hz), 6.78-6.83(2H,m), 7.24-7.37(3H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.51(1H,d, J=8.5Hz), 7.64(1H,d, J=16.0Hz), 7.97-8.07(2H,m), 8.18(1H,d, J=8.5, 1.0Hz), 8.26(1H,d, J=8.5Hz), 8.44(1H,d, J=1.0Hz), 8.69(1H,s), 9.82(1H,s)

10

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-メチルオキサゾール-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp:128-139°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.19(3H,s), 2.72(3H,s), 3.28(3H,s), 3.73(1H,dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.97(1H,dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.64(2H,s), 6.69(1H,d, J=15.0Hz), 6.88(1H,br t, J=5.5Hz), 7.21-7.35(5H,m), 7.40-7.53(3H,m), 7.61(1H,d, J=15.0Hz), 7.98(1H,dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03(1H,d, J=8.5Hz), 8.25(1H,d, J=8.5Hz), 8.68(1H,d, J=1.0Hz)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

20

NMR(CDC1₃, δ): 2.74(3H,s), 3.27(3H,s), 3.70(1H,dd, J=4, 18Hz), 3.85(3H,s), 3.95(1H,dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.70(2H,m), 6.65(1H,d, J=16Hz), 6.75(1H,t-like), 6.83(1H,d, J=2Hz), 7.20-7.36(5H,m), 7.36-7.54(3H,m), 7.62(1H,d, J=16Hz), 7.97(1H,dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H,d, J=8Hz), 8.24(1H,d, J=8Hz), 8.68(1H,d, J=2Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.92(3H,s), 3.15(3H,s), 3.80(3H,s), 3.91(1H,dd, J=5, 16Hz), 5.61(1H,d, J=10Hz), 5.68(1H,d, J=10Hz), 6.61(1H,d, J=2Hz), 7.06(1H,d, J=16Hz), 7.54(1H,d, J=16Hz), 7.59-7.76(2H,m), 7.76-8.01(6H,m), 8.15(1H,d, J=8Hz), 8.24(1H,dd, J=8, 2Hz), 8.45(1H,t-like), 8.88(1H,d, J=2Hz), 8.99(1H,br peak)

30

実施例 9

臭化 3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジル (60 mg) と 4-エトキシ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (24.9 mg) のジメチルホルムアミド (0.6 ml) 溶液に、炭酸カリウム (48.5 mg) を加え、この混合物を室温で 5 時間攪拌した。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=15:1、V/V) で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-エトキシ-2-メチルキノリン (67 mg) を非晶質粉末として得た。

40

NMR(CDC1₃, δ): 1.56(3H,t, J=7.5Hz), 2.66(3H,s), 3.00(3H,d, J=5Hz), 3.26(3H,s), 3.65(1H,dd, J=17, 4Hz), 3.93(1H,dd, J=17, 5Hz), 4.22(2H,q, J=7.5Hz), 5.59(1H,d, J=10Hz), 5.64(1H,d, J=10Hz), 6.31(1H,br d, J=5Hz), 6.52(1H,d, J=15Hz), 6.61(1H,s), 6.73(1H,br s), 7.21-7.31(2H,m), 7.37(1H,t, J=8Hz), 7.43-7.61(4H,m), 7.74(2H,d, J=8Hz), 7.87(1H,d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ): 1.68(3H,br t, J=7.5Hz), 2.98(3H,s), 3.00(3H,s), 3.29(3H,s), 3.88(1H,d, J=17Hz), 4.10(1H,d, J=17Hz), 4.60(2H,q, J=7.5Hz), 5.52(1H,d, J=10Hz), 5.69(1H,d, J=10Hz), 6.63(1H,d, J=15Hz), 7.29-7.32(1H,overlapped with H₂O), 7.41(1H,d, J=15Hz), 7.50-7.60(5H,m), 7.72(1H,d, J=8Hz), 7.79(2H,d, J=8Hz), 7.98(1H,d, J=8Hz)

実施例 10

50

下記の化合物を実施例 9 と同様にして得た。

(1) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 4 - イソプロポキシ - 2 - メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.48(6H, d, J=7Hz), 2.64(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.66(1H, d, J=17, 4Hz), 3.93(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.75-4.85(1H, m), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.32(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.61(1H, s), 6.75(1H, br s), 7.20-7.38(3H, m), 7.42-7.60(4H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.60(6H, br d, J=7Hz), 2.98(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28(3H, s), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.15(1H, d, J=17Hz), 5.15-5.26(1H, m), 5.50(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz), 7.25(1H, br s), 7.39(1H, d, J=15Hz), 7.49-7.61(5H, m), 7.71(1H, t, J=8Hz), 7.79(2H, br d, J=8Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz)

(2) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.50(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.87-3.98(3H, m), 4.29-4.33(2H, m), 5.61(2H, br s), 6.31(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, s), 6.73(1H, br s), 7.21-7.61(7H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.99(3H, s), 3.00(3H, s), 3.28(3H, s), 3.49(3H, s), 3.78(1H, br d, J=17Hz), 3.92-4.00(2H, m), 4.13(1H, br d, J=17Hz), 4.68-4.75(2H, m), 5.52(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 7.32-7.60(7H, m), 7.69-7.82(3H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

(3) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 2 - メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.41(6H, s), 2.66(3H, s), 2.91(2H, t, J=6Hz), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.29(2H, t, J=6Hz), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.64(1H, d, J=10Hz), 6.29(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, s), 6.73(1H, br t, J=5Hz), 7.21-7.29(3H, m), 7.33-7.60(4H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.87-3.00(8H, m), 3.06(6H, br s), 3.29(3H, s), 3.79-3.99(4H, m), 5.02-5.14(2H, m), 5.49(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.38-7.61(7H, m), 7.71-7.82(3H, m), 8.42(1H, d, J=8Hz)

(4) 4 - シクロペンチルオキシ - 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.62-2.06(8H, m), 2.64(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.66(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.94-5.00(1H, m), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.36(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.61(1H, s), 6.76(1H, br s), 7.20-7.38(3H, m), 7.42-7.60(4H, m), 7.73(2H, br d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.76-2.26(8H, m), 2.99(6H, s), 3.28(3H, s), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.20(1H, d, J=17Hz), 5.30-5.38(1H, m), 5.51(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.67(1H, d, J=15Hz), 7.15(1H, br s), 7.37(1H, d, J=15Hz), 7.45-7.60(5H, m), 7.67-7.79(3H, m), 7.89(1H, d, J=8Hz)

(5) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチルキノリン

10

20

30

40

50

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.09(6H, br s), 3.25(3H, s), 3.72(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.99(1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.09(2H, s), 6.48(1H, br s), 6.57(1H, br d, J=15 Hz), 6.67(1H, s), 7.20-7.56(8H, m), 7.68-7.74(3H, m)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.71(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28(3H, s), 3.50(6H, s), 3.87(1H, d, J=17Hz), 4.19(1H, d, J=17Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.63(1H, d, J=15Hz), 6.72(1 H, br s), 7.33(1H, d, J=15Hz), 7.41-7.61(6H, m), 7.77-7.82(3H, m)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-4-エトキシカルボニルメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.54(3H, s), 2.98(3H, s), 3.25(3H, s), 3.73(1H, d, J=17Hz), 3.97(1H, d, J=17Hz), 4.15(2H, br s), 4.30(2H, q, J=7.5Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 5.56(1H, d, J=10Hz), 6.21(1H, s), 6.52(1H, d, J=15Hz), 7.26(1H, br d, J=7.5Hz), 7.36-7.52(6H, m), 7.62-7.78(3H, m)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.66(3H, s), 2.99(3H, s), 3.29(3H, s), 3.91(2H, br s), 4.25(2H, q, J=7.5Hz), 4.41(2H, br s), 5.46(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.24(1H, s), 6.58(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, d, J=15Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.50(1H, d, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=7.5Hz), 7.66(1H, t, J=7.5Hz), 7.78(2H, d, J=7Hz), 8.35(1H, br d, J=7.5Hz)

(7) 4-アリアルミノ-8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.54(3H, s), 2.98(3H, s), 3.25(3H, s), 3.79(1H, d, J=17Hz), 3.94(1H, d, J=17Hz), 4.08(2H, br d, J=6Hz), 5.20-5.33(2H, m), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.57(1H, d, J=10Hz), 5.88-6.02(1H, m), 6.29(1H, s), 6.56(1H, d, J=15Hz), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.39-7.54(6H, m), 7.69(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, br d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.61(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28(3H, s), 3.91(2H, br s), 4.22(2H, br d, J=6Hz), 5.20-5.31(2H, m), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 5.83-5.98(1H, m), 6.29(1H, s), 6.58(1H, d, J=15Hz), 7.32-7.47(4H, m), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.63(1 H, t, J=8Hz), 7.78(2H, d, J=8Hz), 8.42(1H, br d, J=8Hz)

(8) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.31(6H, s), 2.57(3H, s), 2.69(2H, br t, J=6Hz), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.21-3.33(5H, m), 3.69(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.93(1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.57(1H, d, J=10Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 5.79(1H, br s), 6.31(1H, s), 6.45(1H, br s), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.88(1H, br s), 7.19(1H, br d, J=8Hz), 7.25-7.37(2H, m), 7.40-7.60(5H, m), 7.73(2H, br d, J=8Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.75(3H, br s), 2.99(9H, br s), 3.18-3.27(3H, overlapped with H₂O), 3.57-3.68(2H, m), 3.81(1H, d, J=17Hz), 3.95(1H, d, J=17Hz), 4.10-4.20(2H, m), 5.46(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.40-7.70(8H, m), 7.80(2H, br d, J=8Hz), 8.33(1H, br d, J=8Hz)

(9) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-4-(2-メトキシエチルアミノ)-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.53(3H, s), 2.98(3H, s), 3.26(3H, s), 3.41(3H, s), 3.55(2H, br t, J=6 Hz), 3.70-3.80(3H, m), 3.97(1H, br d, J=17Hz), 5.49(1H, d, J=10Hz), 5.56(1H, d, J=10Hz), 6.39(1H, s), 6.54(1H, d, J=15Hz), 7.22(1H, br d, J=7.5Hz), 7.38-7.53(6H, m), 7.64-7.71(3H, m)

その二塩酸塩

10

20

30

40

50

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.63(3H, s), 2.99(3H, s), 3.29(3H, s), 3.38(3H, s), 3.78(4H, s), 3.92(2H, br s), 5.45(1H, d, J=10Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 6.53-6.63(2H, m), 7.36-7.68(7H, m), 7.79(2H, br d, J=7.5Hz), 8.31(1H, d, J=7.5Hz)

(10) 4-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.68(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.30(6H, s), 3.50-3.74(9H, m), 3.98(1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.60(2H, s), 6.36(1H, br s), 6.57(1H, d, J=15Hz), 6.88(1H, s), 7.21(1H, br d, J=8Hz), 7.30-7.60(6H, m), 7.73(2H, br d, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

10

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.71(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28(3H, s), 3.38(6H, s), 3.24-3.71(4H, m), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.00-4.08(4H, m), 4.19(1H, d, J=17Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.64(1H, d, J=17Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 6.97(1H, br s), 7.38(1H, d, J=15Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.49-7.61(5H, m), 7.81(2H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz)

(11) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(ピペリジノ)キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.64-1.90(6H, m), 2.63(3H, s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.10-3.28(7H, m), 3.70(1H, br d, J=17Hz), 3.96(1H, br d, J=17Hz), 5.58(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.36(1H, br d, J=5Hz), 6.55(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.59(7H, m), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.73(2H, br d, J=8Hz)

20

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.81-1.96(6H, m), 2.78(3H, br s), 2.99(3H, s), 3.27(3H, s), 3.69-3.79(4H, m), 3.87(1H, br d, J=17Hz), 4.28(1H, br d, J=17Hz), 5.48(1H, br d, J=10Hz), 5.61(1H, br d, J=10Hz), 6.68(1H, br d, J=15Hz), 6.85(1H, br s), 7.32(1H, br d, J=15Hz), 7.39-7.62(7H, m), 7.78(2H, br d, J=8Hz)

(12) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(モルホリノ)キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.15-3.28(7H, m), 3.68(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.88-4.02(5H, m), 5.62(2H, br s), 6.37(1H, br s), 6.53(1H, br d, J=15Hz), 6.72-6.80(2H, m), 7.20-7.70(8H, m), 7.75(2H, br d, J=8Hz)

30

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.80-2.90(3H, overlapped with H₂O), 2.98(3H, s), 3.28(3H, s), 3.74-3.82(4H, m), 3.88(1H, d, J=17Hz), 3.97-4.03(4H, m), 4.12(1H, d, J=17Hz), 5.49(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 7.07(1H, br s), 7.38(1H, d, J=15Hz), 7.46-7.69(7H, m), 7.79(2H, br d, J=8Hz)

実施例 11

(1) 8-[3-グリシルアミノ-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-[2,6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンから製造例 11 と同様にして得た。

40

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.52(2H, s), 5.62(2H, s), 7.20-7.45(5H, m), 8.01(1H, d, J=8.5Hz), 8.51(1H, d, J=8.5Hz)

(2) 8-[3-[(E)-3-[6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

mp: 272-282°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.11(3H, s), 2.60(3H, s), 4.14(2H, d, J=5.5Hz), 5.47(2H, s), 6.76(1H, d, J=16Hz), 7.34-7.57(5H, m), 7.60(1H, d, J=9Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 8.00(1H, d, J=9.0Hz), 8.11(1H, d, J=9.0Hz), 8.20(1H, d, J=9.0Hz), 8.45-8.60(2H, m), 9.80(1H, s), 10.67(1H, s)

50

実施例 1 2

(1) 8- [2, 6-ジクロロ-3- (フタルイミドアセチルアミノ) ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを沃化エチルと反応させて、8- [2, 6-ジクロロ-3- (N-エチル-N-フタルイミドアセチルアミノ) ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを製造例 1 0 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.23(3H, t, J=6Hz), 2.73(3H, s), 3.39(1.2H, q, J=6Hz), 3.95-4.10(2.8Hz), 5.70(1H, d, J=12Hz), 5.75(1H, d, J=12Hz), 7.24-7.47(5H), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.70-7.76(2H), 7.83-7.89(2H), 8.02(1H, d, J=8Hz)

(2) 8- [2, 6-ジクロロ-3- (N-エチル-N-グリシルアミノ) ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを製造例 1 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.13(1.5H, t, J=6Hz), 1.14(1.5H, t, J=6Hz), 2.74(3H, s), 2.94(1H, d, J=18Hz), 3.04(1H, d, J=18Hz), 3.33(1H, q, J=6Hz), 4.10(1H, q, J=6Hz), 5.67(2H, s), 7.16-7.48(6H), 8.02(1H, d, J=8Hz)

(3) 8- [3- [N- [(E) -3- [6-アセトアミドピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] -N-エチルアミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.18(3H, t, J=6Hz), 2.23(3H, s), 2.74(3H, s), 3.38(1H, q, J=6Hz), 3.64(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.92(1H, dd, J=18, 4Hz), 4.15(1H, q, J=6Hz), 5.67(2H, s), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, t, J=4Hz), 7.23-7.56(7H), 7.83(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, s), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.20(3H, t, J=6Hz), 2.42(3H, s), 3.12(3H, s), 3.67(1H, q, J=6Hz), 3.86(1H, d, J=18Hz), 3.96(1H, q, J=6Hz), 4.23(1H, d, J=18Hz), 5.56(1H, d, J=10Hz), 5.76(1H, d, J=10Hz), 6.86(1H, d, J=15Hz), 7.42(1H, d, J=15Hz), 7.56-7.70(3H), 7.80-8.02(4H), 8.53(1H, d, J=8Hz), 8.81(1H, s), 8.90(1H, d, J=8Hz)

(4) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-エチル-N- [4- (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.17(3H, t, J=6Hz), 2.72(3H, s), 3.02(3H, d, J=4Hz), 3.37(1H, q, J=6Hz), 3.64(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.90(1H, dd, J=18, 4Hz), 4.15(1H, q, J=6Hz), 5.67(2H, s), 6.25(1H, q, J=4Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, t, J=4Hz), 7.23-7.62(9H), 7.75(2H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.21(3H, t, J=6Hz), 2.99(3H, s), 3.11(3H, s), 3.60(1H, q, J=6Hz), 3.85-4.07(3H), 5.60(1H, d, J=12Hz), 5.75(1H, d, J=12Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz), 7.44(1H, d, J=15Hz), 7.50-7.98(10H), 8.94(1H, d, J=8Hz)

実施例 1 3

8- [3- (N-グリシル-N-メチルアミノ) -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (404 mg) とトリエチルアミン (120 mg) のジクロロメタン (8 ml) 溶液に、臭化プロモアセチル (220 mg) を 5℃ で加えた。同温度で 30 分間攪拌後、この混合物を水と飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8- [3- [N- (プロモアセチルグリシル) -N-メチルアミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (327 mg) を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.77(3H, s), 3.27(3H, s), 3.55(1H, dd, J=14, 4Hz), 3.83(1H, dd, J=14, 4Hz), 3.89(2H, s), 5.68(2H, s), 7.23-7.47(5H, m), 7.50(1H, d, J=7.5Hz), 8.06(1H, d, J=7.5Hz)

実施例 1 4

8- [3- [N- (プロモアセチルグリシル) -N-メチルアミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (200 mg) とトリ-n-ブチルホスフィン (

10

20

30

40

50

140 μl) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8-[3-[N-[2-(トリ-*n*-ブチルホスホニオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン臭化物 (128 mg) を非晶質粉末として得た。

NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.91(9H, t, J=7.5Hz), 1.31-1.56(12H, m), 2.20-2.31(6H, m), 2.61(3H, s), 3.15(3H, s), 3.43-3.58(3H, m), 3.72(1H, dd, J=15, 4Hz), 5.52(2H, s), 7.37-7.57(4H, m), 7.78(2H, s), 8.22(1H, d, J=7.5Hz), 8.74(1H, t, J=4Hz)

実施例 15

8-[3-[N-(ブromoアセチルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (80 mg)、5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-チオール (24 mg) と炭酸カリウム (42 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 中の混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉砕して、8-[3-[N-[2-(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (25 mg) を固形物として得た。

mp: >120°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.61(3H, s), 3.14(3H, s), 3.38(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.68(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.75(2H, s), 5.47(1H, d, J=9Hz), 5.55(1H, d, J=9Hz), 7.30(2H, s), 7.37-7.57(4H, m), 7.77(2H, s), 8.22(1H, d, J=7.5Hz), 8.40(1H, t, J=4.5Hz)

実施例 16

下記の化合物を実施例 15 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[2-(2-ベンゾオキサゾリルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.59(3H, s), 3.15(3H, s), 3.43(1H, dd, J=15, 4Hz), 3.71(1H, dd, J=15, 4Hz), 4.20(2H, s), 5.46(1H, d, J=12Hz), 5.55(1H, d, J=12Hz), 7.30-7.66(8H, m), 7.77(2H, s), 8.20(1H, d, J=7.5Hz), 8.58(1H, t, J=4Hz)

(2) 8-[3-[N-[2-(2-ベンズイミダゾリルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: >120°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.61(3H, s), 3.13(3H, s), 3.42(1H, dd, J=15, 4Hz), 3.70(1H, dd, J=15, 4Hz), 4.07(2H, s), 5.46(1H, d, J=15Hz), 5.53(1H, d, J=15Hz), 7.09-7.16(3H, m), 7.33-7.55(5H, m), 7.75(2H, s), 8.19(1H, d, J=7.5Hz), 8.58(1H, t, J=4Hz)

(3) 8-[3-[N-[2-(2-ベンゾチアゾリルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: 174-175°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.60(3H, s), 3.15(3H, s), 3.45(1H, dd, J=14, 4Hz), 3.72(1H, dd, J=14, 4Hz), 4.22(2H, s), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.54(1H, d, J=14Hz), 7.33-7.56(6H, m), 7.76(2H, s), 7.86(1H, d, J=7.5Hz), 8.02(1H, d, J=7.5Hz), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.57(1H, t, J=5Hz)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[2-(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.36(3H, t, J=7.5Hz), 2.59(3H, s), 3.14(3H, s), 3.44(1H, dd, J=15, 4Hz), 3.71(1H, dd, J=15, 4Hz), 4.06(2H, q, J=7.5Hz), 4.15(2H, s), 5.46(1H, d, J=15Hz), 5.53(1H, d, J=15Hz), 7.05(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.34-7.70(6H, m), 7.73(2H, s), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.54(1H, t, J=4Hz)

(5) 8-[3-[N-[2-(4-アミノフェニルチオ) アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

10

20

30

40

50

NMR(CDCl₃, δ): 2.75(3H, s), 3.26(3H, s), 3.47(2H, s), 3.51(1H, dd, J=14, 4Hz), 3.80(1H, dd, J=14, 4Hz), 5.62(2H, s), 6.60(2H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.32(5H, m), 7.39-7.49(3H, m), 7.62(1H, t, J=4Hz), 8.02(1H, d, J=7.5Hz)

実施例 17

8-[3-[N-[2-(4-アミノフェニルチオ)アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(56 mg)、トリエチルアミン(15 mg)と無水酢酸(15 mg)のジクロロメタン(2 ml)中の混合物を室温で4時間攪拌した。生じた沈殿物を濾過により集め、8-[3-[N-[2-(4-アセトアミドフェニルチオ)アセチルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(30 mg)を無色結晶として得た。

10

mp: 179-180°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.04(3H, s), 2.62(3H, s), 3.16(3H, s), 3.35(1H, m), 3.66(2H, s), 3.69(1H, m), 5.49(1H, d, J=14Hz), 5.57(1H, d, J=14Hz), 7.28-7.59(7H, m), 7.78(2H, s), 8.20-8.35(2H, m)

実施例 18

8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(100 mg)のテトラヒドロフラン中の懸濁液に、トリエチルアミン(18.8 mg)とクロロ蟻酸4-メトキシカルボニルフェニル(39.8 mg)を窒素雰囲気中0°Cで加え、この混合物を同温度で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=2:1, V/V)で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(4-メトキシカルボニルフェノキシカルボニル)グリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(30 mg)を非晶質粉末として得た。

20

NMR(CDCl₃, δ): 2.74(3H, s), 3.26(3H, s), 3.54(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.81(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.89(3H, s), 5.65(2H, s), 5.95(1H, t-like), 7.19(2H, d, J=8Hz), 7.22-7.35(2H, m), 7.35-7.52(4H, m), 7.97-8.08(3H, m)

実施例 19

8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(80 mg)とトリエチルアミン(40 mg)のジメチルホルムアミド溶液に、2-ベンゾチアゾリルカルバミン酸フェニル(56.2 mg)を窒素雰囲気下で加え、この混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、8-[3-[N-[N'-(2-ベンゾチアゾリル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(85 mg)を粉末として得た。

30

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 3.17(3H, s), 3.51(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.77(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.56(1H, d, J=10Hz), 7.10(1H, t-like), 7.21(1H, t, J=8Hz), 7.31-7.66(7H, m), 7.80(2H, s-like), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz)

実施例 20

2-アミノイソニコチン酸メチル(500 mg)とトリエチルアミン(549.6 μl)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、クロロ蟻酸フェニル(433 μl)を窒素雰囲気中0°Cで加えた。0°Cで2.5時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残留物をジメチルホルムアミド(13 ml)に溶解し、8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(1.33 g)とトリエチルアミン(917 μl)を窒素雰囲気中室温で加えた。この混合物を91時間攪拌し、クロロホルムを加えた。有機溶液を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルから結晶化して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(916 mg)を得た。

40

50

mp:217-220°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 3.16(3H, s), 3.53(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.77(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.87(3H, s), 5.48(1H, d, J=10.0Hz), 5.55(1H, d, J=10.0Hz), 7.33-7.58(4H, m), 7.47(1H, t, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, s), 8.11(1H, m), 8.21(1H, d, J=8.5Hz), 8.37(1H, d, J=6.0Hz), 9.69(1H, s)

その二塩酸塩

mp:168-173°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.11(3H, s), 2.92(3H, s), 3.12(3H, s), 3.66(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.86(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.57(1H, d, J=11.5Hz), 5.61(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.66(1H, t, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, d, J=8.5Hz), 7.83-8.00(4H, m), 8.57(1H, br s), 9.01(1H, br d, J=8.5Hz), 9.48(1H, br s)

10

実施例 2 1

8-[3-[N-[N'-(6-アセトアミドピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 2 0 と同様にして得た。

mp:129-134°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.16(3H, s), 2.71(3H, s), 3.23(3H, s), 3.72(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.93(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.56(1H, d, J=10.0Hz), 5.61(1H, d, J=10.0Hz), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.34(5H, m), 7.40-7.52(3H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.90(1H, br s), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.90(1H, s)

20

実施例 2 2

(1) N, N'-カルボニルジイミダゾール (7.14 g) の 1, 4-ジオキサン (250 ml) 溶液に、攪拌しながら 3-エトキシカルボニルアニリン (7.28 g) を 0°C 加え、この溶液を室温で 15 時間、40°C で 5 時間攪拌した。この混合物に、8-[2, 6-ジクロロ-3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (14.84 g) を室温で加え、生じた混合物を 100°C で 4 時間加熱した。冷却後、混合物を減圧濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製して、N, N'-ビス[[N-[2, 4-ジクロロ-3-(2-メチルキノリン-8-イルオキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]カルボニルメチル]ウレア (17.63 g) を得た。

30

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H x 2, s), 3.19(3H x 2, s), 3.44(1H x 2, dd, J=15, 4Hz), 3.72(1H x 2, dd, J=15, 5Hz), 5.45-5.78(6H, m), 7.13-7.60(12H, m), 8.00(1H x 2, d, J=9Hz)

(2) N, N'-ビス[[N-[2, 4-ジクロロ-3-(2-メチルキノリン-8-イルオキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]カルボニルメチル]ウレア (16 g) と 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (40 ml) のジオキサン (200 ml) 中の混合物を 80°C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えた。生じた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄して、8-(2, 6-ジクロロ-3-メチルアミノベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (7.20 g) を固形物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 2.90(3H, d, J=6Hz), 4.50(1H, q-like), 5.60(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.32(3H, m), 7.33-7.43(2H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

40

(3) 8-(2, 6-ジクロロ-3-メチルアミノベンジルオキシ)-2-メチルキノリンをクロロ蟻酸フェニルと反応させて、8-[2, 6-ジクロロ-3-(N-メチル-N-フェノキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 8 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H, s), 3.30(3H, s), 5.64(1H, d, J=10Hz), 5.70(1H, d, J=10Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.03-7.50(9H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

(4) ビス(トリクロロメチル)カーボネート (232 mg) とピリジン (273 mg) のジクロロメタン溶液に、8-(2, 6-ジクロロ-3-メチルアミノベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (800 mg) を窒素雰囲気中 0°C で加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物にグリシンエチルエステル塩酸塩 (289 mg) とトリエチルア

50

ミン (582 mg) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、8-[2,6-ジクロロ-3-(N'-エトキシカルボニルメチル-N-メチルウレイド)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (512 mg) を粉末として得た。

NMR(CDC_l₃, δ): 1.24(3H, t, J=7.5Hz), 2.73(3H, s), 3.22(3H, s), 3.85(1H, brpeak), 4.04(1H, brpeak), 4.16(2H, q, J=7.5Hz), 4.80(1H, t-like), 5.61(2H, s), 7.21-7.35(2H, m), 7.35-7.51(4H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz)

実施例 2 3

8-[2,6-ジクロロ-3-[N'-(エトキシカルボニルメチル)ウレイド]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-(2,6-ジクロロ-3-アミノベンジルオキシ)-2-メチルキノリンとグリシンエチルエステル塩酸塩から実施例 2 2-(4)と同様にして得た。

NMR(CDC_l₃, δ): 1.06(3H, t, J=7.5Hz), 2.21(3H, s), 3.89-4.06(4H, m), 5.36(2H, s), 7.13(1H, d, J=8, 2Hz), 7.24-7.42(3H, m), 7.56(1H, t-like), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.39(1H, d, J=8Hz), 8.50(1H, s)

実施例 2 4

下記の化合物を実施例 3と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[4-(カルボキシメトキシ)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン
mp: 286.6-290.6°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 3.14(3H, s), 3.49(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.79(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.44(2H, s), 5.47(1H, d, J=9Hz), 5.54(1H, d, J=9Hz), 6.62(1H, d, J=15Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.27-7.58(7H, m), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 8.16(1H, m), 8.20(1H, d, J=9Hz)

(2) 8-[3-[N-[(2-カルボキシ-3-メチルキノリン-6-カルボニルグリシル)-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 2.61(3H, s), 3.17(3H, s), 3.63(1H, dd, J=16, 5Hz), 3.92(1H, dd, J=16, 5Hz), 5.50(2H, s), 7.33-7.66(4H, m), 7.75-7.88(2H, m), 8.06-8.36(3H, m), 8.36-8.55(2H, m), 8.96(1H, t-like)

(3) 8-[3-[N-[N'-(4-カルボキシピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン
mp: 201-207°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 3.16(3H, s), 3.54(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.78(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.47(1H, d, J=10.0Hz), 5.53(1H, d, J=10.1Hz), 7.30-7.58(4H, m), 7.47(1H, t, J=8.5Hz), 7.77(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.90(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.5Hz), 8.30(1H, m), 8.34(1H, d, J=6.0Hz), 9.66(1H, s)

(4) 8-[3-(N'-カルボキシメチルウレイド-2,6-ジクロロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 3.86(1H, d, J=6Hz), 5.42(2H, s), 7.35-7.55(6H, m), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=8Hz), 8.50(1H, s)

(5) 8-[3-(N'-カルボキシメチル-N-メチルウレイド)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 3.10(3H, s), 3.61(2H, d, J=6Hz), 5.46(2H, s), 6.46(1H, brpeak), 7.38-7.58(5H, m), 7.67(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz)

実施例 2 5

下記の化合物を実施例 7と同様にして得た。

(1) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイルメトキシ)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (8-[3-[N-[4-(カルボキシメトキシ)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミ

ノ] - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリンとメチルアミン塩酸塩から)

NMR(CDC1₃, δ): 2.74(3H, s), 2.90(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.50(2H, s), 5.63(1H, d, J=9Hz), 5.66(1H, d, J=9Hz), 6.36(1H, d, J=15Hz), 6.55(1H, br s), 6.61(1H, br t, J=5Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.37-7.58(6H, m), 8.02(1H, d, J=9Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.90(3H, s), 3.16(3H, s), 3.29(3H, s), 3.87(1H, d, J=17Hz), 4.02(1H, d, J=17Hz), 4.50(2H, s), 5.60(1H, d, J=9Hz), 5.70(1H, d, J=9Hz), 6.46(1H, d, J=15Hz), 6.84-6.97(2H, m), 7.36-7.67(7H, m), 7.75-7.95(4H, m), 8.88(1H, br d, J=7.5Hz)

10

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[2-(メチルカルバモイル)-3-メチルキノリン-6-カルボニル]グリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-[N-[2-カルボキシ-3-メチルキノリン-6-カルボニル]グリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとメチルアミン塩酸塩から)

NMR(CDC1₃, δ): 2.74(3H, s), 2.88(3H, s), 3.07(3H, d, J=5Hz), 3.31(3H, s), 3.79(1H, dd, J=4, 17Hz), 4.08(1H, dd, J=5, 17Hz), 5.66(2H, s), 7.23-7.48(6H, m), 7.51(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.05-8.11(2H, m), 8.19(1H, q-like), 8.28(1H, s-like)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 2.85(3H, d, J=5Hz), 2.90(3H, s), 3.17(3H, s), 3.70(1H, dd, J=5, 16Hz), 2.98(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 7.78-7.98(6H, m), 8.05-8.18(2H, m), 8.33(1H, s-like), 8.45(1H, s-like), 8.70(1H, q-like), 8.92-9.07(2H, m)

20

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-[4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル]ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-[N-[N'-(4-カルボキシピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとジメチルアミン塩酸塩から)

mp: 118-123°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 2.83(3H, s), 2.97(3H, s), 3.16(3H, s), 3.53(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.78(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.47(1H, d, J=10.0Hz), 5.53(1H, d, J=10.0Hz), 6.91(1H, d, J=5.5Hz), 7.30-7.58(4H, m), 7.47(1H, t, J=8.5Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.21(1H, d, J=8.5Hz), 8.26(1H, d, J=5.5Hz), 8.32(1H, m), 9.59(1H, s)

30

その二塩酸塩

mp: 166-173°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.85(3H, s), 2.93(3H, s), 2.97(3H, s), 3.13(3H, s), 3.60(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.82(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.61(2H, s), 6.96(1H, d, J=6.0Hz), 7.33(1H, s), 7.78-7.99(6H, m), 8.23(1H, d, J=6.0Hz), 8.29(1H, m), 9.00(1H, br d, J=8.5Hz), 9.87(1H, s)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N'-(フェニルカルバモイルメチル)ウレイド]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-(N'-カルボキシメチルウレイド)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとアニリンから)

40

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 4.01(1H, d, J=6Hz), 5.44(2H, s), 7.05(1H, t, J=8Hz), 7.27-7.55(9H, m), 7.61(2H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 8.58(1H, s)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N'-(フェニルカルバモイルメチル)-N-メチルウレイド]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-(N'-カルボキシメチル-N-メチルウレイド)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとアニリンから)

NMR(CDC1₃, δ): 2.50(3H, s), 3.27(3H, s), 5.59(2H, s), 6.08(1H, t-like), 6.83-6.98(3H, m), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.38-7.55(4H, m), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, s)

(6) 8-[3-[N'-(ベンジルカルバモイルメチル)-N-メチルウレイド]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-(N'-カルボキ

50

シメチル-N-メチルウレイド)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとベンジルアミンから)

NMR(CDCl₃, δ): 2.65(3H, s), 3.20(3H, s), 3.70-4.48(4H, brpeak), 5.41-5.60(2H, brpeak), 5.65(1H, t-like), 6.65(1H, brpeak), 6.97-7.13(4H, m), 7.20-7.35(4H, m), 7.42-7.50(3H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz)

実施例 26

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-(6-メチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(100mg)とトリエチルアミン(23.3mg)のジクロロメタン中の混合物に、塩化アセチル(15.3mg)を窒素雰囲気中氷水浴内で加え、この混合物を同温度で3時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1、V/V)で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(N-メチルアセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(50mg)を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.17(3H, s), 2.71(3H, s), 3.29(3H, s), 3.41(3H, s), 3.70(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.95(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.69(2H, m), 6.52(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, t-like), 7.22-7.52(7H, m), 7.56(1H, d, J=16Hz), 7.83(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.54(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 2.88(3H, s), 3.13(3H, s), 3.31(3H, s), 3.89(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.56-5.70(2H, m), 6.87(1H, d, J=16Hz), 7.42(1H, d, J=16Hz), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.66-7.97(6H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, t-like), 8.61(1H, d, J=2Hz), 8.91(1H, brpeak)

実施例 27

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(737mg)のジメチルホルムアミド溶液を水素化ナトリウム(油中60%、185mg)のジメチルホルムアミド溶液に氷浴冷却下で滴下し、この混合物を同温度で1時間攪拌した。混合物に2, 6-ジクロロ-1-メチルスルホニルオキシメチル-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン(1.46g)を氷浴冷却下で加え、混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.75(3H, s), 3.53(3H, s), 5.26(2H, s), 5.63(2H, s), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.45(5H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(1.57g)のメタノール溶液に、濃塩酸(2.7ml)を0℃で滴下し、この混合物を5分間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えた。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、生じた沈殿物を濾過により集め、8-(2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシベンジルオキシ)-2-メチルキノリン(734mg)を固形物として得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.73(3H, s), 5.44(2H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.53-7.76(4H, m), 8.48-8.64(1H, brpeak)

(3) 8-(2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシベンジルオキシ)-2-メチルキノリンを臭化2-フタルイミドエチルと反応させて、8-[2, 6-ジクロロ-3-(2-フタルイミドエトキシ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例27-(4)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 4.16(2H, t, J=5Hz), 4.28(2H, t, J=5Hz), 5.55(2H, s), 6.95(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.31-7.43(2H, m), 7.67-7.76(2H, m), 7.79-7.91(2H, m), 7.99(1H, d, J=8Hz)

(4) 8-[3-(2-アミノエトキシ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-

10

20

30

40

50

メチルキノリンを製造例 11 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.72(3H, s), 3.17(2H, t, J=5Hz), 4.08(2H, t, J=5Hz), 5.60(2H, s), 5.90(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.30-7.46(2H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[3-(2-アミノエトキシ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (11 mg) のジクロロメタン溶液に、ピリジン (3.46 g) と無水酢酸 (4.47 mg) を加え、この混合物を 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=10:1、V/V) で精製して、8-[3-(2-アセトアミドエトキシ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (6 mg) を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.97(3H, s), 2.71(3H, s), 3.61(2H, q, J=5Hz), 4.10(2H, t, J=5Hz), 5.56(2H, s), 6.83(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, t-like), 7.20-7.28(2H, m), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.41(2.2H, d-like), 8.04(1H, d, J=8Hz)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[2-[4-(メチルカルバモイル) シンナムアミド] エトキシ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-[3-(2-アミノエトキシ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと 4-(メチルカルバモイル) 桂皮酸から実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.42(3H, s), 2.78(3H, d, J=5Hz), 3.75(2H, q, J=5Hz), 4.14(2H, t, J=5Hz), 5.49(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 6.72(1H, d, J=16Hz), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.29(1H, m), 7.35-7.51(4H, m), 7.55(1H, d, J=16Hz), 7.77(2H, d, J=8Hz), 7.97(1H, q-like), 8.00-8.07(2H, m)

実施例 28

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチルアミノ) ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンをブromo酢酸エチルと反応させて、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-エトキシカルボニルメチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 10 と同様にして得た。

mp: 211-213°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.28(3H, t, J=7.5Hz), 2.73(3H, s), 3.68(1H, d, J=17Hz), 4.03(1H, d, J=17Hz), 4.13-4.30(3H), 5.00(1H, d, J=17Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 5.70(1H, d, J=10Hz), 7.23-7.31(2H), 7.36-7.49(3H), 7.69-7.75(2H), 7.81-7.91(3H), 8.01(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-エトキシカルボニルメチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (527 mg) のジクロロメタン (5.3 ml) 溶液に、メチルアミンの 30% メタノール溶液 (2 ml) を室温で加えた。24 時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物を、ジクロロメタン: メタノール (20:1、V/V) を展開溶媒として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 ml) で精製し、イソプロピルエーテルから結晶化して、8-[2, 6-ジクロロ-3-(2, 5-ジオキソピペラジーン-1-イル) ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (187 mg) を無色結晶として得た。

mp: 211-213°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.74(3H, s), 4.09-4.21(3H), 4.40(1H, d, J=17Hz), 5.62(2H, s), 6.38(1H, br s), 7.21-7.51(6H), 8.01(1H, d, J=8Hz)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(2, 5-ジオキソピペラジーン-1-イル) ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンをブromo酢酸エチルと反応させて、8-[2, 6-ジクロロ-3-(4-エトキシカルボニルメチル-2, 5-ジオキソピペラジーン-1-イル) ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 10 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.74(3H, s), 4.11-4.36(7H), 4.48(1H, d, J=17Hz), 5.61(2H, s), 7.21-7.32(3H), 7.36-7.51(3H), 8.02(1H, d, J=8Hz)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソピペラジーン-1-イル) ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 3 と同様にして得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 4.00-4.37(5H, m), 4.50(1H, d, J=16Hz), 5.46(2H, s), 7.37-7.56(4H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[4-[4-(メチルカルバモイル)フェニルカルバモイルメチル]-2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-[2, 6-ジクロロ-3-(4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと4-アミノ-N-メチルベンズアミドから実施例7と同様にして得た。

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.62(3H, s), 3.89(3H, s), 4.07(1H, d, J=16Hz), 4.18(1H, d, J=16Hz), 4.27-4.41(4H, m), 5.50(2H, s), 7.19-7.30(4H, m), 7.37-7.44(3H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.70(2H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz)

製造例 33

下記の化合物を製造例12と同様にして得た。

10

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キノリン

mp: 117-119°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 4.56(2H, q, J=7.5Hz), 6.60(1H, s), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-ヒドロキシ-4-プロポキシ-2-メチルキノリン

mp: 60-62°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.13(3H, t, J=7.5Hz), 1.89-2.03(2H, m), 2.65(3H, s), 4.12(2H, t, J=8Hz), 6.61(1H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz)

実施例 29

20

下記の化合物を実施例9と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[(E) -3-[6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.72(3H, br s), 3.11(6H, br s), 3.26(3H, s), 3.76(1H, br d, J=17Hz), 4.00(1H, dd, J=17.5Hz), 5.59(2H, s), 6.53(1H, br d, J=15Hz), 6.67(1H, s), 7.21-7.52(5H, m), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, br d, J=8Hz), 8.10(1H, br d, J=8Hz), 8.20(1H, s), 8.31(1H, s)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.44(3H, s), 2.77(3H, br s), 3.27(3H, s), 3.51(6H, s), 3.85(1H, d, J=17Hz), 4.42(1H, d, J=17Hz), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.75(1H, br s), 6.94(1H, br d, J=15Hz), 7.27(1H, br d, J=15Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.68(3H, m), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, br d, J=8Hz), 8.35(1H, br d, J=8Hz), 8.90(1H, br s)

30

(2) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-エトキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.55(3H, br t, J=7.5Hz), 2.20(3H, s), 2.66(3H, s), 3.25(3H, s), 3.66(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.16-4.29(2H, m), 5.59(2H, br s), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.61(1H, s), 6.73(1H, br s), 7.19-7.55(5H, m), 7.76-7.89(2H, m), 8.08-8.21(2H, m), 8.32(1H, br s)

40

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.63-1.72(3H, m), 2.42(3H, s), 3.02(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.89(1H, d, J=17Hz), 4.29(1H, d, J=17Hz), 4.56-4.66(2H, m), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.92(1H, br d, J=15Hz), 7.16-7.63(5H, m), 7.72(1H, t, J=8Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.10-8.16(1H, m), 8.44-8.51(1H, m), 8.84-8.92(1H, m)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 3.01(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.92(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.55(2H, q, J=8Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.23(1H, q, li

50

ke), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.62(1H, s-like), 6.70(1H, t-like), 7.27-7.35(2H, m), 7.39-7.63(5H, m), 7.75(2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.79(3H, d, J=3Hz), 2.88(3H, s), 3.13(3H, s), 3.60(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.36(2H, q, J=8Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.88(1H, d, J=16Hz), 7.41(1H, d, J=16Hz), 7.55-7.67(2H, m), 7.73(1H, s-like), 7.80-8.01(7H, m), 8.38(1H, t-like), 8.51(1H, q-like)

(4) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.70(3H, s), 3.26(3H, s), 3.65(1H, dd, J=17 and 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17 and 5Hz), 4.55(1H, q, J=7.5Hz), 5.59(1H, d, J=9Hz), 5.64(1H, d, J=9Hz), 6.45(1H, d, J=15Hz), 6.61(1H, s), 6.71(1H, br t, J=4Hz), 7.29(1H, d, J=9Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=9Hz), 7.48(1H, t, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=15Hz), 7.81(1H, dd, J=9 and 1Hz), 7.85(1H, d, J=9Hz), 8.14(1H, br s), 8.20(1H, d, J=9Hz), 8.35(1H, d, J=1Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.41(3H, s), 3.09(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.92(1H, d, J=17Hz), 4.15(1H, d, J=17Hz), 5.10(2H, br q, J=9Hz), 5.49(1H, d, J=9Hz), 5.68(1H, d, J=9Hz), 6.89(1H, br d, J=15Hz), 7.41(1H, d, J=15Hz), 7.53-7.64(3H, m), 7.70-7.84(2H, m), 7.99(1H, d, J=9Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.59(1H, br d, J=8Hz), 8.88(1H, br s)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-4-プロポキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.13(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-2.02(2H, m), 2.66(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.13(2H, br t, J=7.5Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.33(1H, br d, J=5Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, s), 6.72(1H, br s), 7.22-7.32(2H, m), 7.37(1H, br t, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=15Hz), 7.75(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.00-2.13(2H, m), 2.98(3H, s), 3.00(3H, s), 3.29(3H, s), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.15(1H, d, J=17Hz), 4.49(2H, br t, J=7.5Hz), 5.51(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 7.26(1H, br s), 7.39(1H, d, J=15Hz), 7.48-7.60(5H, m), 7.69-7.81(3H, m), 7.97(1H, br d, J=8Hz)

(6) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-プロポキシ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.15(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-2.02(2H, m), 2.21(3H, s), 2.68(3H, s), 3.28(3H, s), 3.67(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.96(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.13(2H, br t, J=7.5Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 6.48(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, s), 6.73(1H, br s), 7.21-7.40(3H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.79-7.90(2H, m), 8.12-8.23(2H, m), 8.34(1H, br s)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.00-2.13(2H, m), 2.42(3H, s), 3.00(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.29(1H, d, J=17Hz), 4.49(2H, br t, J=7.5Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.90(1H, br d, J=15Hz), 7.25(1H, br s), 7.36(1H, br d, J=15Hz), 7.50-7.64(3H, m), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, br d, J=8Hz), 8.48(1H, br d, J=8Hz), 8.90(1H, br s)

(7) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-イソプロポキシ-2-メチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.19(3H, s), 2.66(3H, s), 3.26(3H, s), 3.69(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95(1H, dd

10

20

30

40

50

, J=4, 18Hz), 4.80(1H, m), 5.50-5.65(2H, m), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.61(1H, s-like), 6.96(1H, brpeak), 7.17-7.58(5H, m), 7.72-7.90(2H, m), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, s-like), 8.60(1H, brpeak)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.49(6H, d, J=7Hz), 2.11(3H, s), 2.85(3H, s), 3.14(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.24(1H, m), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.79(1H, d, J=16Hz), 7.37(1H, d, J=16Hz), 7.60(1H, s-like), 7.75-8.05(7H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, t-like), 8.48(1H, d-like)

(8) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルキノリン 10

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.67(3H, s), 3.25(3H, s), 3.50(3H, s), 3.65(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.85-4.02(3H, m), 4.32(2H, t, J=5Hz), 5.62(2H, s-like), 6.47(1H, d, J=16Hz), 6.65(1H, s-like), 6.71(1H, brpeak), 7.19-7.41(3H, m), 7.41-7.57(2H, m), 7.78-7.92(2H, m), 8.07(1H, s-like), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.34(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 2.85(3H, s), 3.14(3H, s), 3.37(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.84-3.96(3H, m), 4.61-4.68(2H, m), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.79(1H, d, J=16Hz), 7.37(1H, d, J=16Hz), 7.60(1H, s-like), 7.78-8.03(7H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, t-like), 8.47(1H, d, J=2Hz) 20

実施例 30

(1) インドール-5-カルバルデヒドを(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチルと反応させて、(E)-3-(インドール-5-イル)アクリル酸メチルを製造例1と同様にして得た。

mp: 139.6-142.2°C

NMR(CDCl₃, δ): 3.80(3H, s), 6.44(1H, d, J=15Hz), 6.59(1H, d-like), 7.20-7.27(2H, m), 7.33-7.46(2H, m), 7.75-7.88(2H, m), 8.27(1H, brpeak)

(2) (E)-3-(インドール-5-イル)アクリル酸を製造例3と同様にして得た。

mp: >185°C (分解) 30

NMR(DMSO-d₆, δ): 6.39(1H, d, J=16Hz), 6.49(1H, t-like), 7.36-7.50(3H, m), 7.69(1H, d, J=16Hz), 7.83(1H, s-like)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-(インドール-5-イル)アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例1と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.71(3H, s), 3.22(3H, s), 3.62(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.63(2H, s-like), 6.43(1H, d, J=16Hz), 6.50-6.59(2H, m), 7.17-7.22(1H, m), 7.22-7.50(8H, m), 7.70(1H, d, J=16Hz), 7.76(1H, s-like), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.55(1H, br s)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.90(3H, s), 3.15(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.54-5.69(2H, m), 6.47(1H, s-like), 6.66(1H, d, J=16Hz), 7.29-7.52(4H, m), 7.71(1H, s-like), 7.76-8.02(6H, m), 8.19(1H, t-like), 8.95(1H, brpeak) 40

実施例 31

(1) 4-アセトアミド-3-メチルベンズアルデヒドをマロン酸と反応させて、4-アセトアミド-3-メチル桂皮酸を製造例4と同様にして得た。

mp: 262-263°C (分解)

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.09(3H, s), 2.23(3H, s), 6.43(1H, d, J=16Hz), 7.43-7.61(4H), 9.33(1H, s)

(2) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例1と同様にして得た。 50

NMR(CDCl₃, δ): 2.22(3H, s), 2.27(3H, s), 2.73(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=18, 4Hz), 5.64(2H, s), 6.41(1H, d, J=16Hz), 6.62(1H, br s), 7.05(1H, br s), 7.22-7.55(9H), 7.89-8.06(2H)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.09(3H, s), 2.22(3H, s), 2.91(3H, s), 3.15(3H, s), 3.59(1H, dd, J=18, 4Hz), 3.89(1H, dd, J=18, 4Hz), 5.64(2H, s), 6.72(1H, d, J=16Hz), 7.26-8.00(10H), 8.28(1H, t, J=4Hz), 8.97(1H, br s), 9.38(1H, s)

実施例 3 2

(1) 6-エトキシピリジン-3-カルバルデヒドをマロン酸と反応させて、(E)-3-(6-エトキシピリジン-3-イル) アクリル酸を製造例 4 と同様にして得た。

10

mp:171-172°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.40(3H, t, J=6Hz), 4.37(2H, q, J=6Hz), 6.36(1H, d, J=16Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.63(1H, d, J=16Hz), 7.89(1H, dd, J=8, 1Hz), 8.23(1H, d, J=1Hz)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t, J=6Hz), 2.73(3H, s), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=16, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=16, 4Hz), 4.38(2H, q, J=6Hz), 5.66(2H, s), 6.38(1H, d, J=16Hz), 6.62(1H, t, J=4Hz), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.56(7H), 7.73(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, s)

その二塩酸塩

20

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.33(3H, t, J=6Hz), 2.92(3H, s), 3.16(3H, s), 3.58(1H, dd, J=16, 4Hz), 3.89(1H, dd, J=16, 4Hz), 4.33(2H, q, J=6Hz), 5.65(2H, s), 6.73(1H, d, J=16Hz), 6.87(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.99(8H), 8.23-8.36(2H), 8.98(1H, br s)

実施例 3 3

(1) 70%硝酸(15.1ml)に濃硫酸(10.8ml)を氷冷下で滴下して調製した70%硝酸と濃硫酸の混合物(21.6ml)を、2, 6-ジメチル安息香酸(20g)の濃硫酸(100ml)溶液に氷冷下で滴下し、この混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、生じた沈殿物を濾去した。濾液を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(1%酢酸を含むジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製して、2, 6-ジメチル-3-ニトロ安息香酸(7.0g)を無色結晶として得た。

30

mp:109-112°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.48(3H, s), 2.57(2H, s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz)

(2) 2, 6-ジメチル-3-ニトロ安息香酸(3.09g)のテトラヒドロフラン(5ml)中の溶液に、ボラン-硫化メチル錯塩(2.41g)を氷冷下に加え、この混合物を同温度で30分間、室温で1時間、さらに加熱下で4時間攪拌した。混合物に1N塩酸を氷冷下に加え、一夜静置させた。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで再結晶して、2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルアルコール(2.296g)を淡黄色結晶として得た。

mp:99-101°C

40

NMR(CDCl₃, δ): 1.45(1H, t, J=5Hz), 2.50(3H, s), 2.56(3H, s), 4.80(2H, d, J=5Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, d, J=8Hz)

(3) 2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルアルコール(1.5g)とトリエチルアミン(1.01g)のジクロロメタン(15ml)溶液に、塩化メタンスルホン(1.04g)を氷冷下で滴下し、この混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、メタンスルホン酸2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルと塩化2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルの混合物を得て、これを、さらに精製することなく下記の実施例の出発化合物として用いた。

(4) 8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンをメタンスルホン酸2, 6-ジメチル-3

50

ーニトロベンジルと塩化 2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルの混合物を反応させて、8-(2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリンを製造例 6 と同様にして得た。

mp:150-152°C

NMR(CDC_l₃, δ):2.58(3H,s),2.65(3H,s),2.73(3H,s),5.39(2H,s),7.18-7.33(3H,m),7.38-7.50(2H,m),6.60(1H,s),7.72(1H,d,J=8Hz),8.04(1H,d,J=8Hz)

(5) 8-(2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (2.34 g)、塩化第二鉄 (70.6 mg) と炭素 (70.6 mg) のメタノール (35 ml) 中の懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (1.09 g) を 65°C で加え、この混合物を 2 時間還流した。メタノール (20 ml) を加え、混合物を 1 時間還流した。冷却後、クロロホルムを加え、生じた沈殿物を濾去した。濾液を濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチルで結晶化して、8-(3-アミノ-2, 6-ジメチルベンジルオキシ)-2-メチルキノリン (1.67 g) を淡褐色結晶として得た。

mp:204-205°C

NMR(CDC_l₃, δ):2.27(3H,s),2.37(3H,s),2.72(3H,s),3.57(2H,br s),5.32(2H,s),6.67(1H,d,J=8Hz),6.91(1H,d,J=8Hz),7.18-7.31(2H,m),7.36-7.42(2H,m),8.00(1H,d,J=8Hz)

(6) 8-[2, 6-ジメチル-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 9 と同様にして得た。

mp:266-268°C

NMR(CDC_l₃-CD₃OD, δ):2.22(3H,s),2.42(3H,s),2.68(3H,s),4.58(2H,s),5.28(2H,s),7.08(1H,d,J=8Hz),7.23-7.51(5H,m),7.73-7.80(2H,m),7.87-7.95(2H,m),8.08(1H,d,J=8Hz)

(7) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 10 と同様にして得た。

mp:102-110°C

NMR(CDC_l₃, δ):2.51(3H,s),2.57(3H,s),2.73(3H,s),3.22(3H,s),3.96(1H,d,J=17Hz),4.19(1H,d,J=17Hz),5.38(1H,d,J=10Hz),5.43(1H,d,J=10Hz),7.17-7.32(4H,m),7.37-7.48(2H,m),7.67-7.74(2H,m),7.80-7.89(2H,m),8.02(1H,d,J=8Hz)

(8) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 11 と同様にして得た。

NMR(CDC_l₃, δ):2.32(3H,s),2.53(3H,s),2.72(3H,s),2.93(1H,d,J=17Hz),3.93(1H,d,J=17Hz),3.22(3H,s),5.36(2H,s),7.03(1H,d,J=8Hz),7.14(1H,d,J=8Hz),7.20-7.32(2H,m),7.37-7.48(2H,m),8.03(1H,d,J=8Hz)

(9) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDC_l₃, δ):2.37(3H,s),2.52(3H,s),2.72(3H,s),3.00(3H,d,J=5Hz),3.26(3H,s),3.63(1H,dd,J=17,4Hz),3.88(1H,dd,J=17,5Hz),5.35(2H,s),6.22(1H,br d,J=5Hz),6.52(1H,d,J=15Hz),6.75(1H,br s),7.08(1H,d,J=8Hz),7.18(1H,d,J=8Hz),7.22-7.32(2H,m),7.41-7.61(5H,m),7.73(2H,d,J=8Hz),8.04(1H,d,J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDC_l₃-CD₃OD, δ):2.30(3H,s),2.48(3H,s),2.99(3H,s),3.12(3H,br s),3.28(3H,s),3.80(1H,d,J=17Hz),3.88(1H,d,J=17Hz),5.39(1H,d,J=10Hz),5.49(1H,d,J=10Hz),6.61(1H,d,J=15Hz),7.19-7.28(2H,m),7.40-7.53(3H,m),7.66(1H,d,J=8Hz),7.75-7.97(5H,m),8.90(1H,d,J=8Hz)

(10) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDC_l₃, δ):2.21(3H,s),2.36(3H,s),2.52(3H,s),2.72(3H,s),3.26(3H,s),3.63(1H,dd,J=17,4Hz),3.89(1H,dd,J=17,5Hz),5.36(2H,s),6.45(1H,d,J=15Hz),6.72(1H,br t,J=5Hz),

10

20

30

40

50

7.08(1H,d,J=8Hz),7.17(1H,d,J=8Hz),7.22-7.32(2H,m),7.39-7.47(2H,m),7.50(1H,d,J=15 Hz),7.83(1H,dd,J=8,3Hz),8.00-8.08(2H,m),8.20(1H,br d,J=8Hz),8.34(1H,br s)

その二塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ):2.30(3H,s),2.44(3H,s),2.46(3H,s),3.20(3H,s),3.27(3H,s),3.88(1H,d,J=17Hz),3.96(1H,d,J=17Hz),5.36(1H,d,J=10Hz),5.48(1H,d,J=10Hz),6.88(1H,d,J=15 Hz),7.21-7.31(2H,m),7.48(1H,d,J=15Hz),7.65(1H,d,J=8Hz),7.78(1H,d,J=8Hz),7.87(1H,t,J=8Hz),7.99(1H,d,J=8Hz),8.15(1H,d,J=8Hz),8.44(1H,d,J=8Hz),8.80-8.90(2H,m)

実施例 3 4

下記の化合物を実施例 2 0 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[N'-(6-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン 10

NMR(DMSO-d₆, δ):2.60(3H,s),3.13(3H,s),3.53(1H,dd,J=16.5,5.5Hz),3.77(1H,dd,J=16.5,5.5Hz),3.88(3H,s),5.46(1H,d,J=10.5Hz),5.52(1H,d,J=10.5Hz),7.33-7.59(4H,m),7.62(1H,d,J=8.5Hz),7.67-7.76(1H,m),7.77(1H,d,J=8.5Hz),7.80(1H,d,J=8.5Hz),7.80-7.91(1H,m),7.97(1H,m),8.20(1H,d,J=8.5Hz),9.87(1H,s)

(2) 8-[3-[N-[N'-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

(3) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[N'-(5-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン 20

mp:177-187°C

NMR(DMSO-d₆, δ):2.63(3H,s),3.17(3H,s),3.47(1H,dd,J=16.5,4.5Hz),3.69(1H,dd,J=16.5,4.5Hz),3.87(3H,s),5.50(1H,d,J=10.0Hz),5.57(1H,d,J=10.0Hz),6.62(1H,t,J=4.5Hz),7.38-7.79(6H,m),8.27(1H,m),8.49(1H,d,J=3.0Hz),8.63(2H,t,J=3.0Hz),9.37(1H,s)

実施例 3 5

下記の化合物を実施例 3 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[N'-(6-カルボキシピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン 30

mp:233-236°C

NMR(DMSO-d₆, δ):2.60(3H,s),3.11(3H,s),3.54(1H,dd,J=16.5,5.5Hz),3.76(1H,dd,J=16.5,5.5Hz),5.46(1H,d,J=10.0Hz),5.51(1H,d,J=10.0Hz),7.36-7.63(6H,m),7.66-7.86(3H,m),8.20(1H,m),8.22(1H,d,J=8.5Hz),9.77(1H,m)

(2) 8-[3-[N-[N'-(5-カルボキシピリジン-3-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

実施例 3 6

下記の化合物を実施例 7 と同様にして得た。

(1) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[N'-[6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル]ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (8-[3-[N-[N'-(6-カルボキシピリジン-2-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとジメチルアミン塩酸塩から) 40

mp:110-130°C

NMR(CDC1₃, δ):2.71(3H,s),3.03(3H,s),3.16(3H,s),3.23(3H,s),3.84(1H,dd,J=16.5,5.5 Hz),4.11(1H,dd,J=16.5,5.5Hz),5.56(1H,d,J=10.0Hz),5.62(1H,d,J=10.0Hz),6.83(1H,d,J=8.5Hz),7.13(1H,d,J=7.5Hz),7.21-7.35(3H,m),7.38-7.49(3H,m),7.59(1H,t,J=8.5Hz),8.05(1H,d,J=8.5Hz),8.72(1H,s),9.16(1H,m)

その二塩酸塩

mp:169-174°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.93(6H, s), 3.00(3H, s), 3.15(3H, s), 3.58(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.82(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.63(2H, s), 7.06(1H, d, J=7.5Hz), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, t, J=7.5Hz), 7.81-7.99(6H, m), 8.13(1H, m), 8.98(1H, m), 9.62(1H, s)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(5-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(8-[3-[N-[N'-(5-カルボキシピリジン-3-イル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとジメチルアミン塩酸塩から)

実施例 37

(1) 8-(2-クロロ-5-ニトロベンジルオキシ)-2-メチルキノリンを製造例 10 6と同様にして得た。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.69(3H, s), 5.48(2H, s), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.46(1H, d, J=7.5Hz), 7.53(1H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=7.5Hz), 8.22(2H, dd, J=7.5, 2.0Hz), 8.77(1H, d, J=2.0Hz)

(2) 8-(5-アミノ-2-クロロベンジルオキシ)-2-メチルキノリンを製造例 8と同様にして得た。

mp: 176-178°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.67(3H, s), 5.22(2H, s), 5.31(2H, s), 6.55(1H, dd, J=7.5, 2.0Hz), 6.80(1H, d, J=2.0Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.37-7.48(3H, m), 8.19(1H, d, J=7.5Hz)

(3) 8-[2-クロロ-5-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 9および 10と同様にして得た。

mp: 120-124°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.67(3H, s), 3.18(3H, bs), 4.06(2H, bs), 5.42(2H, bs), 7.29(1H, d, J=7.5Hz), 7.41-7.96(10H, m), 8.19(1H, d, J=7.5Hz)

(4) 8-[5-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 11と同様にして得た。

mp: 82-87°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.83(3H, s), 2.94(2H, s), 3.19(3H, s), 5.53(2H, s), 6.95(1H, d, J=7.5Hz), 7.07(1H, bd, J=7.5Hz), 7.30-7.44(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, d, J=1.5Hz), 8.05(1H, d, J=8.5Hz)

(5) 8-[2-クロロ-5-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1と同様にして得た。

mp: 221-228°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.79(3H, s), 3.00(3H, s), 3.24(3H, s), 3.76(2H, s), 5.52(2H, s), 6.52(1H, d, J=15.0Hz), 7.03(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.19(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.33-7.44(3H, m), 7.49-7.60(4H, m), 7.68(1H, d, J=1.5Hz), 7.76(2H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, d, J=7.5Hz)

その塩酸塩

mp: 161-171°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.79(3H, d, J=4.5Hz), 2.96(3H, s), 3.20(3H, bs), 3.42-4.00(2H, m), 5.58(2H, s), 6.85(1H, d, J=15.0Hz), 7.35(1H, d, J=15.0Hz), 7.51(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.61-7.85(5H, m), 7.63(2H, d, J=8.5Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=7.5Hz), 8.29(1H, t, J=5.5Hz), 8.53(1H, q, J=4.5Hz), 8.91(1H, d, J=7.5Hz)

(6) 8-[5-[N-[(E) -3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2-クロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1と同様にして得た。

mp: 204-205°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.22(3H, s), 2.81(3H, s), 3.24(3H, s), 3.76(2H, d, J=4.0Hz), 5.52(2H, s), 6.45(1H, d, J=16.0Hz), 6.82(1H, bt, J=4.0Hz), 7.03(1H, dd, J=7.0, 1.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.33-7.41(3H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.66(1H, d, J=1.5Hz), 7.85(1H, dd, J=8.5, 1

.5Hz), 8.06(1H, d, J=8.5Hz), 8.21(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, d, J=1.5Hz)

その二塩酸塩

mp:151-160°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.11(3H, s), 2.99(3H, s), 3.20(3H, bs), 3.62-3.82(2H, m), 5.60(2H, s), 6.77(1H, d, J=16.0Hz), 7.31(1H, d, J=16.0Hz), 7.52(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.77-7.89(3H, m), 7.95-8.03(2H, m), 8.10(1H, d, J=8.5Hz), 8.24(1H, t, J=5.5Hz), 8.47(1H, d, J=1.5Hz), 9.01(1H, d, J=8.5Hz)

実施例 3 8

(1) 2-アセトアミドピリジン-4-カルバルデヒドをマロン酸と反応させて、(E)-3-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)アクリル酸を製造例 4 と同様にして得た。

10

mp:281-282°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 6.63(1H, d, J=16.0Hz), 7.39(1H, d, J=5.5Hz), 7.51(1H, d, J=16.0Hz), 8.20(1H, s), 8.34(1H, d, J=5.5Hz)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

mp:115-131°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.11(3H, s), 2.60(3H, s), 3.13(3H, s), 3.52(1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.82(1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 5.49(1H, d, J=10.5Hz), 5.54(1H, d, J=10.5Hz), 6.98(1H, d, J=16.0Hz), 7.23(1H, d, J=5.5Hz), 7.34(1H, d, J=16.0Hz), 7.35-7.50(3H, m), 7.54(1H, d, J=7.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.26(1H, s), 8.32(1H, d, J=5.5Hz), 8.57(1H, t, J=6.0Hz)

20

その二塩酸塩

mp:166-171°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.12(3H, s), 2.91(3H, s), 3.16(3H, s), 3.61(1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.90(1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 5.62(1H, d, J=11.5Hz), 5.68(1H, d, J=11.5Hz), 7.02(1H, d, J=16.0Hz), 7.28(1H, d, J=5.5Hz), 7.34(1H, d, J=16.0Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 7.86-7.93(3H, m), 7.97(1H, d, J=8.5Hz), 8.18(1H, s), 8.33(1H, d, J=5.5Hz), 8.64(1H, t, J=6.0Hz), 9.02(1H, d, J=8.5Hz)

30

実施例 3 9

8-[3-[N-(ブromoアセチルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(90 mg)、4-ニトロ-1-(1-ピペラジニル)ベンゼン(48 mg)と炭酸カリウム(94 mg)のジメチルホルムアミド(2 ml)中の混合物を、室温で1時間攪拌し、水を加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン中10%メタノール)で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[2-[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]アセチルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(44 mg)を得た。

mp:178-181°C

40

NMR(CDCl₃, δ): 2.66-2.78(4H, m), 2.75(3H, s), 3.06(1H, d, J=15Hz), 3.12(1H, d, J=15Hz), 3.26(2H, s), 3.43-3.54(4H, s), 3.55(1H, dd, J=18 and 4Hz), 3.91(1H, dd, J=18 and 4Hz), 5.66(2H, s), 6.84(2H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.34(4H, m), 7.38-7.53(3H, m), 7.88(1H, t, J=4Hz), 8.03(1H, d, J=7.5Hz), 8.13(2H, d, J=7.5Hz)

実施例 4 0

(1) ドライアイス-アセトン浴内でメタノール(5 ml)に、塩化チオニル(0.41 ml)を5分間かけて滴下した。この混合物に(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(700 mg)を加え、反応混合物を還流下で1時間加熱し、溶媒を減圧留去した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH 8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

50

た。沈殿物を吸引濾過により集め、イソプロピルエーテルで洗浄して、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル(725mg)を固形物として得た。

mp:173-175°C

NMR(DMSO-d₆, δ):3.67(3H,s),6.32(1H,d,J=16Hz),6.45(1H,d,J=8Hz),6.57(2H,s),7.51(1H,d,J=16Hz),7.79(1H,dd,J=2,8Hz),8.15(1H,d,J=2Hz)

(2) (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル(700mg)とトリエチルアミン(477mg)のジクロロメタン(6ml)中の混合物に、塩化4-ブロモブチリル(801mg)を氷水浴内で窒素雰囲気中滴下し、この混合物を同温度で3時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付しクロロホルムで展開し、次いで分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1、V/V)で精製して、(E)-3-[6-(4-ブロモブチルアミド)ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(101mg)を得た。

mp:155.8-172.7°C

NMR(CDCl₃, δ):2.27(2H,quint,J=7.5Hz),2.62(2H,t,J=7.5Hz),3.53(2H,t,J=7.5Hz),3.81(3H,s),6.43(1H,d,J=16Hz),7.64(1H,d,J=16Hz),7.87(1H,dd,J=2,8Hz),8.12(1H,br s),8.23(1H,d,J=8Hz),8.39(1H,d,J=2Hz)

(3) (E)-3-[6-(4-ブロモブチルアミド)ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(90mg)のジメチルホルムアミド溶液に、水素化ナトリウム(6.93mg)を窒素雰囲気中0°Cで加え、この混合物を1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(E)-3-[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(65mg)を得た。

mp:151-160°C

NMR(CDCl₃, δ):2.16(2H,quint,J=7.5Hz),2.69(2H,t,J=7.5Hz),3.81(3H,s),4.11(2H,t,J=7.5Hz),6.43(1H,d,J=16Hz),7.65(1H,d,J=16Hz),7.87(1H,dd,J=2,8Hz),8.44-8.50(2H,m)

(4) (E)-3-[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アクリル酸を製造例3と同様にして得た。

mp:>233°C(分解)

NMR(CD₃OD, δ):2.14(2H,quint,J=7.5Hz),2.66(2H,t,J=7.5Hz),4.11(2H,t,J=7.5Hz),6.52(1H,d,J=16Hz),7.65(1H,d,J=16Hz),8.06(1H,d,J=8Hz),8.39(1H,d,J=8Hz),8.51(1H,s-like)

(5) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例1と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ):2.15(2H,quint,J=7.5Hz),2.69(2H,t,J=7.5Hz),2.74(3H,s),3.27(3H,s),3.68(1H,dd,J=4,18Hz),3.95(1H,dd,J=4,18Hz),4.12(2H,t,J=7.5Hz),5.60-5.71(2H,m),6.48(1H,d,J=16Hz),6.66(1H,t-like),7.22-7.36(2H,m),7.36-7.59(5H,m),7.84(1H,d,J=8Hz),8.03(1H,d,J=8Hz),8.39-8.48(2H,m)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ):2.05(2H,quint,J=7.5Hz),2.59(2H,t,J=7.5Hz),2.91(3H,s),3.15(3H,s),3.59(1H,dd,J=4,16Hz),3.89(1H,dd,J=4,16Hz),4.00(2H,t,J=7.5Hz),5.56-5.72(2H,m),6.81(1H,d,J=16Hz),7.39(1H,d,J=16Hz),7.77-8.08(7H,m),8.29-8.40(2H,m),8.55(1H,d,J=2Hz),8.97(1H,br peak)

実施例41

(1) 2-メトキシアニリン(10g)、酢酸(1ml)と2-アセチルプロピオン酸エチル(12.3g)のベンゼン(30ml)中の混合物を24時間還流し、溶媒を除いて粗製の3-(2-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-ブテン酸エチルを得て、これを、さらに精製することなく下記の実施例の出発化合物として用いた。

(2) ビフェニル(15g)とジフェニルエーテル(15ml)の混合物を250ない

10

20

30

40

50

し 270℃で加熱し、上記で得られた 3-(2-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-ブテン酸エチルを加えた。この混合物を同温度で 1 時間攪拌した。混合物に n-ヘキサン (30 ml) を加え、生じた沈殿物を濾過により集めた。残留物をアセトニトリルで再結晶して、2, 3-ジメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン (4.49 g) を得た。

mp:299.2℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.95(3H, s), 2.43(3H, s), 3.97(3H, s), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.16(1H, d, J=9Hz), 7.56-7.66(1H, m)

(3) 2, 3-ジメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン (3.0 g) の塩化ホスホリル中の懸濁液に、N, N-ジメチルアニリン (3.58 g) を氷冷下で滴下し、この混合物を同温度で 15 分間、室温で 30 分間、さらに 70℃で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に飽和重炭酸ナトリウム溶液と 10%メタノールのジクロロメタン溶液を加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2, V/V) で精製して、4-クロロ-2, 3-ジメチル-8-メトキシキノリン (3.02 g) を得た。

mp:134.4-137.6℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.55(3H, s), 2.78(3H, s), 4.06(3H, s), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.45(1H, t, J=9Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz)

(4) 4-クロロ-2, 3-ジメチル-8-メトキシキノリン (2.5 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、三臭化ホウ素 (22.6 ml) を氷冷下に加え、この混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を 10%メタノールのクロロホルム溶液で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を加熱下でアセトニトリルに溶解し、混合物を冷却させた。生じた沈殿物を濾過により集めて、4-クロロ-2, 3-ジメチル-8-ヒドロキシキノリン (1.50 g) を得た。

mp:120.5℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.54(3H, s), 2.71(3H, s), 7.11(1H, d, J=9Hz), 7.44(1H, t, J=9Hz), 7.59(1H, d, J=9Hz)

(5) 4-クロロ-8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2, 3-ジメチルキノリンを実施例 9 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.54(3H, s), 2.72(3H, s), 2.98(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.91(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.60(1H, d, J=9Hz), 5.65(1H, d, J=9Hz), 6.25(1H, br q, J=5Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.68(1H, t, J=5Hz), 7.24-7.34(3H, m), 7.43-7.57(4H, m), 7.57(1H, d, J=15Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz), 7.86(1H, d, J=9Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.74(3H, s), 2.99(3H, s), 3.13(3H, br s), 3.29(3H, s), 3.85(1H, d, J=17Hz), 4.18(1H, d, J=17Hz), 5.59(1H, d, J=9Hz), 5.73(1H, d, J=9Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 7.40(1H, d, J=15Hz), 7.45-7.70(5H, m), 7.77(2H, d, J=9Hz), 7.94(1H, t, J=9Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz)

実施例 4 2

(1) 2-ベンジルオキシアニリンをアセト酢酸エチルと反応させて、3-(2-ベンジルオキシアニリノ)-2-ブテン酸エチルを実施例 4 1-(1) と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.28(3H, t, J=7Hz), 1.99(3H, s), 4.16(2H, q, J=7.0Hz), 4.73(1H, s), 5.11(2H, s), 6.88-6.99(2H, m), 7.03-7.15(2H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.47(2H, d, J=8.5Hz)

(2) 8-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリンを実施例 4 1-(2) と同様にして得た。

mp:155-164℃

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.40(3H, s), 5.38(2H, s), 5.90(1H, s), 7.13(1H, t, J=8.5Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(3H, m), 7.53(2H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, d, J=8.5Hz)

(3) 8-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリンをブromo酢酸エチルと反応させて、8-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニルメトキシ-2-メチルキノ

10

20

30

40

50

リンを製造例 20-(1)と同様にして得た。

mp:138-140°C

NMR(CDC1₃, δ):1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.74(3H, s), 4.31(2H, q, J=7.5Hz), 4.81(2H, s), 5.43(2H, s), 6.53(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.40(4H, m), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz)

(4) 8-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニルメトキシ-2-メチルキノリン(1.30g)とパラジウム炭素(130mg)のエタノール(8ml)とジオキサン(7ml)中混合物を水素雰囲気中室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、4-エトキシカルボニルメトキシ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(539mg)を得た。

10

mp:97-98°C

NMR(DMSO-d₆, δ):1.23(3H, t, J=7.5Hz), 2.60(3H, s), 4.22(2H, q, J=7.5Hz), 5.07(2H, s), 6.92(1H, s), 7.04(1H, d, J=8.5Hz), 7.34(1H, t, J=8.5Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-エトキシカルボニルメトキシ-2-メチルキノリンを実施例9と同様にして得た。

mp:134-147°C

NMR(DMSO-d₆, δ):1.22(3H, t, J=7.5Hz), 2.53(3H, s), 2.79(3H, d, J=5.5Hz), 3.15(3H, s), 3.51(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.81(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 4.21(2H, q, J=7.5Hz), 5.07(2H, s), 5.47(1H, d, J=11.5Hz), 5.53(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(1H, d, J=15Hz), 6.91(1H, s), 7.34-7.49(3H, m), 7.61-7.68(2H, m), 7.72-7.80(3H, m), 7.86(2H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, t, J=5.5Hz), 8.49(1H, q, J=5.5Hz)

20

その塩酸塩

mp:147-158°C

NMR(DMSO-d₆, δ):1.28(3H, t, J=7.5Hz), 2.79(3H, d, J=4.5Hz), 2.83(3H, s), 3.15(3H, s), 3.60(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 4.24(2H, q, J=7.5Hz), 5.37(2H, s), 5.62(1H, d, J=10.5Hz), 5.67(1H, d, J=10.5Hz), 6.89(1H, d, J=16Hz), 7.42(1H, d, 16Hz), 7.57-7.70(3H, m), 7.79-8.00(7H, m), 8.39(1H, t, J=4.5Hz), 8.52(1H, q, J=4.5Hz)

(6) 4-カルボキシメトキシ-8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例3と同様にして得た。

30

mp:233-257°C

NMR(DMSO-d₆, δ):2.54(3H, s), 2.78(3H, d, J=4.5Hz), 3.17(3H, s), 3.51(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.82(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 4.96(2H, s), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.53(1H, d, J=10Hz), 6.89(1H, d, J=16.5Hz), 6.93(1H, s), 7.33-7.50(3H, m), 7.60-7.70(2H, m), 7.73-7.81(3H, m), 7.85(2H, d, J=8.5Hz), 8.32(1H, t, J=4.5Hz), 8.49(1H, q, J=4.5Hz)

(7) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルカルバモイルメトキシ-2-メチルキノリンを、4-カルボキシメトキシ-8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル

40

オキシ]-2-メチルキノリンとジメチルアミン塩酸塩から実施例7と同様にして得た。
NMR(DMSO-d₆, δ):2.53(3H, s), 2.76(3H, d, J=4.5Hz), 2.86(3H, s), 3.04(3H, s), 3.15(3H, s), 3.50(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.80(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.10(2H, s), 5.45(1H, d, J=9Hz), 5.51(1H, d, J=9Hz), 6.87(1H, d, J=15Hz), 6.88(1H, s), 7.32-7.48(3H, m), 7.61-7.69(2H, m), 7.73-7.81(3H, m), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, t, J=4.5Hz), 8.48(1H, q, J=4.5Hz)

その塩酸塩

mp:157-172°C

NMR(DMSO-d₆, δ):2.78(3H, d, J=4.5Hz), 2.83(3H, s), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s), 3.15(3H, s), 3.60(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.49(2H, s), 5.61(1H, d, J=11.5Hz), 5.66(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(1H, d, J=16.0Hz), 7.42(1H, d, J=16.0Hz), 7.53(1H, s), 7.63(2H, d

50

, J=8.5Hz), 7.79-7.89(5H, m), 7.91-7.99(2H, m), 8.38(1H, t, J=4.5Hz), 8.52(1H, q, J=4.5Hz)

製造例 34

(1) 2, 6-ジメチル-3-ニトロベンジルアルコールを塩化第三級ブチルジフェニルシリルと反応させて、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-ニトロベンゼンを製造例18-(1)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.03(9H, s), 2.20(3H, s), 2.38(3H, s), 5.73(2H, s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.49(6H, m), 7.58-7.73(5H, m)

(2) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-ニトロベンゼン(42g)と塩化アンモニウム(4.2g)のエタノール(378ml)-水(42ml)中の懸濁液に、鉄(7.0g)を加え、この混合物を6時間還流し、還流中に鉄(7.0g)を2回加えた。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、3-アミノ-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチルベンゼン(42.8g)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.04(9H, s), 2.09(3H, s), 2.11(3H, s), 3.48(2H, br s), 4.70(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.66-7.73(4H, m)

(3) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンゼンを製造例9と同様にして得た。

mp: 207-210°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.02(9H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 4.52(2H, s), 4.70(2H, s), 6.95(1H, d, J=8Hz), 7.25-7.50(7H, m), 7.63-7.80(6H, m), 7.86-7.96(2H, m)

(4) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンを製造例10と同様にして得た。

mp: 180-182°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.04(9H, s), 2.21(3H, s), 2.27(3H, s), 3.17(3H, s), 3.82(1H, d, J=17Hz), 4.12(1H, d, J=17Hz), 4.78(2H, s), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.49(6H, m), 7.65-7.73(6H, m), 7.80-7.88(2H, m)

(5) 3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチルベンゼンを製造例11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.03(9H, s), 2.02(3H, s), 2.22(3H, s), 2.82(1H, d, J=17Hz), 3.09(1H, d, J=17Hz), 3.15(3H, s), 4.72(2H, s), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.49(6H, m), 7.62-7.70(4H, m)

(6) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンゼンを製造例18-(6)と同様にして得た。

mp: 204-208°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.05(9H, s), 2.05(3H, s), 2.26(3H, s), 3.02(3H, d, J=5Hz), 3.20(3H, s), 3.52(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.73(2H, s), 6.16(1H, br d, J=5Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, br t, J=5Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.48(6H, m), 7.51-7.60(3H, m), 7.65-7.80(6H, m)

(7) 2, 6-ジメチル-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンゼンを製造例18-(7)と同様にして得た。

mp: 261-263°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.40(3H, s), 2.79(3H, d, J=5Hz), 3.08(3H, s), 3.43(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.65(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.53(2H, d, J=5Hz), 4.88(1H, t, J=5Hz), 6.89(1H, d, J=15Hz), 7.15(2H, s), 7.41(1H, d, J=15Hz), 7.64(2H, d, J=8Hz), 7.85(2H, d, J=8Hz), 8.21(1H, br t, J=5Hz), 8.48(1H, br d, J=8Hz)

(8) 2, 6-ジメチル-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メ

10

20

30

40

50

チルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンゼン (2.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、塩化メタンスルホニル (784 mg) を氷冷下に加え、この混合物を同温度で2時間、室温で一夜攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉碎して、1-クロロメチル-2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンゼン (2.00 g) を白色粉末として得た。

mp:232°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.29(3H, s), 2.46(3H, s), 3.03(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.59(1H, d, J=17, 5 Hz), 3.82(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.67(2H, s), 6.20(1H, m), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, d, J=5Hz), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.14(1H, d, J=9Hz), 7.50-7.60(3H, m), 7.75(2H, d, J=9Hz) 10

製造例 3 5

(1) 2, 6-ジメチル-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼンを、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼンから製造例 1 8-(7) と同様にして得た。

mp:241-243°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.47(3H, s), 2.48(3H, s), 3.20(3H, s), 3.81(3H, d, J=17Hz), 4.18(1H, d, J=17Hz), 4.83(2H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.68-7.75(2H, m), 7.80-7.88(2H, m) 20

(2) 2, 6-ジメチル-1-メタンスルホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼンと1-クロロメチル-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼンの混合物を実施例 3 3-(3) と同様にして得た。

製造例 3 6

(1) 2, 4, 6-トリメチル-3-ニトロベンジルアルコールを塩化第三級ブチルジフェニルシリルと反応させて、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 4, 6-トリメチル-3-ニトロベンゼンを製造例 1 8-(1) と同様にして得た。

mp:81-83°C

NMR(CDC1₃, δ): 1.02(9H, s), 2.13(3H, s), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 4.67(2H, s), 6.88(1H, s), 7.35-7.48(6H, m), 7.65(4H, d, J=8Hz) 30

(2) 3-アミノ-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2, 4, 6-トリメチルベンゼンを製造例 3 4-(2) と同様にして得た。

NMR(CDC1₃, δ): 1.03(9H, s), 2.08(3H, s), 2.13(3H, s), 2.16(3H, s), 3.48(2H, br s), 4.68(2H, s), 6.72(1H, s), 7.33-7.47(6H, m), 7.70(4H, d, J=8Hz)

(3) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-(フタルイミドアセチルアミノ)-2, 4, 6-トリメチルベンゼンを製造例 9 と同様にして得た。

mp:218-220°C

NMR(CDC1₃, δ): 1.01(6H, s), 1.04(3H, s), 2.11(2H, s), 2.15(2H, s), 2.18(2H, s), 2.21(1H, s), 2.31(1H, s), 2.39(1H, s), 3.94(0.7H, s), 4.5(1.3H, s), 4.64(1.3H, s), 4.72(0.7H, s), 6.71(0.4H, s), 6.86(0.6H, s), 6.93(0.6H, s), 6.99(0.4H, s), 7.32-7.46(6H, m), 7.83-7.88(0.6H, m), 7.90(1.4H, m) 40

(4) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ]-2, 4, 6-トリメチルベンゼンを製造例 1 0 と同様にして得た。

mp:146.5-149.7°C

NMR(CDC1₃, δ): 1.04(9H, s), 2.19(3H, s), 2.23(3H, s), 2.32(3H, s), 3.12(3H, s), 3.85(1H, d, J=17Hz), 3.92(1H, d, J=17Hz), 4.72(2H, s), 7.00(1H, s), 7.33-7.48(6H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.80-7.88(2H, m)

(5) 1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ]-2, 4, 6-トリメチルベンゼンを製造例 1 8-(7) と同様にして得た。 50

mp:254-256°C

NMR(CDCl₃, δ):2.33(3H,s),2.44(6H,s),3.26(3H,s),3.95(2H,s),4.78(2H,s),7.05(1H,s),7.67-7.74(2H,m),7.80-7.88(2H,m)

(6) 1-メタンスルホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]-2,4,6-トリメチルベンゼンと1-クロロメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]-2,4,6-トリメチルベンゼンの混合物を実施例33-(3)と同様にして得た。

製造例37

(1) 2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルアルコールを、2,6-ジメトキシ-3-ニトロ安息香酸から実施例33-(2)と同様にして得た。

10

mp:71-73°C

NMR(CDCl₃, δ):2.31(1H,t,J=7.5Hz),3.96(3H,s),3.98(3H,s),4.78(2H,d,J=7.5Hz),6.75(1H,d,J=8Hz),7.99(1H,d,J=8Hz)

(2) メタンスルホン酸2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルと塩化2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルの混合物を実施例33-(3)と同様にして得た。

製造例38

(1) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジメチル-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンゼンを沃化エチルと反応させて、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンを製造例10と同様にして得た。

20

mp:146-150°C

NMR(CDCl₃, δ):1.04(9H,s),1.12(3H,t,J=7.5Hz),2.22(3H,s),2.28(3H,s),3.21(1H,q,J=7.5Hz),3.78(1H,d,J=17Hz),4.01-4.12(2H,m),4.78(2H,s),7.10(2H,s),7.33-7.47(6H,m),7.65-7.73(6H,m),7.80-7.88(2H,m)

(2) 2,6-ジメチル-1-ヒドロキシメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンを製造例18-(7)と同様にして得た。

mp:205-207°C

NMR(CDCl₃, δ):1.12(3H,t,J=7.5Hz),1.50(1H,br s),2.46(3H,s),2.49(3H,s),3.24(1H,m),3.88(1H,d,J=17Hz),4.03-4.19(2H,m),4.73(2H,br s),7.15(2H,s),7.68-7.75(2H,m),7.80-7.88(2H,m)

30

(3) 2,6-ジメチル-1-メタンスルホニルオキシメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンと1-クロロメチル-2,6-ジメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンの混合物を実施例33-(3)と同様にして得た。

製造例39

(1) 8-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(5.00g)、2,6-ルチジン(3.03g)と4-ジメチルアミノピリジン(230mg)のジクロロメタン(80ml)中の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(5.85g)を氷浴内で滴下した。反応混合物を同温度で0.5時間、室温で1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム(100ml)に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧留去し、残留固形物を90%アセトニトリル水溶液(100ml)から結晶化して集め、8-ベンジルオキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)キノリン(6.58g)を白色粉末として得た。

40

mp:158°C

NMR(CDCl₃, δ):2.86(3H,s),5.46(2H,s),7.10(1H,d,J=7.5Hz),7.25-7.60(8H,m)

(2) 8-ベンジルオキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)キノリン(300mg)、ビニルトリブチル錫(263mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(43.6mg)と塩化リチウム(96mg)の1,4-ジオキサンの(6ml)中の混合物を3時間還流し、一夜室温で放置した。混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲル(70ないし230メッシュ、5g)を加え、室温で0.

50

5時間攪拌した。シリカゲルを濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-*n*-ヘキサン(1:4、V/V)で溶出して、固形物を得た。この固形物をジイソプロピルエーテルから結晶化して、8-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ビニルキノリン(110mg)を淡黄色固形物として得た。

mp:114.2°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.80(3H, s), 5.45(2H, s), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.91(1H, d, J=16Hz), 6.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.40(5H, m), 7.44-7.53(2H, m), 7.59(1H, d, J=7.5Hz)

(3) 8-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ビニルキノリン(200mg)の1,4-ジオキサネ-水(3:1、V/V、1ml)中の攪拌溶液に、第三級ブタノール中の四酸化オスミウムの触媒量を氷浴内で加えた。反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(342mg)を少しずつ加え、生じた懸濁液を室温で一夜激しく攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、褐色油状物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-*n*-ヘキサン(1:3、V/V)で溶出し精製して、8-ベンジルオキシ-4-ホルミル-2-メチルキノリンを黄色固形物(123mg)として得た。

mp:129.1°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.90(3H, s), 5.46(2H, s), 7.10(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.40(3H, m), 7.41-7.55(3H, m), 7.71(1H, s), 8.46(1H, d, J=8.0Hz), 10.49(1H, s)

(4) 磷酸二水素ナトリウム二水和物(788mg)と2-メチル-2-ブテン(885mg)の第三級ブタノール(12ml)と水(3ml)中の攪拌溶液に、8-ベンジルオキシ-4-ホルミル-2-メチルキノリン(700mg)と塩化ナトリウム(79%純度、457mg)を室温で順次加えた。1.5時間攪拌後、水(12ml)を加えて反応を停止させ、1N塩酸を加えて混合物のpHを約3ないし4に調整した。混合物をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、残留固形物をジエチルエーテルで粉碎して、8-ベンジルオキシ-4-カルボキシ-2-メチルキノリン(729mg、98.5%)を淡黄色粉末として得た。

mp:241.3°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.82(3H, s), 5.41(2H, s), 7.07(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.53(6H, m), 7.84(1H, s), 8.26(1H, d, J=7.5Hz)

(5) 8-ベンジルオキシ-4-カルボキシ-2-メチルキノリン(700mg)、炭酸カリウム(659mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.3ml)の攪拌混合物に、沃化エチル(409mg)を氷冷下で滴下し、混合物を同温度で30分間、室温で1時間攪拌した。この混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除き、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化して、8-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニル-2-メチルキノリン(686mg)を固形物として得た。

mp:134.5°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 4.48(2H, q, J=7.5Hz), 5.45(2H, s), 7.04(1H, d, J=7.5Hz), 7.26-7.43(4H, m), 7.46-7.55(2H, m), 7.79(1H, s), 8.19(1H, d, J=7.5Hz)

(6) エタノール(6ml)とジオキサネ(6ml)の混合物中の8-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニル-2-メチルキノリン(663mg)と水酸化パラジウム(II)(60mg)の混合物を水素雰囲気中室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を*n*-ヘキサンで粉碎して、4-エトキシカルボニル-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(370mg)を淡黄色固形物として得た。

mp:71.8°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 2.77(3H, s), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 7.16(1H, d, J=7.5Hz), 7.46(1H, t, J=7.5Hz), 7.83(1H, s), 8.11(1H, d, J=7.5Hz), 8.35(1H, br s)

製造例40

エタノール(1.5ml)とジオキサネ(1.5ml)の混合物中の8-ベンジルオキシ

10

20

30

40

50

ー 2-メチル-4-ビニルキノリン (200 mg) と水酸化パラジウム (I I) (40 mg) の混合物を水素雰囲気中室温で 9 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2、V/V) で精製して、4-エチル-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (66 mg) を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.36(3H, t, J=7.5Hz), 2.68(3H, s), 3.04(2H, q, J=7.5Hz), 7.10(1H, d, J=9Hz), 7.15(1H, s), 7.36(1H, t, J=9Hz), 7.44(1H, d, J=7.5Hz)

製造例 4 1

(1) 8-ベンジルオキシ-4-ホルミル-2-メチルキノリン (300 mg) のメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物中の懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (20.6 mg) を氷浴内で少しずつ加えた。懸濁液を 0.5 時間攪拌し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。この混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出して非晶質固形物を得、これをジイソプロピルエーテルで固形化して、8-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシメチル-2-メチルキノリン (250 mg) を無色固形物として得た。

mp: 137.0-140.7°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.79(3H, s), 5.12(2H, br s), 5.45(2H, s), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.45(6H, m), 7.53(2H, d, J=9Hz)

(2) 4-ヒドロキシメチル-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンを製造例 39-(6) と同様にして得た。

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.71(3H, s), 5.10(2H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.43(2H, m), 7.51(1H, s)

製造例 4 2

(1) 8-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシメチル-2-メチルキノリン (148 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (油中 60%、23.3 mg) を氷冷下に加え、この混合物を同温度で 15 分間攪拌した。混合物に沃化メチル (82.7 mg) を氷冷下に加え、この混合物を同温度で 15 分間、室温で一晩攪拌した。この混合物に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3、V/V) で精製して、8-ベンジルオキシ-4-メトキシメチル-2-メチルキノリン (123 mg) を淡黄色固形物として得た。

mp: 73.7-76.3°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.80(3H, s), 3.51(3H, s), 4.86(2H, s), 5.45(2H, s), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.24-7.54(8H, m)

(2) 8-ヒドロキシ-4-メトキシメチル-2-メチルキノリンを製造例 39-(6) と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.53(3H, s), 4.86(2H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.44(3H, m)

製造例 4 3

2-ヒドロシアンリン (2 g)、クロトノイルベンゼン (8.03 g) と濃塩酸 (8 ml) の混合物を 24 時間還流した。この混合物を氷冷下で濃アンモニア水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を慣用の方法で精製して、8-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニルキノリン (2.4 g) を油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.75(3H, s), 7.14(1H, m), 7.27-7.36(2H, m), 7.40-7.61(6H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz)

製造例 4 4

下記の化合物を製造例 27-(5) と同様にして得た。

(1) 6-ヒドロキシメチル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キノリン (3, 4-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-2 (1H) -キノリノン-6 -カルボン酸メチルから)

mp:148-173°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.61(2H, t, J=7.5Hz), 2.96(2H, t, J=7.5Hz), 4.61(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 7.14-7.22(2H, m)

(2) 5-ヒドロキシメチル-2-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン
(2-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン-5-カルボン酸メチルから)

mp:>198.9°C

NMR(CDCl₃, δ): 4.73(2H, s), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.40-7.49(3H, m), 7.53(1H, d, J=16Hz), 8.53-8.65(3H, m)

製造例 4 5

10

(1) 3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノン-6 -カルボン酸メチル (500 mg) のテトラヒドロフラン溶液に、2 M ボラン-硫化メチル錯塩のテトラヒドロフラン溶液 (2.5 ml) を氷冷下で滴下し、この混合物を45分間還流した。冷却後、メタノール (1 ml) を滴下し、混合物を1時間攪拌した。溶媒を除き、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンで粉砕して、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6 -カルボン酸メチル (385 mg) を固形物として得た。

mp:75-84°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.93(2H, quint, J=7Hz), 2.76(2H, t, J=7Hz), 3.33(2H, t, J=7Hz), 3.83(3H, s), 4.29(1H, br s), 6.39(1H, d, J=8Hz), 7.59-7.68(2H, m)

20

(2) 6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを製造例 2 7 - (5) と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.53(1H, t, J=6Hz), 1.90(2H, quint, J=7Hz), 2.73(2H, t, J=7Hz), 3.28(2H, t, J=7Hz), 4.49(2H, d, J=6Hz), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.90-7.00(2H, m)

(3) 6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (314 mg) のメタノール (4 ml) 中の溶液に、無水酢酸 (589 mg) を氷冷下で滴下し、この混合物を同温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。有機層を水と食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2, V/V) で精製して、1-アセチル-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (227 mg) を粉末として得た。

30

mp:95-106°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.70(1H, t-like), 1.96(2H, quint, J=7Hz), 2.24(3H, s), 2.75(2H, t, J=7Hz), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.67(2H, d, J=6Hz), 6.96-7.36(3H, m)

製造例 4 6

(1) 3-メトキシ-4-ニトロベンジルアルコール (1.0 g) と10%パラジウム炭素 (100 mg) のメタノール中の混合物を3気圧の水素雰囲気中2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮して、4-アミノ-3-メトキシベンジルアルコール (910 mg) を油状物として得た。

40

NMR(CDCl₃, δ): 3.77(2H, br s), 3.84(3H, s), 4.56(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.84(1H, s)

(2) 4-アミノ-3-メトキシベンジルアルコール (900 mg) のメタノール溶液に、無水酢酸 (1.8 g) を氷冷下に加え、この混合物を同温度で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、4-アセトアミド-3-メトキシベンジルアルコール (840 mg) を固形物として得た。

mp:104°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.69(1H, t, J=5Hz), 2.20(3H, s), 3.90(3H, s), 4.65(2H, d, J=5Hz), 6.88-6.97(2H, m), 7.74(1H, br s), 8.32(1H, d, J=8Hz)

50

製造例 4 7

下記の化合物を製造例 3 2 - (7) と同様にして得た。

(1) 6-ホルミル-3, 4-ジヒドロ-2 (1 H)-キノリン

mp:207°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(2H, t, J=7.5Hz), 3.07(2H, t, J=7.5Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.68-7.75(2H, m), 9.89(1H, s)

(2) 1-アセチル-6-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.01(2H, quint, J=7Hz), 2.29(3H, s), 2.82(2H, t, J=7Hz), 3.81(2H, t, J=7Hz), 7.46-7.60(1H, br peak), 7.65-7.74(2H, m), 9.93(1H, s)

(3) 4-アセトアミド-3-メトキシベンズアルデヒド

10

mp:145°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.25(3H, s), 3.97(3H, s), 7.41(1H, d, J=2Hz), 7.48(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.99(1H, br s), 8.59(1H, d, J=8Hz), 9.88(1H, s)

(4) 5-ホルミル-2-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン

mp:131-136°C

NMR(CDCl₃, δ): 7.40(1H, d, J=16Hz), 7.47(2H, d, J=6Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=16Hz), 8.19(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.65(2H, d, J=6Hz), 9.07(1H, d, J=2Hz), 10.12(1H, s)

(5) 5-ホルミル-2-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]ピリジン (5-ヒドロキシメチル-2-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]ピリジンから)

NMR(CDCl₃, δ): 7.29(1H, d, J=16Hz), 7.35(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=16Hz), 7.93(1H, ddd, J=2, 2, 8Hz), 8.18(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.58(1H, d, J=5Hz), 8.83(1H, d, J=2Hz), 9.06(1H, d, J=2Hz), 10.10(1H, s)

20

製造例 4 8

下記の化合物を製造例 1 と同様にして得た。

(1) (E)-3-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリル酸メチル

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.80(3H, s), 6.35(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.31-7.39(2H, m), 7.80(1H, br s)

(2) (E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリル酸メチル

30

NMR(CDCl₃, δ): 1.97(2H, quint, J=7Hz), 2.25(3H, s), 2.75(2H, t, J=7Hz), 3.79(2H, t, J=7Hz), 3.80(3H, s), 6.38(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.33(4H, m)

(3) 4-アセトアミド-3-メトキシ桂皮酸メチル

mp:137°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 3.80(3H, s), 3.93(3H, s), 6.36(1H, d, J=16Hz), 7.01(1H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.63(1H, d, J=16Hz), 7.83(1H, br s), 8.40(1H, d, J=8Hz)

(4) (E)-3-(3-キノリル)アクリル酸メチル (3-キノリンカルバルデヒドから)

mp:122°C

NMR(CDCl₃, δ): 3.87(3H, s), 6.68(1H, d, J=16Hz), 7.60(1H, t, J=8Hz), 7.78(1H, t, J=8Hz), 7.81-7.90(2H, m), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=2Hz), 9.10(1H, d, J=2Hz)

40

(5) (E)-3-[6-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル

mp:>143.2°C

NMR(CDCl₃, δ): 3.83(3H, s), 6.53(1H, d, J=16Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.40-7.47(3H, m), 7.64(1H, d, J=16Hz), 7.70(1H, d, J=16Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.63(2H, d, J=6Hz), 8.75(1H, d, J=2Hz)

(6) (E)-3-[6-[(E)-2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル (5-ホルミル-2-[(E)-2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジンから)

50

NMR(CDCI₃, δ): 3.83(3H, s), 6.52(1H, d, J=16Hz), 7.22(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.45(2H, d, J=8Hz), 7.65-7.77(4H, m), 7.84(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.64(1H, d, J=5Hz), 8.75(1H, d, J=2Hz)

(7) (E)-3-[6-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル

NMR(CDCI₃, δ): 3.82(3H, s), 6.51(1H, d, J=16Hz), 7.23(1H, d, J=16Hz), 7.32(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=16Hz), 7.61(1H, d, J=16Hz), 7.85(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.90(1H, ddd, J=2, 2, 8Hz), 8.54(1H, d, J=5Hz), 8.73(1H, d, J=2Hz), 8.81(1H, d, J=2Hz)

製造例 4 9

下記の化合物を製造例 3 と同様にして得た。

(1) (E)-3-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリル酸 10

mp: >250°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 6.40(1H, d, J=16Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.41-7.57(3H, m)

(2) (E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリル酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.85(2H, quint, J=7Hz), 2.17(3H, s), 2.73(2H, t, J=7Hz), 3.68(2H, t, J=7Hz), 6.46(1H, d, J=16Hz), 7.41-7.63(4H, m)

(3) 4-アセトアミド-3-メトキシ桂皮酸

mp: 221.5-230°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 3.89(3H, s), 6.52(1H, d, J=16Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, s-like), 7.53(1H, d, J=16Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 9.26(1H, s)

(4) (E)-3-(3-キノリル)アクリル酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 6.85(1H, d, J=16Hz), 7.66(1H, t, J=8Hz), 7.72-7.86(2H, m), 7.96-8.06(2H, m), 8.69(1H, d, J=2Hz), 9.23(1H, d, J=2Hz)

(5) (E)-3-[6-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

mp: >250°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 6.71(1H, d, J=16Hz), 7.56-7.77(6H, m), 8.20(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.59(2H, d, J=6Hz), 8.88(1H, d, J=2Hz)

(6) (E)-3-[6-[(E)-2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 6.70(1H, d, J=16Hz), 7.33(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.59-7.72(3H, m), 7.78(1H, d, J=2Hz), 7.83(2H, ddd, J=2, 8, 8Hz), 8.19(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.62(1H, d, J=5Hz), 8.88(1H, d, J=2Hz)

(7) (E)-3-[6-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

NMR(DMSO-d₆, δ): 6.69(1H, d, J=17Hz), 7.43(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.49(1H, d, J=16Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, d, J=16Hz), 7.78(1H, d, J=17Hz), 8.09-8.22(2H, m), 8.50(1H, d, J=5Hz), 8.85(1H, s-like)

実施例 4 3

(1) 8-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルキノリンを 2, 6-ジメチル-1-メタンシルホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンと 1-クロロメチル-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンの混合物と反応させて、2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリンを製造例 6 と同様にして得た。

mp: 123-125°C

NMR(CDCI₃, δ): 2.50(3H, s), 2.58(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.22(3H, s), 3.94(1H, d, J=17Hz), 4.19(1H, d, J=17Hz), 5.38(1H, d, J=10Hz), 5.42(1H, d, J=10Hz), 7.15(1H, br s), 7.19-

7.28(3H,m), 7.42(1H,t, J=8Hz), 7.61(1H,d, J=8Hz), 7.67-7.74(2H,m), 7.80-7.88(2H,m)

(2) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリンを製造例 11と同様にして得た。

mp:145-148°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(3H,s), 2.52(3H,s), 2.65(3H,s), 2.68(3H,s), 2.93(1H,d, J=17Hz), 3.15(1H,d, J=17Hz), 3.21(3H,s), 5.34(2H,s), 7.02(1H,d, J=8Hz), 7.10-7.18(2H,m), 7.22(1H,d, J=8Hz), 7.42(1H,t, J=8Hz), 7.61(1H,d, J=8Hz)

(3) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリンを3-[(4-ピリジル)カルバモイル]フェニルカルバミン酸フェニルと反応させて、2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[N'-[3-[(4-ピリジル)カルバモイル]フェニル]ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリンを実施例 19と同様にして得た。

10

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(3H,s), 2.53(3H,s), 2.64(3H,s), 2.68(3H,s), 3.23(3H,s), 3.93(2H,br s), 5.09(1H,br d, J=10Hz), 5.25(1H,d, J=10Hz), 6.66(1H,br s), 6.72(1H,br s), 6.98-7.08(3H,m), 7.15(1H,br s), 7.20(1H,br d, J=8Hz), 7.29(1H,br d, J=8Hz), 7.46-7.55(2H,m), 7.65(1H,d, J=8Hz), 7.90(2H,d, J=7.5Hz), 8.43(2H,d, J=7.5Hz), 8.51(1H,br s), 9.75(1H,br s)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.32(3H,s), 2.47(3H,s), 2.93(6H,br s), 3.27(3H,s), 3.80(2H,br s), 5.39(1H,br d, J=10Hz), 5.50(1H,br d, J=10Hz), 7.19-7.30(3H,m), 7.53(1H,br d, J=8Hz), 7.63(2H,br d, J=8Hz), 7.71(1H,br s), 7.78-7.89(2H,m), 7.91(1H,br s), 8.42-8.52(4H,m)

20

実施例 4 4

(1) 2-メチル-8-[2-メチル-3-ニトロベンジルオキシ]キノリンを製造例 6と同様にして得た。

mp:184-188°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.56(3H,s), 2.80(3H,s), 5.48(2H,s), 7.00(1H,d, J=8Hz), 7.28-7.44(4H,m), 7.74(1H,d, J=8Hz), 7.82(1H,d, J=8Hz), 8.04(1H,d, J=8Hz)

(2) 8-[3-アミノ-2-メチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 8と同様にして得た。

mp:223-227°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.23(3H,s), 2.79(3H,s), 3.66(2H,br s), 5.41(2H,s), 6.88(1H,br d, J=8Hz), 6.92-7.05(3H,m), 7.24-7.38(3H,m), 8.00(1H,d, J=8Hz)

30

(3) 2-メチル-8-[2-メチル-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ]キノリンを製造例 9と同様にして得た。

mp:283-285°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H,s), 2.65(3H,s), 4.48(2H,s), 5.30(2H,s), 7.20(1H,t, J=8Hz), 7.26-7.34(4H,m), 7.85-7.98(4H,m), 8.20(1H,d, J=8Hz), 9.85(1H,br s)

(4) 2-メチル-8-[2-メチル-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリンを製造例 10と同様にして得た。

mp:158-161°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.47(3H,s), 2.80(3H,s), 3.26(3H,s), 3.92(1H,d, J=17Hz), 4.19(1H,d, J=17Hz), 5.46(2H,s), 7.06(1H,br d, J=8Hz), 7.23-7.42(5H,m), 7.65-7.75(3H,m), 7.81-7.89(2H,m), 8.03(1H,d, J=8Hz)

40

(5) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2-メチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例 11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.29(3H,s), 2.80(3H,s), 2.90(1H,d, J=17Hz), 3.13(1H,d, J=17Hz), 3.24(3H,s), 5.40(2H,s), 7.01(1H,br d, J=8Hz), 7.09(1H,br d, J=8Hz), 7.21-7.43(4H,m), 7.60(1H,br d, J=8Hz), 8.03(1H,d, J=8Hz)

実施例 4 5

(1) 8-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルキノリンを1-メタンスルホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]-2, 4, 6-トリメチ

50

ルベンゼンと1-クロロメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]-2,4,6-トリメチルベンゼンの混合物と反応させて、2,4-ジメチル-8-[3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]-2,4,6-トリメチルベンジルオキシ]キノリンを製造例6と同様にして得た。

mp:204-206°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 2.51(3H, s), 2.64(3H, s), 2.68(3H, s), 3.18(3H, s), 3.98(2H, s), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.39(1H, d, J=10Hz), 7.10(1H, s), 7.15(1H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.68-7.74(2H, m), 7.81-7.89(2H, m)

(2) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2,4,6-トリメチルベンジルオキシ]-2,4-ジメチルキノリンを製造例11と同様にして得た。

10

NMR(CDCl₃, δ): 2.18(3H, s), 2.29(3H, s), 2.49(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 2.95(2H, s), 3.16(3H, s), 5.31(2H, s), 7.02(1H, s), 7.13(1H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz)

実施例46

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンをメタンスルホン酸2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルと塩化2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルの混合物と反応させて、8-[2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例6と同様にして得た。

mp:192-196°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.68(3H, s), 3.91(3H, s), 4.08(3H, s), 5.40(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.31(2H, m), 7.37-7.46(2H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

20

(2) 8-[2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(2.28g)、塩化第二鉄(68mg)、炭素(68mg)とメタノール(34ml)の混合物に、ヒドラジン-水和物(1.25ml)を60°Cで加え、この混合物を4時間還流した。塩化第二鉄(68mg)、炭素(68mg)、ヒドラジン-水和物(1.25ml)とメタノール(10ml)をさらにを加え、この混合物を一夜還流した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解し、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、メタノールで再結晶して、8-[3-アミノ-2,6-ジメトキシベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(1.33g)を淡褐色結晶として得た。

30

mp:208-210°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.27(3H, s), 2.37(3H, s), 2.72(3H, s), 3.57(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.31(2H, m), 7.36-7.42(2H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

(3) 8-[2,6-ジメトキシ-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例9と同様にして得た。

mp:229-231°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.79(3H, s), 3.94(3H, s), 4.55(2H, s), 5.36(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.30(2H, m), 7.32-7.42(2H, m), 7.71-7.79(2H, m), 7.86-7.92(2H, m), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, br s), 8.19(1H, br d, J=8Hz)

40

(4) 8-[2,6-ジメトキシ-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例10と同様にして得た。

mp:184-185°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.29(3H, s), 3.90(3H, s), 4.01(3H, s), 4.22(1H, d, J=17Hz), 4.32(1H, d, J=17Hz), 5.44(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.24-7.44(5H, m), 7.69-7.75(2H, m), 7.81-7.89(2H, m), 8.00(1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2,6-ジメトキシベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを製造例11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 3.10(1H, d, J=17Hz), 3.22(1H, d, J=17Hz), 3.30(3H, s), 3.85(6H, s), 5.33(1H, d, J=10Hz), 5.44(1H, d, J=10Hz), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.

50

45(4H,m), 8.00(1H,d, J=8Hz)

実施例 4 7

(1) 8-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルキノリンを、2, 6-ジメチル-1-メタン
スルホニルオキシメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベ
ンゼンと1-クロロメチル-2, 6-ジメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドア
セチル) アミノ] ベンゼンの混合物と反応させて、2, 4-ジメチル-8-[2, 6-
ジメチル-3-[N-エチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンジルオキシ]
キノリンを製造例 6 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.15(3H, t, J=7.5), 2.50(3H, s), 2.58(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.28(
1H, m), 3.90(1H, d, J=17Hz), 4.05-4.19(2H, m), 5.40(2H, s), 7.14(1H, br s), 7.20(2H, s), 7.25
(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=8Hz), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.67-7.73(2H, m), 7.80-7.88(2H, m) 10

(2) 8-[3-(N-グリシル-N-エチルアミノ)-2, 6-ジメチルベンジルオ
キシ]-2, 4-ジメチルキノリンを製造例 1 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.15(3H, t, J=7.5Hz), 2.32(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 2.8
9(1H, d, J=17Hz), 3.11(1H, d, J=17Hz), 3.25(1H, m), 4.14(1H, m), 5.35(2H, s), 6.99(1H, d, J=8H
z), 7.10-7.17(2H, m), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=8Hz), 7.61(1H, d, J=8Hz)

実施例 4 8

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチルキノキサリンを2, 6-ジメチル-1-メタンスル
ホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) アミノ] ベンゼ
ンと1-クロロメチル-2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセ
チル) アミノ] ベンゼンの混合物と反応させて、8-[2, 6-ジメチル-3-[N-(
フタルイミドアセチル) N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン
を製造例 6 と同様にして得た。

mp: 124-127°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.50(3H, s), 2.54(3H, s), 2.76(3H, s), 3.22(3H, s), 3.96(1H, d, J=17Hz), 4.20
(1H, d, J=17Hz), 5.37(1H, d, J=10Hz), 7.20-7.35(3H, m), 7.61-7.77(4H, m), 7.81-7.89(2H, m),
8.74(1H, s)

(2) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジメチルベンジルオキ
シ]-2-メチルキノキサリンを製造例 1 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(3H, s), 2.51(3H, s), 2.78(3H, s), 2.68(3H, s), 2.93(1H, d, J=17Hz), 3.16
(1H, d, J=17Hz), 3.22(3H, s), 5.34(2H, s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d,
J=8Hz), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.74(1H, s) 30

実施例 4 9

下記の化合物を実施例 9 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)
シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.65(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.26(3H, s), 3.66(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93(1
H, dd, J=17, 5Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.32(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d,
J=15Hz), 6.72(1H, br s), 7.14(1H, s), 7.22-7.32(2H, m), 7.39-7.66(6H, m), 7.74(2H, d, J=8H
z) 40

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.95(3H, s), 2.99(3H, s), 3.07(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.89(1H, d, J=1
7Hz), 4.20(1H, d, J=17Hz), 5.58(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.68(1H, d, J=15Hz), 7.3
5(1H, d, J=15Hz), 7.40-7.62(5H, m), 7.67-7.76(3H, m), 7.79-7.90(2H, m)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)
シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2, 3-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.43(3H, s), 2.66(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=17,
4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.63(2H, s), 6.27(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.69(
1H, br s), 7.17-7.32(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.45-7.62(4H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.81(1
H, br s) 50

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.63(3H, br s), 3.00(3H, s), 3.10(3H, br s), 3.29(3H, s), 3.89(1H, d, J=17Hz), 4.22(1H, d, J=17Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 6.69(1H, d, J=15Hz), 7.34-7.61(7H, m), 7.67-7.89(3H, m), 8.63(1H, br s)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2, 3-ジメチル-4-エトキシキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.52(3H, t, J=7.5Hz), 2.35(3H, s), 2.65(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.66(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.09(2H, q, J=7.5Hz), 5.62(2H, s), 6.28(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, br t, J=5Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.45-7.62(4H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz) 10

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.61(3H, t, J=7.5Hz), 2.41-2.51(3H, overlapped with H₂O), 2.98(3H, s), 3.01(3H, s), 3.28(3H, s), 3.86(1H, d, J=17Hz), 4.26(1H, d, J=17Hz), 4.42(2H, q, J=7.5Hz), 5.54(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 6.68(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, d, J=15Hz), 7.48-7.62(5H, m), 7.73-7.90(4H, m)

(4) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-エトキシカルボニル-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.35(3H, s), 2.52(3H, s), 2.77(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17 and 5Hz), 3.86(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.00(2H, q, J=7.5Hz), 5.34(2H, s), 6.20(1H, br q, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=17Hz), 6.71(1H, br t, J=5Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.48-7.62(4H, m), 7.70-7.80(3H, m), 8.31(1H, d, J=8Hz), 20

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.51(3H, t, J=7.5Hz), 2.32(3H, s), 2.49(3H, s), 2.97(3H, s), 3.17(3H, s), 3.27(3H, s), 3.81(2H, s), 4.60(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(1H, d, J=9Hz), 5.51(1H, d, J=9Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.24(2H, s), 7.46(1H, d, J=15Hz), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.80(2H, d, J=8Hz), 7.92(1H, t, J=8Hz), 8.20(1H, s), 8.42(1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-エチル-2-メチルキノリン 30

NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.67(3H, s), 2.98(3H, d, J=7.5Hz), 3.06(2H, q, J=7.5Hz), 3.25(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.33(2H, s), 6.25(1H, br q, J=7.5Hz), 6.51(1H, d, J=17Hz), 6.72(1H, t, J=5Hz), 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.18(2H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.55(1H, d, J=17Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.50(3H, t, J=7.5Hz), 2.30(3H, s), 2.48(3H, s), 2.98(3H, s), 3.05(3H, br d), 3.28(3H, s), 3.34(2H, q, J=7.5Hz), 3.80(1H, d, J=15Hz), 3.86(1H, d, J=15Hz), 5.39(1H, d, J=9Hz), 5.50(1H, d, J=9Hz), 6.63(1H, d, J=17Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.45(1H, d, J=17Hz), 7.53-7.59(2H, d, J=9Hz), 7.61-7.76(2H, m), 7.81(2H, d, J=9Hz), 7.84-7.95(2H, m) 40

(6) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ヒドロキシメチル-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.32(3H, s), 2.50(3H, s), 2.66(3H, s), 2.96(3H, s), 3.24(3H, s), 3.65(1H, d, J=17Hz), 3.92(1H, d, J=17Hz), 5.10(1H, d, J=9Hz), 5.16(1H, d, J=9Hz), 5.31(2H, s), 6.56(1H, d, J=16Hz), 7.13(1H, d, J=7.5Hz), 7.20(1H, d, J=7.5Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.39-7.58(6H, m), 7.64(2H, d, J=9Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.20(3H, s), 2.50(3H, s), 2.97(3H, s), 3.04(3H, s), 3.28(3H, s), 3.74(50

1H, d, J=17Hz), 3.91(1H, d, J=17Hz), 5.34(2H, s), 5.37(1H, d, J=9Hz), 5.51(1H, d, J=9Hz), 6.66(1H, d, J=15Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.48(1H, d, J=15Hz), 7.52-7.62(2H, m), 7.67-7.93(2H, m), 8.15(1H, s)

(7) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-メトキシメチル-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.35(3H, s), 2.52(3H, s), 2.70(3H, s), 2.98(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.51(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.87(2H, s), 5.34(2H, s), 6.24(1H, br q, J=5Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.73(1H, m), 7.05(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.29(1H, m), 7.38(1H, s), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.49-7.60(4H, m), 7.74(2H, d, J=9Hz)

10

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.30(3H, s), 2.49(3H, s), 2.96(3H, s), 3.08(3H, s), 3.28(3H, s), 3.66(3H, s), 3.80(1H, d, J=17Hz), 3.86(1H, d, J=17Hz), 5.13(2H, s), 5.49(1H, d, J=9Hz), 5.50(1H, d, J=9Hz), 6.62(1H, d, J=15Hz), 7.24(2H, s), 7.44(1H, d, J=15Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.66-7.74(2H, m), 7.80(2H, d, J=9Hz), 7.90(1H, d, J=9Hz), 7.99(1H, s)

(8) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-フェニルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.39(3H, s), 2.55(3H, s), 2.74(3H, s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.88(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.37(2H, s), 6.25(1H, br q, J=5Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.73(1H, br t, J=5Hz), 7.07(1H, d, J=7.5Hz), 7.16(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.38(1H, t, J=7.5Hz), 7.44-7.60(8H, m), 7.74(2H, d, J=9Hz)

20

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.32(3H, s), 2.50(3H, s), 2.96(3H, s), 3.12(3H, s), 3.29(3H, s), 3.80(1H, d, J=17Hz), 3.87(1H, d, J=17Hz), 5.42(1H, d, J=9Hz), 5.55(1H, d, J=9Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz), 7.33(1H, s), 7.40-7.88(15H, m)

(9) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.34(3H, s), 2.51(3H, s), 2.77(3H, s), 3.02(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.88(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35(2H, s), 6.17(1H, br d, J=5Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, br t, J=5Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.51-7.61(3H, m), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.72-7.79(3H, m), 8.75(1H, s)

30

(10) 8-[3-[N-[(E) -3-[6-アセチルアミノピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.22(3H, s), 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 2.77(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35(2H, s), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, br t, J=5Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=15Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, br s), 7.21(1H, br d, J=8Hz), 8.36(1H, br s), 8.74(1H, s)

40

実施例 50

下記の化合物を実施例 1 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E) -3-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 2.72(3H, s), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.94(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.66(2H, m), 6.39(1H, d, J=16Hz), 6.60(1H, t-like), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.54(9H, m), 7.71(1H, br s), 8.02(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 2.92(3H, s), 3.15(3H, s), 3.58

50

(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.56-5.70(2H, m), 6.55(1H, d, J=16Hz), 6.87(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d, J=16Hz), 7.31-7.42(2H, m), 7.75-8.00(6H, m), 8.21(1H, t-like), 8.96(1H, brpeak), 10.26(1Hs)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.97(2H, quint, J=7Hz), 2.24(3H, s), 2.68-2.77(5H, m), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.78(2H, t, J=7Hz), 3.94(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.59-5.70(2H, m), 6.42(1H, d, J=16Hz), 6.60(1H, t-like), 7.21-7.36(6H, m), 7.36-7.56(6H, m), 8.03(8H, d)

その塩酸塩

10

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.86(2H, quint, J=7Hz), 2.19(3H, s), 2.72(2H, t, J=7Hz), 2.91(3H, s), 3.15(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.67(2H, t, J=7Hz), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.57-5.77(2H, m), 6.73(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.43(2H, m), 7.50-7.61(1H, brpeak), 7.77-8.00(7H, m), 8.27(1H, t, J=6Hz), 8.90-9.03(1H, m)

(3) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メトキシシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.84-4.00(4H, m), 5.60-5.71(2H, m), 6.40(1H, d, J=16Hz), 6.60(1H, brpeak), 6.98(1H, s-like), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.34(3H, m), 7.34-7.55(4H, m), 7.81(1H, br s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

20

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.09(3H, s), 2.89(3H, s), 3.15(3H, s), 3.86(3H, s), 5.56-5.69(2H, m), 6.75(1H, d, J=16Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, s-like), 7.32(1H, d, J=16Hz), 7.72-7.96(6H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, t-like), 8.93(1H, brpeak), 9.23(1H, s-like)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(3-メチル-4-ニトロシンナモイルグリシル) アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.59(3H, s), 2.72(3H, s), 3.25(3H, s), 3.68(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.94(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.70(2H, m), 6.58(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, t-like), 7.22-7.33(3H, m), 7.35-7.51(5H, m), 7.55(1H, d, J=16Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-(3-キノリル) アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

30

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.28(3H, s), 3.72(1H, dd, J=5, 16Hz), 3.96(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.59-5.71(2H, m), 6.66-6.80(2H, m), 7.21-7.36(3H, m), 7.36-7.61(4H, m), 7.67-7.86(3H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, s-like), 9.07(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.91(3H, s), 3.17(3H, s), 3.62(1H, dd, J=5, 17Hz), 3.92(1H, dd, J=5, 17Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 7.13(1H, d, J=16Hz), 7.63(1H, d, J=16Hz), 7.69-8.01(8H, m), 8.07-8.17(2H, m), 8.45(1H, t, J=6Hz), 8.74(1H, s-like), 8.90-9.02(1H, m), 9.24(1H, s-like)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(4-ピリジル) ビニル] ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

40

NMR(CDCl₃, δ): 2.74(3H, s), 3.28(3H, s), 3.68(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.95(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.61-5.71(2H, m), 6.58(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, t-like), 7.23-7.66(12H, m), 7.82(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.62(2H, d, J=6Hz), 8.73(1H, d, J=2Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.90(3H, s), 3.15(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.60(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.58-5.70(2H, m), 7.01(1H, d, J=16Hz), 7.48(1H, d, J=16Hz), 7.68-7.98(8H, m), 8.05(1H, d, J=16Hz), 8.12(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.31(2H, d, J=6Hz), 8.44(1H, t-like), 8.55-8.93(3H, m), 8.69(1H, brpeak)

(7) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(2-オキソピロリジ

50

ン-1-イル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン
 NMR(CDCl₃, δ): 2.11-2.25(2H, m), 2.38(3H, s), 2.54(3H, s), 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 2.74(3H, s), 3.27(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.82-3.94(3H, m), 5.38(2H, s), 6.42(1H, d, J=15Hz), 6.67(1H, br s), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.32(2H, m), 7.40-7.59(5H, m), 7.67(2H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.12-2.26(2H, m), 2.32(3H, s), 2.50(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.19(3H, br s), 3.30(3H, s), 3.80-3.93(4H, m), 5.42(1H, br d, J=10Hz), 5.51(1H, br d, J=10Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.59-7.68(3H, m), 7.77-7.94(3H, m), 8.90(1H, br d, J=8Hz)

10

(8) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.22(3H, br s), 2.29(3H, s), 2.54(3H, s), 2.74(3H, s), 3.27(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=15Hz), 6.67(1H, br s), 7.02(1H, br s), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, br d, J=8Hz), 7.23-7.55(7H, m), 7.93(1H, br d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.24-2.38(9H, overlapped with H₂O), 2.50(3H, s), 3.13(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.78(1H, br d, J=17Hz), 3.87(1H, br d, J=17Hz), 5.41(1H, d, J=10Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 6.45(1H, d, J=15Hz), 7.19-7.30(4H, m), 7.39(1H, d, J=15Hz), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.76-7.93(3H, m), 7.93(1H, br d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz)

20

(9) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メトキシシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.38(3H, s), 2.53(3H, s), 2.72(3H, s), 3.25(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82-3.93(4H, m), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=15Hz), 6.65(1H, br s), 6.98(1H, br s), 7.04-7.20(3H, m), 7.22-7.32(2H, m), 7.40-7.54(3H, m), 7.81(1H, br s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.38(1H, br d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.21(3H, s), 2.26-2.45(3H, overlapped with H₂O), 2.50(3H, s), 3.18(3H, br s), 3.29(3H, s), 3.82(2H, br s), 3.95(3H, s), 5.38-5.55(2H, m), 6.49(1H, br d, J=15Hz), 7.00-7.10(2H, m), 7.20-7.32(2H, m), 7.46(1H, br d, J=15Hz), 7.64(1H, br s), 7.75-7.97(3H, m), 8.29(1H, d, J=8Hz), 8.90(1H, br s)

30

(10) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メトキシシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 2.35(3H, s), 2.50(3H, s), 2.64(3H, s), 2.66(3H, s), 3.24(3H, s), 3.60(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82-3.92(4H, m), 5.33(2H, s), 6.39(1H, d, J=15Hz), 6.64(1H, br t, J=5Hz), 6.98(1H, br s), 7.03-7.26(5H, m), 7.40-7.52(2H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, br s), 8.36(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.21(3H, s), 2.33(3H, s), 2.49(3H, s), 2.95(3H, s), 3.12(3H, s), 3.29(3H, s), 3.82(2H, br s), 3.93(3H, s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 7.01-7.08(2H, m), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=15Hz), 7.61(1H, br d, J=8Hz), 7.70(1H, br s), 7.78-7.92(2H, m), 8.28(1H, d, J=8Hz)

40

(11) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(ジメチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.37(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 2.99(3H, br s), 3.11(3H, br s), 3.26(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.33(2H, s), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, br s), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.28(3H, m), 7.37-7.64(7H, m)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.24(3H, s), 2.50(3H, s), 2.94(3H, s), 3.06(6H, br s), 3.14(3H, s), 3.

50

30(3H,s), 3.84(2H, br s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 6.61(1H, d, J=15Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.40(2H, br d, J=8Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.61(1H, br d, J=8Hz), 7.70(1H, br s), 7.78-7.90(2H, m)

(12) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.11-2.23(2H, m), 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.59-2.70(8H, m), 3.26(3H, s), 3.61(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.83-3.93(3H, m), 5.35(2H, s), 6.42(1H, d, J=15Hz), 6.65(1H, br s), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.22-7.28(1H, overlapped with CDCl₃), 7.41-7.57(4H, m), 7.60-7.67(3H, m)

10

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.13-2.26(2H, m), 2.32(3H, s), 2.49(3H, s), 2.63(2H, d, J=7.5Hz), 2.95(3H, s), 3.11(3H, s), 3.29(3H, s), 3.81(2H, s), 3.89(2H, d, J=7.5Hz), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 7.20(1H, br d, J=8Hz), 7.26(1H, br d, J=8Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.59-7.66(3H, m), 7.70(1H, br s), 7.79-7.90(2H, m)

(13) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(プロピオンアミド)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 2.31-2.42(5H, m), 2.51(3H, s), 2.66(6H, s), 3.24(3H, s), 3.61(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.32(2H, s), 6.39(1H, d, J=15Hz), 6.64(1H, br t, J=5Hz), 7.05(1H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.40-7.56(7H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz)

20

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 2.31(3H, s), 2.40-2.50(5H, m), 2.93(3H, s), 3.05(3H, br s), 3.27(3H, s), 3.85(2H, br s), 5.40(1H, br d, J=10Hz), 5.48(1H, br d, J=10Hz), 6.42(1H, br d, J=15Hz), 7.18-7.39(3H, m), 7.58-7.65(3H, m), 7.69(1H, br s), 7.76-7.89(2H, m)

(14) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(6H, s), 3.01(3H, d, J=5Hz), 3.26(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 17Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 17Hz), 5.35(2H, s), 6.21(1H, q-like), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.22-7.29(1H, m), 7.46(1H, t, J=8 Hz), 7.50-7.65(4H, m), 7.75(2H, d, J=8Hz)

30

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.47(3H, s), 2.79(3H, d, J=4Hz), 2.90(6H, s), 3.12(3H, s), 3.57(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.63-3.85(1H, m), 5.41-5.55(2H, m), 6.90(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.44(3H, m), 7.63(2H, d, J=8Hz), 7.82-8.00(6H, m), 8.28(1H, t-like), 8.50(1H, q-like)

(15) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.22(3H, s), 2.26(3H, s), 2.35(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 3.25(3H, s), 3.61(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.40(1H, d, J=16Hz), 6.64(1H, br peak), 6.99(1H, br peak), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.19(2H, m), 7.22-7.28(1H, m), 7.28-7.40(2H, m), 7.40-7.54(2H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, br d, J=8Hz)

40

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.07(3H, s), 2.21(3H, s), 2.29(3H, s), 2.46(3H, s), 2.90(6H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.70(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.43-5.55(2H, m), 6.73(1H, d, J=16Hz), 7.22-7.42(5H, m), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.86-8.00(4H, m), 8.18(1H, t, J=6Hz), 9.36(1H, s)

(16) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.96(2H, quint, J=7Hz), 2.25(3H, s), 2.36(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 2.74(2H, t, J=7Hz), 3.25(3H, s), 3.61(1H, dd, J=4, 8Hz), 3.77(2H, t, J=7Hz), 3.88(

50

1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34(2H, s), 6.42(1H, d, J=16Hz), 6.65(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.21-7.35(4H, m), 7.41-7.56(2H, m), 7.63(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.84(2H, quint), 2.16(3H, s), 2.25(3H, s), 2.45(3H, s), 2.70(2H, t, J=7Hz), 2.87(6H, s), 3.53(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.61-3.73(3H, m), 5.41-5.53(2H, m), 6.73(1H, d, J=16Hz), 7.23-7.38(5H, m), 7.46-7.59(1H, br peak), 7.84-7.98(4H, m), 8.16(1H, t, J=6Hz)

(17) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(エチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.26(3H, s), 3.50(2H, quint, J=7.5Hz), 3.62(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34(2H, s), 6.09(1H, t-like), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.18(2H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.50-7.64(4H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz)

10

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.11(3H, t, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 2.46(3H, s), 2.88(6H, s), 3.12(3H, s), 3.28(2H, quint, J=7.5Hz), 3.56(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.73(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.43-5.55(2H, m), 6.90(1H, d, J=16Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.44(2H, m), 7.63(2H, d, J=8Hz), 7.82-8.00(6H, m), 8.28(1H, t-like), 8.52(1H, t-like)

(18) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(イソニコチンアミド)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.26(3H, s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 2.66(3H, s), 3.19(3H, s), 3.59(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.80(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.30(2H, s), 6.40(1H, d, J=16Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, s), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.40-7.53(4H, m), 7.59-7.60(3H, m), 7.75(2H, d, J=5Hz), 8.67-8.75(3H, m)

20

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.28(3H, s), 2.45(3H, s), 2.88(6H, s), 3.11(3H, s), 3.55(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.42-5.55(2H, m), 6.75(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.43(3H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.81-7.99(6H, m), 7.99-8.06(2H, m), 8.21(1H, t-like), 8.87(2H, d, J=5Hz), 10.82(1H, s)

(19) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[(E) -3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリン

30

NMR(CDCl₃, δ): 1.46(3H, t, J=7.5Hz), 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.27(3H, s), 3.62(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 5.35(2H, s), 6.62(1H, d, J=15Hz), 6.79(1H, br t, J=5Hz), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.22-7.28(2H, m), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.54-7.66(3H, m), 7.91(1H, dd, J=8, 3Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.84(1H, br s)

(20) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.66(3H, s), 2.69(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.33(2H, s), 6.45(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.40-7.56(2H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.07(1H, s), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.34(1H, d, J=2Hz)

40

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.11(3H, s), 2.28(3H, s), 2.46(3H, s), 2.89(6H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, d, J=4, 16Hz), 3.71(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.42-5.5(2H, m), 6.81(1H, d, J=16Hz), 7.29-7.42(3H, m), 7.86-8.04(5H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, t-like), 8.48(1H, d-like)

(21) 8-[3-[N-[(E) -3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.33(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 3.25(3H, s), 3.61(1H, dd,

50

J=4, 18Hz), 3.86(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.66(2H, br s), 5.33(2H, s), 6.29(1H, d, J=16Hz), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.59(1H, t-like), 7.05(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.19(2H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.56-7.65(2H, m), 8.17(1H, d, J=2Hz)

(22) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.36(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.25(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.73(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.20-7.32(1H, m), 7.32-7.50(6H, m), 7.53-7.65(2H, m), 7.82(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.61(1H, d, J=6Hz), 8.73(1H, d, J=2Hz)

10

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.45(3H, s), 2.89(6H, s), 3.11(3H, s), 3.56(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.75(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.44-5.55(2H, m), 7.02(1H, d, J=16Hz), 7.29-7.41(2H, m), 7.45(1H, d, J=16Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.86-8.14(8H, m), 8.25-8.40(3H, m), 8.85-8.93(3H, m)

(23) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.55(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, t-like), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.28(4H, m), 7.37-7.75(8H, m), 7.80(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.65(1H, d, J=5Hz), 8.73(1H, d, J=2Hz)

20

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.28(3H, s), 2.46(3H, s), 2.91(6H, s), 3.12(3H, s), 3.57(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.75(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.44-5.55(2H, m), 7.02(1H, d, J=16Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=16Hz), 7.71(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz), 7.89-8.06(6H, m), 8.12-8.21(2H, m), 8.26-8.40(2H, m), 8.77(1H, d, J=5Hz), 8.49(1H, s-like)

(24) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.37(3H, s), 2.54(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.55(1H, d, J=16Hz), 6.73(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.27(4H, m), 7.31(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.52-7.71(3H, m), 7.80(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.89(1H, ddd, J=2, 2, 8Hz), 8.53(1H, d, J=5Hz), 8.70(1H, d, J=2Hz), 8.80(1H, d, J=2Hz)

30

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.46(3H, s), 2.89(6H, s), 3.12(3H, s), 3.55(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.74(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.43-5.56(2H, m), 6.99(1H, d, J=16Hz), 7.29-7.50(3H, m), 7.64-7.76(2H, m), 7.82-8.00(6H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, t-like), 8.20(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.76(1H, d, J=5Hz), 8.83(1H, s-like), 9.13(1H, s-like)

(25) 2-メチル-8-[2-メチル-3-[N-メチル-N-[4-メチルカルバモイル]シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

40

NMR(CDC1₃, δ): 2.32(3H, s), 2.79(3H, s), 3.02(3H, d, J=5Hz), 3.28(3H, s), 3.67(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.88(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.38(1H, d, J=10Hz), 5.46(1H, d, J=10Hz), 6.18(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, br s), 7.06(1H, dd, J=8, 3Hz), 7.12(1H, br d, J=8Hz), 7.24-7.43(4H, m), 7.50-7.66(4H, m), 7.75(2H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz)

(26) 2, 4-ジメチル-8-[3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]-2, 4, 6-トリメチルベンジルオキシ]キノリン

mp: 213-215°C

NMR(CDC1₃, δ): 2.20(3H, s), 2.32(3H, s), 2.48(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 3.02(3H, d, J

50

=5Hz), 3.21(3H, s), 3.57-3.78(2H, m), 5.30(2H, s), 6.22(1H, br d, J=5Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.72(2H, br t, J=5Hz), 7.05(1H, s), 7.15(1H, s), 7.21-7.28(1H, overlapped with H₂O), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.50-7.65(4H, m), 7.75(2H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.28(3H, s), 2.30(3H, br s), 2.43(3H, s), 2.93(3H, s), 2.99(3H, s), 3.08(3H, br s), 3.22(3H, s), 3.70(1H, br d, J=17Hz), 3.88(1H, br d, J=17Hz), 5.38(1H, br d, J=10Hz), 5.45(1H, d, J=10Hz), 6.63(1H, br d, J=15Hz), 7.11(1H, s), 7.40-7.52(3H, m), 7.60(1H, br d, J=8Hz), 7.69-7.89(5H, m)

(27) 8-[2, 6-ジメトキシ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

10

NMR(CDCl₃, δ): 2.26(3H, s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.32(3H, s), 3.82-3.92(7H, m), 3.98(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.31(1H, d, J=10Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 6.28(1H, br d, J=5Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, br t, J=5Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.59(7H, m), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 3.00(3H, s), 3.12(3H, s), 3.37(3H, s), 3.79(3H, s), 3.84(3H, s), 3.96(1H, d, J=17Hz), 4.18(1H, d, J=17Hz), 5.33(1H, d, J=10Hz), 5.54(1H, d, J=10Hz), 6.63(1H, d, J=15Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.39(2H, d, J=8Hz), 7.48-7.91(8H, m), 8.83(1H, d, J=8Hz)

(28) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-エチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

20

NMR(CDCl₃, δ): 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.35(3H, s), 2.54(3H, s), 2.66(6H, s), 3.01(3H, d, J=5Hz), 3.29(1H, m), 3.60(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86(1H, dd, J=17, 5Hz), 4.19(1H, m), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.38(1H, d, J=10Hz), 6.20(1H, br d, J=5Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.76(1H, br t, J=5Hz), 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.22-7.30(1H, overlapped with H₂O), 7.46(1H, t, 8Hz), 7.50-7.65(4H, m), 7.75(2H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.32(3H, s), 2.48(3H, s), 2.95(3H, s), 2.99(3H, s), 3.07(3H, s), 3.43(1H, m), 3.80(2H, br s), 4.09(1H, m), 5.40(1H, d, J=10Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.17-7.28(2H, m), 7.40-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.71-7.90(6H, m)

30

(29) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[3-[4-[2-ピリジルメチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(3H, s), 2.48-2.57(5H, m), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.5Hz), 3.45(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.72(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.75(2H, d, J=5Hz), 5.33(2H, s), 6.43(1H, t-like), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.34(7H, m), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.50(1H, t-like), 7.59-7.71(2H, m), 7.77(2H, d, J=8Hz), 8.55(1H, d, J=5Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.23(3H, s), 2.38-2.52(3H, m), 2.78-2.94(8H, m), 3.09(3H, s), 3.40(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.58(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.75(2H, d, J=6Hz), 5.42-5.53(2H, m), 7.26-7.37(4H, m), 7.71-7.99(8H, m), 8.06(1H, t-like), 8.29-8.37(1H, m), 8.76(1H, d, J=5Hz), 9.35(1H, t-like)

40

(30) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.11-2.23(2H, m), 2.34(3H, s), 2.50(3H, s), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 2.77(3H, s), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.81-3.91(3H, m), 5.35(2H, s), 6.42(1H, d, J=15Hz), 6.64(1H, br s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.48-7.57(3H, m), 7.62-7.70(3H, m), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.74(1H, s)

(31) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(プロピオンアミド

50

）シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.24(3H, t, J=7.5Hz), 2.34(3H, s), 2.39(2H, q, J=7.5Hz), 2.77(3H, s), 3.27(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.32(2H, s), 6.40(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, br t, J=5Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.33(2H, m), 7.42-7.57(5H, m), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.73(1H, br s)

(32) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(ジメチルカルバモイル)シンナモイルグリシル] N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.31(3H, s), 2.50(3H, s), 2.73(3H, s), 2.98(3H, br s), 3.11(3H, br s), 3.26(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34(2H, s), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, t-like), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.48-7.60(3H, m), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.73(1H, s)

10

(33) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[4-(エチルカルバモイル)シンナモイルグリシル] - N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.34(3H, s), 2.51(3H, s), 2.76(3H, s), 3.27(3H, s), 3.45-3.56(2H, m), 3.63(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.88(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.35(2H, s), 6.09(1H, br t, J=7Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, br t, J=5Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.51-7.61(3H, m), 7.66(1H, t, J=8Hz), 7.72-7.79(3H, m), 8.74(1H, br s)

(34) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル] - N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2-メチルキノキサリン

20

NMR(CDCl₃, δ): 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.33(3H, s), 2.51(3H, s), 2.77(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 5.35(2H, s), 6.63(1H, d, J=15Hz), 6.78(1H, br t, J=5Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, dd, J=8, 3Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.74(1H, br s), 8.85(1H, d, J=3Hz)

(35) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル] - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジメチルベンジルオキシ] - 2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.33(3H, s), 2.50(3H, s), 2.85(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.85(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.69(2H, s), 5.33(2H, s), 6.30(1H, d, J=16Hz), 6.49(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, t-like), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=16Hz), 7.57-7.71(2H, m), 7.75(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s-like), 8.74(1H, s-like)

30

実施例 5 1

8-[3-[N-(4-アミノ-3-メチルシンナモイルグリシル) - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリンを、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(3-メチル-4-ニトロシンナモイルグリシル)アミノ] ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリンから製造例 15-(1)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.16(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.61(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.82(2H, br s), 3.93(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.70(2H, m), 6.27(1H, d, J=16Hz), 6.48(1H, t-like), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.17-7.35(5H, m), 7.35-7.51(4H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz)

40

実施例 5 2

8-[3-[N-(4-アミノ-3-メチルシンナモイルグリシル) - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (200 mg) とトリエチルアミン (35.9 mg) のジクロロメタン溶液に、塩化イソブチリル (41.6 mg) を窒素雰囲気中 0℃で滴下し、この混合物を同温度で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をメタノール (3 ml) に溶解した。この溶液に飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 ml) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 15:1, V/V) で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(4-イソブチルアミド

50

－ 3－メチルシンナモイルグリシル) アミノ] ベンジルオキシ] － 2－メチルキノリン (195 mg) を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.28(6H, d, J=7.5Hz), 2.25(3H, s), 2.56(1H, m), 2.72(3H, s), 3.26(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 6.41(1H, d, J=16Hz), 6.58(1H, t-like), 7.02(1H, br s), 7.23-7.55(9H, m), 7.95-8.07(2H, m)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.10(6H, d, J=7Hz), 2.21(3H, s), 2.69(1H, m), 2.89(3H, s), 3.15(3H, s), 3.58(1H, dd, J=4.16Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.57-5.69(2H, m), 6.72(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.52(4H, m), 7.77-7.99(6H, m), 8.26(1H, t, J=6Hz), 8.95(1H, br s), 9.27(1H, s)

実施例 5 3

下記の化合物を実施例 5 2 と同様にして得た。

(1) 8－[2, 6－ジクロロ－3－[N－メチル－N－[3－メチル－4－(イソニコチンアミド) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] － 2－メチルキノリン
NMR(CDCl₃, δ): 2.33(3H, s), 2.72(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.58-5.68(2H, m), 6.43(1H, d, J=16Hz), 6.61(1H, t-like), 7.21-7.33(3H, m), 7.33-7.57(6H, m), 7.70(2H, d, J=6Hz), 7.77(1H, s), 7.96-8.05(2H, m), 8.80(2H, d, J=6Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.28(3H, s), 2.93(3H, s), 3.16(3H, s), 3.60(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.59-5.70(2H, m), 6.79(1H, d, J=16Hz), 7.37(1H, d, J=16Hz), 7.41-7.53(3H, m), 7.79-7.99(6H, m), 8.01(2H, d, J=6Hz), 8.31(1H, t, J=6Hz), 8.91(2H, d, J=6Hz), 8.98(1H, d, J=8H z), 10.44(1H, s)

(2) 2, 4－ジメチル－8－[2, 6－ジメチル－3－[N－メチル－N－[(E)－3－(6－プロピオンアミドピリジン－3－イル) アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.44(2H, q, J=7.5Hz), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.55(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=16Hz), 7.82(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.98(1H, s), 8.22(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.07(3H, t, J=7.5Hz), 2.26(3H, s), 2.42(2H, q, J=7.5Hz), 2.46(3H, s), 2.90(6H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.71(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.54-5.55(2H, m), 6.81(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.41(3H, m), 7.89-8.06(6H, m), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, t-like), 8.48(1H, d, J=2Hz)

(3) 2, 4－ジメチル－8－[2, 6－ジメチル－3－[N－メチル－N－[(E)－3－[6－(2－メチルピリジン－3－カルボキサミド) ピリジン－3－イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 2.75(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.73(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.20-7.27(2H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=16Hz), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.31-8.39(2H, m), 8.40(1H, s), 8.63(1H, d, J=6Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.47(3H, s), 2.75(3H, s), 2.90(6H, s), 3.12(3H, s), 3.55(1H, d, J=4, 16Hz), 3.73(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.43-5.56(2H, m), 6.88(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.45(3H, m), 7.81(1H, dd, J=6, 8Hz), 7.89-8.00(4H, m), 8.10(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.20-8.31(2H, m), 8.46(1H, d, J=8Hz), 8.56(1H, d, J=2Hz), 8.80(1H, d, J=6Hz), 11.44(1H, s)

(4) 2, 4－ジメチル－8－[2, 6－ジメチル－3－[N－メチル－N－[(E)－3－[6－(4－ピリジルアセトアミド) ピリジン－3－イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] キノリン

10

20

30

40

50

NMR(CDCl₃, δ): 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 3.25(3H, s), 3.62(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.74(2H, s), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.33(2H, s), 6.45(1H, d, J=16Hz), 6.74(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.22-7.30(3H, m), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.50(1H, d, J=16Hz), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.80-7.86(1H, m), 8.08(1H, s), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, d, J=2Hz), 8.62(2H, d, J=7Hz)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.26(3H, s), 2.45(3H, s), 2.89(6H, s), 3.11(3H, s), 3.47-3.59(1H, m), 3.66-3.77(1H, m), 4.17(2H, s), 5.42-5.55(2H, m), 6.83(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.41(3H, m), 7.85-8.10(8H, m), 8.22(1H, t-like), 8.51(1H, s-like), 8.86(2H, d, J=6Hz)

(5) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチルピリジン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン 10

NMR(CDCl₃, δ): 2.33(3H, s), 2.50(3H, s), 2.75(6H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34(2H, s), 6.48(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, t-like), 7.09(1H, d, J=8Hz), 7.14-7.17(2H, m), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.54(1H, d, J=16Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.32-8.44(3H, m), 8.64(1H, d, J=5Hz), 8.74(1H, s)

実施例 5 4

8-[3-[N-(4-アミノ-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (200 mg) とトリエチルアミン (35.9 mg) のジクロロメタン溶液に、塩化メタンスルホン (0.03 ml) を窒素雰囲気中 0℃で滴下し、この混合物を同温度で 1 時間攪拌した。塩化メタンスルホン (0.03 ml) とトリエチルアミン (36 mg) をさらに加え、混合物を同温度で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をメタノールに溶解した。この溶液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (0.5 ml) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。残留物にジクロロメタンと水を加え、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 15: 1、V/V) で精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(4-メタンスルホンアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (185 mg) を非晶質粉末として得た。 20 30

NMR(CDCl₃, δ): 2.29(3H, s), 2.73(3H, s), 3.05(3H, s), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.65(2H, s-like), 6.27(1H, s), 6.43(1H, d, J=16Hz), 6.62(1H, t-like), 7.22-7.57(10H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.30(3H, s), 2.88(3H, s), 3.02(3H, s), 3.58(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.56-5.69(2H, m), 6.75(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.47(4H, m), 7.75-7.97(6H, m), 8.29(1H, t, J=6Hz), 8.91(1H, br s), 9.19(1H, s)

実施例 5 5

2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[(E)-3-(6-メタンスルホンアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]キノリンを実施例 5 4 と同様にして得た。 40

NMR(CDCl₃, δ): 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 2.62(3H, s), 2.64(3H, s), 3.19(3H, s), 3.25(3H, s), 3.62(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.33(2H, s), 6.41(1H, d, J=16Hz), 6.73(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.27(5H, m), 7.38-7.50(2H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.27(3H, s), 2.46(3H, s), 2.89(6H, s), 3.11(3H, s), 3.29(3H, s), 3.53(1H, d, J=4, 16Hz), 3.71(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.43-5.55(2H, m), 6.75(1H, d, J=16Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.40(3H, m), 7.86-8.00(5H, m), 8.23(1H, t-like), 8.40(1H, s-like)

実施例 5 6

8- [3- [N- (4-アミノ-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (200 mg) とトリエチルアミン (35.9 mg) のジクロロメタン溶液に、イソシアン酸メチル (0.023 ml) を窒素雰囲気中 0℃ で滴下し、この混合物を同温度で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。イソシアン酸メチル (0.03 ml) をさらに加え、混合物を室温で一夜攪拌した。混合物をジクロロメタンと水との間に分配し、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール= 15: 1、V/V) で精製して、8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [3-メチル-4- (N'-メチルウレイド) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (150 mg) を非晶質粉末として得た

10

NMR(CDCl₃, δ): 2.07(3H, s), 2.69(3H, s), 2.78(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.31(1H, q-like), 5.61(2H, s-like), 6.38(1H, d, J=16Hz), 6.50(1H, s), 6.64(1H, t-like), 7.21-7.35(5H, m), 7.39-7.51(4H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.20(3H, s), 2.66(3H, s), 2.92(3H, s), 3.15(3H, s), 3.58(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.57-5.69(2H, m), 6.63(1H, d, J=16Hz), 7.21-7.34(3H, m), 7.78-8.00(8H, m), 8.19(1H, t-like), 9.00(1H, br peak)

実施例 57

20

2, 4-ジメチル-8- [2, 6-ジメチル-3- [N- [(E)-3- [6- (N'-エチルウレイド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] キノリンを実施例 56 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.25(3H, s), 3.42(2H, quint, J=7.5Hz), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.88(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35(2H, s), 6.40(1H, d, J=16Hz), 6.70-6.78(2H, m), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.40-7.52(2H, m), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.25(1H, d, J=2Hz), 9.15(1H, br peak)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.09(3H, t, J=7.5Hz), 2.27(3H, s), 2.45(3H, s), 2.88(1H, s, J=6Hz), 3.11(3H, s), 3.13-3.25(2H, m), 3.54(1H, dd, J=4, 17Hz), 3.71(1H, dd, J=4, 17Hz), 5.42-5.56(2H, m), 6.74(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.40(3H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.85-8.02(6H, m), 8.20(1H, t, J=6Hz), 8.33(1H, d, J=2Hz), 9.72(1H, br s)

30

実施例 58

(1) 8- [3- [N- [4- (4-ブロモブチルアミド)-3-メチルシンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8- [3- [N- (4-アミノ-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと 4-ブロモ酪酸から実施例 5 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.14-2.30(5H, m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.59-3.71(3H, m), 3.94(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.70(2H, m), 6.41(1H, d, J=16Hz), 6.60(1H, br peak), 7.07(1H, br s), 7.21-7.55(9H, m), 7.95(1H, d-like), 8.03(1H, d, J=8Hz)

40

(2) 8- [3- [N- [4- (4-ブロモブチルアミド)-3-メチルシンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (110 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液に、炭酸カリウム (64 mg) を加え、この混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [3-メチル-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (72 mg) を非晶質粉末と

50

して得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.15-2.29(5H, m), 2.58(2H, t, J=7.5Hz), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.64(1H, d, J=4, 18Hz), 3.73(2H, t, J=7.5Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.70(2H, m), 6.43(1H, d, J=16Hz), 6.63(1H, br peak), 7.21-7.58(9H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.05-2.18(5H, m), 2.41(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(3H, s), 3.15(3H, s), 3.58(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.68(2H, t, J=7.5Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.58-5.69(2H, m), 6.79(1H, d, J=16Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, d, J=16Hz), 7.39-7.50(2H, m), 7.77-7.98(6H, m), 8.30(1H, t-like), 7.96(1H, br peak)

実施例 5 9

10

下記の化合物を実施例 5 8 - (1) および (2) と同様にして得た。

(1) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.15(2H, quint, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.53(3H, s), 2.61-2.72(8H, m), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.11(1H, t, J=7.5Hz), 5.35(2H, s), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.69(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=16Hz), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.38-8.45(2H, m)

その二塩酸塩

20

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.05(2H, quint, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 2.47(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(6H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.72(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.00(2H, t, J=7.5Hz), 5.43-5.56(2H, m), 6.82(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.41(3H, m), 7.86-8.05(5H, m), 8.25(1H, t-like), 8.34(1H, d, J=8Hz), 8.53(1H, d-like)

(2) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.14(2H, quint, J=7.5Hz), 2.34(3H, s), 2.51(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.5Hz), 2.76(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.11(2H, t, J=7.5Hz), 5.34(2H, s), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, t-like), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=16Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, dd-like, J=8Hz), 8.41-8.46(2H, m), 8.74(1H, s)

30

実施例 6 0

下記の化合物を実施例 3 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2, 4-ジメチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 2.51(3H, s), 2.59(3H, s), 3.09(3H, s), 3.49(1H, d, J=17, 5Hz), 3.68(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.28(2H, br s), 7.00(1H, d, J=15Hz), 7.20-7.31(3H, m), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.42-7.60(3H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.31(1H, br t, J=8Hz), 8.85(1H, br s)

40

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.36(3H, s), 2.51(3H, s), 2.78(3H, s), 3.28(3H, s), 3.66(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35(2H, s), 6.68(1H, d, J=15Hz), 6.83(1H, br t, J=5Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.58-7.70(2H, m), 7.77(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 8.70(1H, br d, J=2Hz), 8.75(1H, s)

実施例 6 1

下記の化合物を実施例 7 と同様にして得た。

50

(1) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-ピリジルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.39(3H, s), 2.55(3H, s), 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 3.28(3H, s), 3.67(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.91(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.36(2H, s), 6.67(1H, d, J=15Hz), 6.82(1H, br s), 7.08(1H, br d, J=8Hz), 7.13-7.30(4H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.71(2H, d, J=7Hz), 8.01(1H, br d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 8.58(2H, d, J=7Hz), 8.70(1H, br s)

その三塩酸塩

NMR(CDC₃Cl₃-CD₃OD, δ): 2.36(3H, s), 2.49(3H, s), 2.97(3H, s), 3.12(3H, br s), 3.30(3H, s), 3.84(1H, br d, J=17Hz), 3.95(1H, br d, J=17Hz), 5.39(1H, br d, J=10Hz), 5.49(1H, br d, J=10Hz), 6.91(1H, br d, J=15Hz), 7.22-7.31(2H, m), 7.52(1H, br d, J=15Hz), 7.62(1H, br d, J=8Hz), 7.74(1H, br s), 7.80-7.90(2H, m), 8.16(1H, br s), 8.37(1H, br s), 8.42-8.51(2H, m), 8.61-8.70(2H, m), 8.95(1H, br s)

(2) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.38(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.67(3H, s), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.80(2H, d, J=7Hz), 5.35(2H, s), 6.61(1H, d, J=15Hz), 6.78(1H, br t, J=5Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.28(4H, m), 7.34(1H, br d, J=8Hz), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.57-7.70(3H, m), 7.94(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.60(1H, br d, J=7Hz), 8.68(1H, d, J=2Hz), 8.89(1H, br t, J=7Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDC₃Cl₃-CD₃OD, δ): 2.32(3H, s), 2.46(3H, s), 2.97(3H, s), 3.10(3H, br s), 3.26(3H, s), 3.84(1H, d, J=17Hz), 3.92(1H, d, J=17Hz), 5.16(2H, s), 5.39(1H, br d, J=10Hz), 5.49(1H, br d, J=10Hz), 6.99(1H, br d, J=15Hz), 7.19-7.28(2H, m), 7.50(1H, br d, J=15Hz), 7.61(1H, br d, J=8Hz), 7.72-7.92(4H, m), 8.15(1H, br d, J=8Hz), 8.34-8.58(3H, m), 8.78(1H, br d, J=7Hz), 9.07(1H, br s)

(3) 2, 4-ジメチル-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]キノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.04(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.34(2H, s), 6.61(1H, d, J=15Hz), 6.79(1H, br t, J=5Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20(2H, m), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.56-7.66(2H, m), 7.90-8.00(2H, m), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.61(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDC₃Cl₃-CD₃OD, δ): 2.31(3H, s), 2.40(3H, s), 2.97(3H, s), 3.06(3H, s), 3.11(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.88(1H, d, J=17Hz), 4.06(1H, d, J=17Hz), 5.34(1H, d, J=10Hz), 5.46(1H, d, J=10Hz), 7.10(1H, br d, J=15Hz), 7.19-7.32(2H, m), 7.49(1H, br d, J=15Hz), 7.60(1H, br d, J=8Hz), 7.72-7.89(3H, m), 8.74(1H, br d, J=8Hz), 8.88(1H, br d, J=8Hz), 9.42(1H, br s)

(4) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノキサリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.34(3H, s), 2.52(3H, s), 2.77(3H, s), 3.04(3H, d, J=5Hz), 3.28(3H, s), 3.64(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.34(2H, s), 6.61(1H, d, J=15Hz), 6.76(1H, br t, J=5Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.91-8.00(2H, m), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.61(1H, d, J=2Hz), 8.73(1H, s)

実施例 62

(1) 4-カルボキシ-8-[2, 6-ジメチル-3-[N-[(4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノ

10

20

30

40

50

リンを、8-[2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-エトキシカルボニル-2-メチルキノリンから実施例3と同様にして得た。

mp:178.2-184.2°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.30(3H, s), 2.45(3H, s), 2.70(3H, s), 2.76(3H, d, J=5Hz), 3.10(3H, s), 3.50(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.69(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.34(2H, s), 6.87(1H, d, J=15Hz), 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=15Hz), 7.53-7.71(4H, m), 7.80-8.04(3H, m), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, br t, J=5Hz), 8.52(1H, br q, J=5Hz)

(2) 8-[2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(メチルカルバモイル)キノリンを、4-カルボキシ-8-[2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとメチルアミン塩酸塩から実施例7と同様にして得た。

10

NMR(CDCl₃, δ): 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.64(3H, s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.06(3H, d, J=5Hz), 3.23(3H, s), 3.47(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.79(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.36(2H, s), 6.27(1H, br q, J=5Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.58(1H, br q, J=5Hz), 6.71-6.80(1H, m), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.15(1H, d, J=9Hz), 7.21-7.30(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.51(1H, d, J=15Hz), 7.67(1H, d, J=9Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz)

その塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.30(3H, s), 2.50(3H, s), 2.96(3H, s), 3.06(3H, s), 3.08(3H, s), 3.28(3H, s), 3.74(1H, d, J=17Hz), 3.89(1H, d, J=17Hz), 5.36(1H, d, J=9Hz), 5.49(1H, d, J=9Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.20-7.31(2H, m), 7.49(1H, d, J=15Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.78(2H, d, J=9Hz), 7.85(1H, t, J=8Hz), 8.00(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz)

20

実施例 6 3

3-[(Z)-2-(4-メチルカルバモイルフェニル)ビニル]安息香酸(281mg)と塩化チオニル(10ml)の混合物を2時間還流し、混合物を減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml)と8-[2,6-ジクロロ-3-(メチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(347mg)を氷浴下で攪拌しながら加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。クロロホルムと食塩水を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[(Z)-2-(4-メチルカルバモイルフェニル)ビニル]ベンゾイル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(110mg)を非晶質粉末として得た。

30

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.02(3H, d, J=6Hz), 3.40(3H, s), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.54(1H, d, J=10Hz), 6.23(1H, br s), 6.98-7.63(14H), 7.70(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz)

実施例 6 4

8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[(E)-2-(4-メチルカルバモイルフェニル)ビニル]ベンゾイル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、3-[(E)-2-(4-メチルカルバモイルフェニル)ビニル]安息香酸と8-[2,6-ジクロロ-3-(メチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンから実施例63と同様にして得た。

40

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(2.4H, s), 2.69(0.6H, s), 2.78(3H, d, J=6Hz), 3.29(2.4H, br s), 3.40(0.6H, br s), 5.58(2H, br s), 6.41(0.4H, br s), 6.58(1.6H, br s), 6.98-7.73(15H), 8.03(1H, d, J=8Hz)

製造例 5 0

4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(600mg)、ピペリジン(6.13ml)と沃化テトラブチルアンモニウム(10mg)の混合物を18時間還流した。冷却した反応混合物を減圧濃縮し、残留物にクロロホルムと重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をn-ヘキサンから再結

50

晶して、8-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピペリジノキノリン (712mg) を淡褐色結晶として得た。

mp:115-118°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.63-1.74(2H, m), 1.79-1.89(4H, m), 2.64(3H, s), 3.15-3.22(4H, m), 6.70(1H, s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, t, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz)

製造例 5 1

下記の化合物を製造例 6 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H, s), 2.96(3H, s), 3.21(3H, s), 4.07(2H, s), 5.63(1H, d, J=10Hz), 5.71(1H, d, J=10Hz), 6.99(1H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.65-7.75(3H, m), 7.82-7.90(2H, m) 10

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(N-フタルイミドアセチル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

mp:223-226°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.59-1.72(2H, m), 1.78-1.88(4H, m), 2.65(3H, s), 3.07-3.19(4H, m), 3.22(3H, s), 4.08(2H, s), 5.64(1H, d, J=10Hz), 5.71(1H, d, J=10Hz), 6.73(1H, s), 7.20(1H, br d, J=8Hz), 7.30(1H, t, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, br d, J=8Hz), 7.70-7.76(2H, m), 7.82-7.89(2H, m)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(N-フタルイミドアセチル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン 20

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 3.19(4H, t, J=6Hz), 3.21(3H, s), 3.96(4H, t, J=5Hz), 4.06(2H, s), 5.65(1H, d, J=10Hz), 5.72(1H, d, J=10Hz), 6.76(1H, s), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.72(2H, dd, J=8, 2Hz), 7.84(2H, dd, J=8, 2Hz)

製造例 5 2

下記の化合物を製造例 1 1 と同様にして得た。

(1) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H, s), 2.91-3.13(8H, m), 3.21(3H, s), 5.61(2H, s), 6.70(1H, s), 7.12-7.36(3H, m), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz) 30

(2) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.57-1.90(6H, m), 2.65(3H, s), 2.97(1H, d, J=17Hz), 3.02-3.18(4H, m), 3.20(3H, s), 5.60(2H, s), 6.72(1H, s), 7.15(1H, br d, J=8Hz), 7.19-7.34(2H, m), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, br d, J=8Hz)

(3) 8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 2.98(1H, d, J=17Hz), 3.09(1H, d, J=17Hz), 3.13-3.22(14H), 3.20(3H, s), 3.92-4.00(4H), 5.62(2H, s), 6.77(1H, s), 7.16-7.26(2H), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz) 40

製造例 5 3

下記の化合物を製造例 2 と同様にして得た。

(1) 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル]桂皮酸メチル

mp:104-106°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.27(6H, s), 2.51(2H, t, J=7Hz), 3.51(2H, br q, J=7Hz), 3.81(3H, s), 6.49(1H, d, J=15Hz), 6.85(1H, br s), 7.58(2H, br d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=15Hz), 7.81(1H, br d, J=8Hz) z)

(2) 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル]桂皮酸メチル

NMR(CDCl₃, δ): 2.09(3H, br s), 2.31(3H, br s), 2.36-2.64(2H, m), 2.94-3.14(3H, m), 3.32(1H, br s), 3.65(1H, br s), 3.80(3H, s), 6.47(1H, d, J=15Hz), 7.42(2H, br d, J=8Hz), 7.55(2H, br d, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=15Hz)

製造例 5 4

下記の化合物を製造例 3 と同様にして得た。

(1) 4- [N-(2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル] 桂皮酸

mp: 219-223°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.33(6H, s), 2.62(2H, br t, J=7Hz), 3.43(2H, br q, J=7Hz), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.57(1H, d, J=15Hz), 7.75(2H, d, J=8Hz), 7.86(2H, d, J=8Hz), 8.54(1H, br t, J=7Hz)

(2) 4- [N-(2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルカルバモイル] 桂皮酸

10

mp: 171-174°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.98(3H, br s), 2.28-2.60(5H, m), 2.84-3.00(4H, m), 3.07-3.75(1H, overlapped with H₂O), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.61(1H, d, J=15Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz)

製造例 5 5

下記の化合物を製造例 4 6-(1) と同様にして得た。

(1) N-(3-アミノベンゾイル) メタンスルホンアミド (N-(3-ニトロベンゾイル) メタンスルホンアミドから)

mp: 153-155°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.32(3H, s), 6.78(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.01-7.17(3H, m)

20

(2) N-(3-アミノベンゾイル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド (N-(3-ニトロベンゾイル) -4-メチルベンゼンスルホンアミドから)

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.39(3H, s), 6.74(1H, br dd, J=8, 2Hz), 6.92-6.99(2H, m), 7.08(1H, t, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.84(2H, d, J=8Hz)

製造例 5 6

N-(3-アミノベンゾイル) メタンスルホンアミド (400 mg) のジオキサン (4 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (3.73 ml) 中の溶液に、クロロ蟻酸フェニル (351 mg) を氷冷下で加え、この混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。水を加え、混合物を塩酸で pH 3 に調整した。混合物をクロロホルム-メタノールで抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、3-(メタンスルホニルアミノカルボニル) フェニルカルバミン酸フェニル (600 mg) を無色結晶として得た。

30

mp: 201-202°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.22(3H, s), 7.22-7.30(3H, m), 7.47-7.57(3H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, br d, J=8Hz), 8.07(1H, br s)

製造例 5 7

3-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノカルボニル) フェニルカルバミン酸フェニルを製造例 5 5 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.38(3H, br s), 7.11-7.43(10H, m), 7.51(1H, br d, J=8Hz), 7.66(1H, br d, J=8Hz), 7.87(1H, br s), 7.99(2H, br d, J=8Hz)

製造例 5 8

40

(1) 2-ヒドロキシピリジン (2.40 g)、4-ヨード安息香酸エチル (6.97 g)、炭酸カリウム (3.83 g) と銅 (253 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 中の混合物を窒素雰囲気中 175°C で 4 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルと 1 N 塩酸を加え、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル) 安息香酸エチル (2.18 g) を褐色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 6.26(1H, t, J=7.5Hz), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 8.17(2H, d, J=8.5Hz)

50

(2) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)ベンジルアルコールを製造例27-(5)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 4.71(2H, s), 6.23(1H, t, J=7.5Hz), 6.66(1H, d, J=7.5Hz), 7.29-7.51(2H, m), 7.33(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(2H, d, J=8.5Hz)

(3) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)ベンズアルデヒドを製造例32-(7)と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 6.31(1H, t, J=7.5Hz), 6.68(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, d, J=7.5Hz), 7.42(1H, t, J=7.5Hz), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 8.03(2H, d, J=8.5Hz), 10.08(1H, s)

(4) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)桂皮酸を製造例4と同様にして得た。

mp: 279-282°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 6.37(1H, t, J=7.5Hz), 6.47(1H, d, J=16.0Hz), 6.68(1H, d, J=7.5Hz), 7.33-7.54(4H, m), 7.67(2H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=16.0Hz)

実施例65

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)キノリンを、4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとピロリジンから製造例16と同様にして得た。

mp: 135-137°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.99-2.10(4H, m), 2.56(3H, s), 3.65-3.76(4H, m), 6.32(1H, s), 7.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.16(1H, t, J=7.5Hz), 7.65(1H, d, J=7.5Hz)

(2) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)キノリンを実施例9と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.98-2.06(4H, m), 2.54(3H, s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.24(3H, s), 3.59-3.72(5H, m), 3.93(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.56(1H, d, J=10Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 6.33-6.41(2H, m), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.85(1H, br s), 7.11-7.30(3H, m), 7.41-7.50(3H, m), 7.55(1H, d, J=15Hz), 7.71(2H, br d, J=8Hz), 7.84(1H, br d, J=8Hz)

その二塩酸塩

mp: 203-206°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.14-2.26(4H, m), 2.67(3H, s), 2.99(3H, s), 3.29(3H, s), 3.87(1H, d, J=17Hz), 3.89-4.08(4H, m), 4.13(1H, d, J=17Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.51(1H, s), 6.62(1H, d, J=15Hz), 7.33-7.64(7H, m), 7.81(2H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz)

実施例66

(1) 8-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン塩酸塩を、4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンと1-メチルピペラジンから製造例16と同様にして得た。

mp: >300°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.66(3H, s), 2.46(3H, br s), 3.10-3.60(8H, overlapped with H₂O), 7.01-7.11(2H, m), 7.30-7.42(2H, m)

(2) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリンを実施例9と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 2.67-2.75(4H, m), 3.01(3H, d, J=5Hz), 3.19-3.29(7H, m), 3.68(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.25(1H, br d, J=5Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.70-6.79(2H, m), 7.18-7.68(8H, m), 7.75(2H, br d, J=7.5Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.84(3H, br s), 2.99(3H, s), 3.04(3H, br s), 3.30(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 3.86-4.02(4H, m), 4.19-4.29(4H, m), 5.50(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.37-7.81(11H, m)

実施例 6 7

(1) 4-ヘキサメチルエンイミノ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンを、4-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンとヘキサメチルエンイミンから製造例 1 6 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.70-1.80(4H, m), 1.87-1.99(4H, m), 2.59(3H, s), 3.49-3.58(4H, m), 6.63(1H, s), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, t, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz)

(2) 4-ヘキサメチルエンイミノ-8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 9 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.59-1.80(4H, m), 1.86-1.97(4H, m), 2.60(3H, br s), 2.99(3H, d, J=5Hz), 3.2 10
4(3H, s), 3.43-3.53(4H, m), 3.70(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.57(2H, s), 6.3
5(1H, br s), 6.54(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, br s), 7.19(1H, br d, J=8Hz), 7.27-7.35(2H, m), 7
.41-7.50(3H, m), 7.54(1H, d, J=15Hz), 7.67-7.75(3H, m)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.69-1.79(4H, m), 2.00-2.11(4H, m), 2.69(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28(3
H, s), 3.86(1H, d, J=17Hz), 3.90-4.00(4H, m), 4.24(1H, br d, J=17Hz), 5.46(1H, d, J=10Hz), 5.
62(1H, d, J=10Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, br s), 7.33(1H, d, J=15Hz), 7.42(1H, br d, J
=8Hz), 7.48-7.61(5H, m), 7.76-7.84(3H, m)

実施例 6 8

下記の化合物を実施例 1 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-(ジメチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチル-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, br s), 2.92-3.15(12H, m), 3.28(3H, s), 3.70(1H, br d, J=17Hz), 3.9
8(1H, br d, J=17Hz), 5.62(2H, br s), 6.53(1H, br d, J=15Hz), 6.69(1H, s), 7.18-7.60(10H, m)
, 7.71(1H, br d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.78(3H, br s), 2.95-3.15(6H, m), 3.28(3H, s), 3.49(6H, s), 3.85(1H,
d, J=17Hz), 4.09(1H, d, J=17Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, s), 3.05(6H, s), 3.27(3H, s), 3.66-3.77(1H, m), 3.91-4.05(1H, m), 4
.76(2H, d, J=6Hz), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, s), 7.16-7.74(13H, m), 7.78-7.
85(2H, m), 8.53-8.60(1H, m)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.63(3H, s), 3.13(3H, s), 3.42(6H, s), 3.57(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.90(1H, dd
, J=4, 16Hz), 4.74(2H, d, J=6Hz), 5.50-5.63(2H, m), 6.85-6.97(2H, m), 7.43(1H, d, J=16Hz), 7.
59(1H, t, J=8Hz), 7.64-7.90(7H, m), 7.90-8.03(3H, m), 8.23(1H, t, J=8Hz), 8.40(1H, t, J=6Hz)
, 8.71(1H, d, J=6Hz), 9.43(1H, t, J=8Hz), 12.75(1H, s)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル]シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.30(6H, s), 2.56(1H, br t, J=7Hz), 2.65(3H, s), 3.00(6H, s), 3.26(3H, s), 3.
54(1H, br q, J=7Hz), 3.69(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.95(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.
64(1H, d, J=10Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, s), 6.78(1H, br s), 6.98(1H, br s), 7.20(1H
, br d, J=8Hz), 7.28-7.38(2H, m), 7.45-7.55(3H, m), 7.58(1H, d, J=15Hz), 7.70(1H, br d, J=8H
z), 7.80(1H, br d, J=8Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.72(3H, s), 2.95(6H, s), 3.00(6H, s), 3.27(3H, s), 3.39-3.51(8H, m), 3.82-3.92(3H, m), 4.15(1H, d, J=17Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.62(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, s), 7.33(1H, d, J=15Hz), 7.40-7.61(6H, m), 7.80(1H, br d, J=8Hz), 7.96(2H, br d, J=8Hz)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル]シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.09(3H, br s), 2.24-2.46(4H, m), 2.53-2.70(4H, m), 2.91-3.13(9H, m), 3.26(3H, s), 3.34(1H, m), 3.60-3.73(2H, m), 3.96(1H, dd, J=17, 5Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, s), 6.73(1H, br s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.60(9H, m), 7.70(1H, br d, J=8Hz) 10

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.74(3H, br s), 2.97(6H, br s), 3.10(3H, br s), 3.28(3H, br s), 3.38-3.52(8H, m), 3.88(1H, br d, J=17Hz), 3.95-4.02(2H, m), 4.15(1H, d, J=17Hz), 5.49(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.67(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, br s), 7.31-7.62(9H, m), 7.79(1H, br d, J=8Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(4-ピリジルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.45(3H, s), 3.01(6H, s), 3.15(3H, s), 3.61(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.81(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.51(2H, s), 6.48(1H, d, J=16Hz), 6.63(1H, s), 6.87(1H, br peak), 7.13-7.40(6H, m), 7.46(1H, d, J=16Hz), 7.64-7.76(3H, m), 7.90(2H, d, J=8Hz), 8.43(2H, d, J=6Hz), 9.65(1H, s) 20

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.65(3H, s), 3.15(3H, s), 3.42(6H, s), 3.60(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.51-5.63(2H, m), 6.92(1H, s), 6.97(1H, d, J=16Hz), 7.49(1H, d, J=16Hz), 7.55-7.63(1H, m), 7.72-7.85(5H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.13(2H, d, J=8Hz), 8.35-8.50(3H, m), 8.77(2H, d, J=6Hz), 11.76(1H, s)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[3-メトキシ-4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン 30

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, s), 2.93-3.14(9H, m), 3.25(3H, s), 3.66-3.78(1H, m), 3.89-4.02(4H, m), 5.55-5.66(2H, m), 6.52-6.63(1H, m), 6.68(1H, s), 7.04(1H, s), 7.11-7.42(5H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=16Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.74-7.83(1H, m), 8.09-8.20(1H, br peak)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 2.79(3H, s), 3.14(3H, s), 3.40(6H, s), 3.47-3.65(1H, m), 3.80-3.96(4H, m), 5.50-5.63(2H, m), 6.83-6.97(2H, m), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 7.41(1H, d, J=16Hz), 7.53-7.63(1H, m), 7.67-7.87(4H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, q-like), 8.31(1H, t-like)

(7) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[4-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]フェニル]プロピオニルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン 40

NMR(CDCl₃, δ): 2.52(2H, br t, J=7.5Hz), 2.65(3H, s), 2.92-3.06(8H, m), 3.22(3H, s), 3.49(1H, br d, J=17Hz), 3.80(1H, dd, J=17, 4Hz), 4.74(2H, d, J=5Hz), 5.60(2H, s), 6.68(1H, br s), 7.17-7.36(8H, m), 7.43-7.55(2H, m), 7.63-7.80(4H, m), 8.56(1H, br d, J=5Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.50-2.63(4H, m), 2.90(1H, m), 3.25(3H, s), 3.51(6H, s), 3.69(1H, d, J=17Hz), 3.78(1H, d, J=17Hz), 4.99(2H, s), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.80(1H, br s), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.40-7.61(4H, m), 7.79-7.90(4H, m), 8.11(1H, br d, J=8Hz), 8.39(1H, br t, J=8Hz), 8.73(1H, br d, J=5Hz) 50

(8) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メタンスルホンアミドスルホンアミド)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.64(3H, s), 3.01(6H, s), 3.26(3H, s), 3.68(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.53-5.64(2H, m), 6.41(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, s), 6.81(1H, br peak), 7.11-7.68(6H, m), 7.38-7.53(4H, m), 7.70(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.63(3H, s), 3.03(3H, s), 3.13(3H, s), 3.41(6H, s), 3.55(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.53(1H, d, J=10Hz), 5.59(1H, d, J=10Hz), 6.68(1H, d, J=16Hz), 6.92(1H, s), 7.23(2H, d, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=16Hz), 7.52(2H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.72-7.83(3H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, t-like), 10.03(1H, s) 10

(9) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(イソニコチンアミド)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.58(3H, s), 3.04(6H, br), 3.25(3H, s), 3.39(1H, m), 3.69(2H, m), 4.00(1H, d, J=15Hz), 5.54(2H, m), 6.48(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.36-7.52(6H, m), 7.70(3H, m), 7.83(2H, d, J=8Hz), 8.70(2H, d, J=8Hz)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.70(3H, s), 3.29(3H, s), 3.52(6H, s), 3.88-4.04(4H, m), 5.49(1H, d, J=15Hz), 5.68(1H, d, J=15Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, s), 7.36-7.64(7H, m), 7.84(1H, d, J=8Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz), 8.66(2H, d, J=8Hz), 8.99(2H, d, J=8Hz) 20

(10) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.10-2.23(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.5Hz), 2.67(3H, s), 3.03(6H, s), 3.26(3H, s), 3.63-3.75(1H, m), 3.86(2H, t, J=7.5Hz), 3.90-4.02(1H, m), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, s), 7.16-7.28(2H, m), 7.28-7.41(2H, m), 7.41-7.56(4H, m), 7.62(2H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.00-2.13(2H, m), 2.62(3H, s), 3.13(3H, s), 3.41(6H, s), 3.46-3.61(1H, m), 3.80-3.97(3H, m), 5.53(1H, d, J=10Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 6.71(1H, d, J=16Hz), 6.92(1H, s), 7.33(1H, d, J=16Hz), 7.52-7.63(2H, m), 7.67-7.86(5H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, t, J=6Hz), 12.75(1H, s) 30

(11) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[4-[N-(2-メトキシアセチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.68(3H, s), 3.07(6H, s), 3.26(3H, s), 3.36(3H, s), 3.63-4.00(2H, m), 3.78(2H, s), 4.88(2H, s), 5.59(2H, s), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.67(1H, s), 6.93(2H, d, J=8Hz), 7.20(2H, m), 7.30(2H, m), 7.41-7.52(4H, m), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 8.34(1H, br), 8.50(1H, d, J=7Hz) 40

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.70(3H, br), 3.28(3H, s), 3.36(3H, s), 3.53(6H, br), 3.83-4.10(2H, m), 3.88(2H, br), 5.09(2H, br), 5.49(1H, d, J=15Hz), 5.68(1H, d, J=15Hz), 6.63-6.79(2H, m), 7.17(2H, br), 7.40(1H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.58(4H, br), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, br), 8.57(1H, br), 8.75(1H, br), 8.80(1H, br)

(12) 8-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 2.27(3H, s), 2.65(3H, s), 3.00(6H, s), 3.25(3H, s), 3.65(1H, dd, J=7, 15Hz), 3.94(1H, dd, J=7, 15Hz), 5.61(2H, m), 6.40(1H, d, J=15Hz), 6.68(2H, s), 7.06(1H, b 50

r), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.36(4H, m), 7.44-7.52(2H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDC₃Cl₃-CD₃OD, δ): 2.22(3H, s), 2.28(3H, s), 2.70(3H, s), 3.28(3H, s), 3.49(6H, s), 3.91(2H, m), 5.48(1H, d, J=8Hz), 5.67(1H, d, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, s), 7.27-7.38(3H, m), 7.47-7.63(6H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz)

(13) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 1.96(2H, quint, J=7Hz), 2.26(3H, s), 2.68(3H, s), 2.72(2H, t, J=7Hz), 3.02(6H, s), 3.27(3H, s), 3.67(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.77(2H, t, J=7Hz), 3.95(1H, dd, J=5, 18Hz), 5.55-5.67(2H, m), 6.45(1H, d, J=16Hz), 6.69(1H, s), 6.80(1H, br peak), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.25-7.39(5H, m), 7.47(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=16Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz) 10

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.87(2H, quint, J=7Hz), 2.20(3H, s), 2.63(3H, s), 2.72(2H, t, J=7Hz), 3.15(3H, s), 3.42(6H, s), 3.51-3.81(3H, m), 3.91(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.52-5.63(2H, m), 6.72(1H, d, J=16Hz), 6.93(1H, s), 7.26-7.41(3H, m), 7.50-7.65(2H, m), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.81(2H, s-like), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, t-like)

(14) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン 20

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 1.45(1H, t, J=7.5Hz), 2.62(3H, s), 3.00(6H, br s), 3.28(3H, s), 3.72(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.95(1H, br dd, J=17, 5Hz), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.63-6.72(2H, m), 6.88(1H, br s), 7.20(1H, br d, J=8Hz), 7.29-7.38(2H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.10(1H, br d, J=8Hz), 8.83(1H, br s)

(15) 8-[3-[N-(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.63(3H, s), 2.98(6H, s), 3.24(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 17Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 17Hz), 4.67(2H, s), 5.55-5.67(2H, m), 6.29(1H, d, J=16Hz), 6.46(1H, d, J=8Hz), 6.55(1H, t-like), 6.69(1H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.36(2H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, s) 30

(16) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.67(3H, s), 3.03(6H, s), 3.27(3H, s), 3.66-3.80(1H, m), 3.91-4.05(1H, m), 5.56-5.68(2H, m), 6.61(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, s), 7.15-7.66(11H, m), 7.66-7.77(1H, m), 7.77-7.85(1H, m), 8.61(2H, d, J=6Hz), 8.69-8.75(1H, m)

その四塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.63(3H, s), 3.15(3H, s), 3.43(6H, s), 3.91(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.51-5.64(2H, m), 6.93(1H, s), 7.00(1H, d, J=16Hz), 7.47(1H, d, J=16Hz), 7.59(1H, t, J=8Hz), 7.73-8.15(8H, m), 8.29(2H, d, J=6Hz), 8.44(1H, t-like), 8.85-8.93(3H, m) 40

(17) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-(ジメチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 1.60-1.75(2H, overlapped with H₂O), 1.79-1.90(4H, m), 2.68(3H, br s), 2.98(3H, br s), 3.06-3.29(10H, m), 3.70(1H, br d, J=17Hz), 3.97(1H, br d, J=17Hz), 5.60(2H, br s), 6.52(1H, br d, J=15Hz), 6.71(1H, s), 7.20(1H, br d, J=8Hz), 7.27-7.60(9H, m), 7.62(1H, br d, J=8Hz) 50

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.82-1.94(6H, m), 2.84(3H, br s), 3.00(3H, br s), 3.10(3H, br s), 3.39(3H, s), 3.67-3.76(4H, m), 3.89(1H, br d, J=17Hz), 4.12(1H, br d, J=17Hz), 5.51(1H, d, J=10Hz), 5.61(1H, d, J=10Hz), 6.68(1H, d, J=15Hz), 6.84(1H, br s), 7.32-7.61(10H, m)

(18) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.24(2H, t, J=7Hz), 1.80(4H, br), 2.66(3H, s), 3.17(4H, br), 3.25(3H, s), 3.70(1H, m), 3.96(1H, dd, J=7, 15Hz), 4.75(2H, d, J=7Hz), 5.58(2H, m), 6.55(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, s), 7.20(2H, m), 7.29-7.38(3H, m), 7.44-7.77(7H, m), 7.80-7.91(2H, m), 8.55(1H, d, J=7Hz)

10

その三塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 1.67(6H, br), 2.49(3H, s), 3.07(3H, s), 3.58(4H, br), 3.60-3.83(2H, m), 4.65(2H, br(overlap)), 5.42(1H, d, J=8Hz), 5.50(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, d, J=15Hz), 6.83(1H, s), 7.31(1H, d, J=15Hz), 7.40-7.58(6H, m), 7.19-7.83(4H, m), 8.30(2H, m), 8.52(2H, br)

(19) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[3-メトキシ-4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.57-1.74(2H, overlapped with H₂O), 1.79-1.90(4H, m), 2.65(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.19-3.22(4H, m), 3.26(3H, s), 3.70(1H, br d, J=17Hz), 3.90-4.01(5H, m), 5.58(1H, d, J=10Hz), 5.64(1H, d, J=10Hz), 6.57(1H, br d, J=15Hz), 6.70-6.80(2H, m), 7.04(1H, br s), 7.16-7.39(4H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, br d, J=15Hz), 7.64(1H, br d, J=8Hz), 7.79(1H, br d, J=5Hz), 8.19(1H, br s)

20

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.81-1.95(6H, m), 2.82(3H, br s), 3.00(3H, s), 3.28(3H, s), 3.69-3.78(4H, m), 3.88(1H, br d, J=17Hz), 4.04(3H, s), 4.20(1H, br d, J=17Hz), 5.50(1H, br d, J=10Hz), 5.61(1H, br d, J=10Hz), 6.73-6.86(2H, m), 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, br s), 7.33-7.61(6H, m), 8.01(1H, br d, J=8Hz)

(20) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(isonicotinamido)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

30

NMR(CDCl₃, δ): 1.58-1.90(6H, m), 2.51(3H, br s), 3.14-3.27(7H, m), 3.62(1H, br d, J=17Hz), 3.89(1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.52(2H, s), 6.41(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, s), 7.18-7.31(4H, m), 7.37-7.44(3H, m), 7.49(1H, br d, J=15Hz), 7.64(1H, br d, J=18Hz), 7.72(2H, d, J=8Hz), 7.78(2H, d, J=5Hz), 8.63(2H, d, J=5Hz), 9.35(1H, br s)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.81-1.96(6H, m), 2.76(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.70-3.80(4H, m), 3.88(1H, br d, J=17Hz), 4.11(1H, br d, J=17Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.50(1H, br d, J=15Hz), 6.86(1H, br s), 7.24-7.63(8H, m), 7.92(2H, br d, J=8Hz), 8.70(2H, d, J=5Hz), 8.95(2H, d, J=5Hz)

40

(21) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.25(2H, t, J=7Hz), 1.84(4H, br), 2.15(2H, m), 2.60(2H, t, J=7Hz), 2.65(3H, s), 3.16(4H, br), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, J=7, 15Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz), 3.93(1H, dd, J=7, 15Hz), 5.60(2H, m), 6.44(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, s), 6.80(1H, br), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.46-7.66(7H, m)

その二塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 1.84(6H, br), 2.19(2H, m), 2.58-2.66(2H, m), 2.69(3H, s), 3.27(3H, s), 3.78(4H, br), 3.85-4.03(2H, m), 5.60(1H, d, J=8Hz), 5.72(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.06(

50

1H, s), 7.46(1H, d, J=15Hz), 7.54(2H, m), 7.62-7.75(7H, m)

(22) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

およびその二塩酸塩

(23) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 1.43(1H, t, J=7.5Hz), 1.59-1.74(2H, overlapped with H₂O), 1.78-1.90(4H, m), 2.65(3H, br s), 3.09-3.22(4H, m), 3.27(3H, s), 3.74(1H, br d, J=17Hz), 3.97(1H, br d, J=17Hz), 4.48(2H, q, J=7.5Hz), 5.60(1H, s), 6.64-6.75(2H, m), 6.89(1H, br s), 7.16-7.40(3H, m), 7.47(1H, br d, J=8Hz), 7.52-7.67(2H, m), 7.90(1H, br d, J=8Hz), 8.08(1H, br d, J=8Hz), 8.70(1H, br s)

10

(24) 8-[3-[N-[(E)-3-[6-(アセトアミド) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 1.10-1.26(2H, m), 1.82(4H, br), 2.19(3H, s), 2.63(3H, s), 3.15(4H, br), 3.24(3H, s), 3.68(1H, dd, J=7, 15Hz), 3.94(1H, dd, J=7, 15Hz), 5.60(2H, m), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, s), 6.83(1H, br), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.39(2H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=15Hz), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, dd, J=4, 8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, br), 8.32(1H, s)

20

(25) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 1.55-1.72(2H, m), 1.77-1.88(4H, m), 2.64(3H, s), 3.07-3.18(4H, m), 3.24(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.66(2H, s), 5.57(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.29(1H, d, J=15Hz), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.59(1H, t-like), 6.73(1H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.37(2H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.59(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.64(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=2Hz)

(26) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-(ジメチルカルバモイル) シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

30

NMR(CDC1₃, δ): 2.69(3H, s), 2.99(3H, br s), 3.11(3H, br s), 3.17-3.24(4H, m), 3.28(3H, s), 3.67(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90-4.01(5H, m), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.69(1H, br s), 6.78(1H, s), 7.19-7.53(8H, m), 7.58(1H, d, J=15Hz), 7.68(1H, br d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ): 2.91(3H, s), 2.97-3.14(6H, m), 3.29(3H, s), 3.72-3.81(4H, m), 3.88(1H, br d, J=17Hz), 3.96-4.05(5H, m), 5.53(1H, d, J=10Hz), 5.64(1H, d, J=10Hz), 6.65(1H, d, J=15Hz), 7.06(1H, br s), 7.37(2H, d, J=8Hz), 7.42-7.68(8H, m)

40

(27) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[N-(2-ピリジルメチル) カルバモイル] シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.68(3H, s), 3.22(4H, m), 3.28(3H, s), 3.64-3.77(2H, m), 3.95(4H, m), 4.74(2H, d, J=7Hz), 5.60(2H, m), 6.54(1H, d, J=15Hz), 6.78(1H, s), 7.00(1H, br), 7.20-7.25(2H, m), 7.29-7.42(3H, m), 7.45-7.73(7H, m), 7.76-7.90(2H, m)

その三塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 2.74(3H, s), 3.26(3H, s), 3.78-3.87(6H, m), 3.95(4H, m), 4.90(2H, s), 5.65(1H, d, J=8Hz), 5.73(1H, d, J=8Hz), 6.79(1H, d, J=15Hz), 7.13(1H, s), 7.54(1H, d, J=15Hz), 7.66-7.79(8H, m), 7.93-8.05(4H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.60(1H, t, J=8Hz), 8.78(1H, d, J=8Hz)

50

(28) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[3-メトキシ-4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.67(3H, br s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.16-3.22(4H, m), 3.27(3H, s), 3.69(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.89-4.01(7H, m), 5.59(1H, d, J=10Hz), 5.64(1H, d, J=10Hz), 6.55(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, br s), 6.78(1H, s), 7.21(1H, br d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, t, J=8Hz), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=15Hz), 7.66(1H, br d, J=8Hz), 7.79(1H, br d, J=5Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz)

その二塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.90(3H, br s), 2.99(3H, s), 3.28(3H, s), 3.73-3.81(4H, m), 3.87(1H, d, J=17Hz), 3.97-4.07(7H, m), 4.15(1H, d, J=17Hz), 5.52(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 6.76(1H, d, J=15Hz), 7.00-7.09(2H, m), 7.18(1H, s), 7.37-7.68(6H, m), 7.98(2H, d, J=8Hz)

10

(29) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(イソニコチンアミド)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.52(3H, br s), 3.13-3.25(7H, m), 3.60(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.85(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.93-4.02(4H, m), 5.56(2H, s), 6.40(1H, d, J=15Hz), 6.63(1H, br s), 6.72(1H, s), 7.17-7.34(3H, m), 7.38-7.47(3H, m), 7.50(1H, d, J=15Hz), 7.63-7.77(5H, m), 8.66(2H, br d, J=8Hz), 9.11(1H, br s)

その三塩酸塩

20

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.83(3H, br s), 3.28(3H, s), 3.70-3.87(5H, m), 3.92-4.03(4H, m), 4.16(1H, br d, J=17Hz), 5.48(1H, br d, J=10Hz), 5.67(1H, br d, J=10Hz), 6.54(1H, br s), 7.07(1H, br s), 7.24-7.68(8H, m), 7.89-7.99(2H, m), 8.71-8.93(4H, m)

(30) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.18(2H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 2.67(3H, s), 3.22(4H, br), 3.26(3H, s), 3.60-3.73(2H, m), 3.87(2H, m), 3.96(4H, m), 5.60(2H, m), 6.40(1H, d, J=15Hz), 6.76(2H, br), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.38(2H, m), 7.46-7.50(4H, m), 7.59-7.68(3H, m)

その二塩酸塩

30

NMR(CD₃OD, δ): 2.19(2H, m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 2.74(3H, s), 3.28(3H, s), 3.79(4H, m), 3.88-3.98(8H, m), 5.63(1H, d, J=8Hz), 5.72(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.12(1H, s), 7.44(1H, d, J=15Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 7.60-7.78(7H, m)

(31) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

およびその二塩酸塩

(32) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

40

NMR(CDCl₃, δ): 1.45(1H, t, J=7.5Hz), 2.66(3H, s), 3.17-3.25(4H, m), 3.29(3H, s), 3.73(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90-4.02(5H, m), 4.50(2H, q, J=7.5Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.67(1H, d, J=15Hz), 6.78(1H, s), 6.83(1H, br s), 7.20-7.28(1H, overlapped with CDCl₃), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz), 7.68(1H, br d, J=8Hz), 7.91(1H, br d, J=8Hz), 8.11(1H, br d, J=8Hz), 8.73(1H, br s)

(33) 8-[3-[N-[(E)-3-[6-(アセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.67(3H, s), 3.15-3.23(4H, m), 3.36(3H, s), 3.70(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.88-4.01(5H, m), 5.58(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.39-6

50

.79(2H,m), 7.19-7.28(1H, overlapped with CDCl_3), 7.30(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.37(1H,t, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H,d, $J=15\text{Hz}$), 7.65(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, br s), 8.19(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, br s)

(34) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-(アミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl_3 , δ): 2.67(3H,s), 3.19(4H,m), 3.28(3H,s), 3.73(2H,m), 3.98(4H,m), 4.71(2H,br), 5.61(2H,m), 6.29(1H,d, $J=15\text{Hz}$), 6.47(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H,m), 6.77(1H,s), 7.21(1H,m), 7.28-7.39(2H,m), 7.43-7.49(2H,m), 7.60(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H,s)

(35) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[(E)-2-(ピリジン-4-イル) ビニル] シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl_3 , δ): 2.73(3H,s), 3.28(3H,s), 3.67(1H,dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.96(1H,d, $J=14, 5\text{Hz}$), 5.64(2H,s), 6.50(1H,d, $J=15\text{Hz}$), 6.67(1H, br s), 7.04(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 7.23-7.60(14H,m), 8.02(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.59(2H,d, $J=7\text{Hz}$)

その二塩酸塩

NMR(CDCl_3 - CD_3OD , δ): 3.23(3H, br s), 3.31(3H,s), 3.91(1H,d, $J=17\text{Hz}$), 4.09(1H,d, $J=17\text{Hz}$), 5.62(1H,d, $J=10\text{Hz}$), 5.70(1H,d, $J=10\text{Hz}$), 6.68(1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 7.14(1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 7.43(1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 7.50-7.64(8H,m), 7.77(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.82-7.98(4H,m), 8.64-8.73(2H,m), 8.82(1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

(36) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[3-メトキシ-4-(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl_3 , δ): 2.72(3H,s), 3.01(3H,d, $J=5\text{Hz}$), 3.28(3H,s), 3.68(1H,dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.89-4.02(4H,m), 5.60-5.70(2H,m), 6.55(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 6.70(1H,t-like), 7.04(1H,s-like), 7.18-7.36(5H,m), 7.38-7.60(3H,m), 7.78(1H,q-like), 8.03(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H,d, $J=8\text{Hz}$)

その塩酸塩

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.79(3H,d, $J=5\text{Hz}$), 2.92(3H,s), 3.16(3H,s), 3.60(1H,dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.83-3.96(4H,m), 5.58-5.71(2H,m), 6.93(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 7.23(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.46(2H,m), 7.73-8.01(7H,m), 8.16(1H,q-like), 8.32(1H,t-like), 8.94-9.06(1H, br peak)

(37) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: 160.5-172°C

NMR(CDCl_3 , δ): 2.73(3H,s), 3.26(3H,s), 3.64(1H,dd, $J=17.5, 4.0\text{Hz}$), 3.94(1H,dd, $J=17.5, 5.5\text{Hz}$), 5.63(1H,d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.68(1H,d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.23(1H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.50(1H,d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.66(1H,d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.67(1H,m), 7.22-7.34(4H,m), 7.36-7.52(6H,m), 7.60(1H,d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.61(2H,d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.01(1H,d, $J=7.5\text{Hz}$)

(38) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(ピリジン-4-イル) ビニル] ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl_3 , δ): 2.36(3H,s), 2.53(3H,s), 2.73(3H,s), 3.27(3H,s), 3.66(1H,dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.90(1H,dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 5.37(2H,s), 6.56(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 6.75(1H,t-like), 7.09(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.33(2H,m), 7.33-7.48(6H,m), 7.53-7.67(2H,m), 7.81(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.62(2H,d, $J=5\text{Hz}$), 8.74(1H,s-like)

その三塩酸塩

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.30(3H,s), 2.47(3H,s), 2.84(3H,s), 3.12(3H,s), 3.55(1H,dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.74(1H,dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.44(2H,s), 7.01(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 7.30(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.38(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 7.70-7.95(6H,m), 8.02(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H,dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.23-8.29(2H,m), 8.35(1H,t-like), 8.76-8.91(4H,m)

10

20

30

40

50

(39) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-(アミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2,6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.36(3H, s), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.62(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.68(2H, br s), 5.35(2H, s), 6.30(1H, d, J=16Hz), 6.49(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.33(2H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.60(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=2Hz)

(40) 8-[2,6-ジメチル-3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカルボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

10

NMR(CDC1₃, δ): 1.45(1H, t, J=7.5Hz), 2.38(3H, s), 2.53(3H, s), 2.72(3H, s), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.49(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.64(1H, d, J=16Hz), 6.78(1H, t-like), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.33(2H, m), 7.39-7.49(2H, m), 7.61(1H, d, J=16Hz), 7.92(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.84(1H, d, J=2Hz)

(41) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(4-ピリジルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 1.65-1.76(2H, m), 1.79-1.90(4H, m), 2.54(3H, br s), 3.18(3H, s), 3.20-3.30(4H, m), 3.64(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.91(1H, br d, J=17Hz), 5.52(2H, s), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, s), 7.21-7.45(7H, m), 7.64(1H, br d, J=8Hz), 7.75(2H, br d, J=7Hz), 7.90(2H, d, J=8Hz), 8.45(2H, d, J=7Hz), 9.59(1H, br s)

20

その三塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ): 1.78-2.04(6H, m), 2.78(3H, br s), 3.29(3H, s), 3.62-4.00(5H, m), 4.21(1H, br s), 5.49(1H, d, J=10Hz), 5.66(1H, d, J=10Hz), 6.60(1H, br s), 6.87(1H, br s), 7.22-7.70(8H, m), 8.06-8.20(2H, m), 8.41-8.55(2H, m), 8.60-8.77(2H, m)

(42) 8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(4-ピリジルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.55(3H, s), 3.17-3.24(7H, m), 3.62(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.85(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.95-4.01(4H, m), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=15Hz), 6.70-6.76(2H, m), 7.20-7.28(2H, m), 7.33-7.56(5H, m), 7.61-7.71(3H, m), 7.89(2H, d, J=8Hz), 8.49(2H, d, J=7Hz), 8.99(1H, br s)

30

その三塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ): 2.87(3H, br s), 3.29(3H, s), 3.68-4.25(10H, m), 5.50(1H, br d, J=10Hz), 5.69(1H, br d, J=10Hz), 6.61(1H, br s), 7.07(1H, br s), 7.28-7.74(8H, m), 8.01-8.16(2H, m), 8.45-8.70(4H, m)

実施例 69

下記の化合物を実施例 3 と同様にして得た。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

40

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 3.13(3H, s), 3.20-3.42(6H, overlapped with H₂O), 3.58(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90(1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.51(1H, d, J=10Hz), 5.58(1H, d, J=10Hz), 6.90(1H, br s), 7.01(1H, d, J=15Hz), 7.44-7.93(6H, m), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, br d, J=8Hz), 8.45(1H, br t, J=5Hz), 8.88(1H, br s)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.59-1.83(6H, m), 2.55(3H, br s), 3.00-3.60(8H, overlapped with H₂O), 3.86(1H, br d, J=17, 4Hz), 5.50(2H, br s), 6.87-7.08(2H, m), 7.30-7.67(4H, m), 7.79(2H, s),

50

8.03-8.51(4H,m), 8.59(0.5H,br s), 8.89(0.5H,br s)

(3) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.67(3H,br s), 3.25(3H,s), 3.30-3.45(4H,m), 3.77(1H,br d, J=17Hz), 3.92-4.11(5H,m), 5.45-5.62(2H,m), 6.64-7.00(2H,m), 7.24-7.68(6H,m), 7.90(1H,br d, J=8Hz), 8.04(1H,br s), 8.70(1H,br s)

(4) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2, 6-ジメチルベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.33(3H,s), 2.46(3H,s), 2.61(3H,s), 3.13(3H,s), 3.51(1H,dd, J=5, 16Hz), 3.71(1H,dd, J=5, 16Hz), 5.25-5.37(2H,m), 7.00(1H,d, J=16Hz), 7.25(1H,d, J=8Hz), 7.37(1H,d, J=8Hz), 7.37-7.57(5H,m), 8.00(1H,d, J=8Hz), 8.08(1H,d, J=8Hz), 8.21(1H,d, J=8Hz), 8.33(1H,t-like), 8.78(1H,s-like)

実施例 7 O

下記の化合物を実施例 7 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.62(3H,s), 2.98(6H,s), 3.04(3H,d, J=7Hz), 3.26(3H,s), 3.74(1H,dd, J=7, 15Hz), 3.95(1H,dd, J=7, 15Hz), 5.58(2H,m), 6.59-6.68(2H,m), 6.94(1H,br), 7.19(1H,d, J=8Hz), 7.28-7.36(2H,m), 7.48(1H,d, J=8Hz), 7.58(1H,d, J=15Hz), 7.70(1H,d, J=8Hz), 7.84-8.01(2H,m), 8.08(1H,d, J=10Hz), 8.56(1H,s)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.74(3H,s), 3.07(3H,s), 3.28(3H,br), 3.51(6H,s), 3.87(1H,d, J=15Hz), 4.30(1H,d, J=15Hz), 5.45(1H,d, J=8Hz), 5.65(1H,d, J=8Hz), 6.77(1H,br), 6.98(1H,d, J=15Hz), 7.37-7.47(2H,m), 7.51-7.64(3H,m), 7.81(1H,d, J=8Hz), 8.49(1H,br), 8.64(1H,br), 9.23(1H,br)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[(E)-3-[6-(ジメチルカルバモイル) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ] ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.66(3H,br s), 3.03(6H,br s), 3.13(3H,s), 3.26(3H,s), 3.75(1H,br d, J=18Hz), 3.98(1H,br d, J=18Hz), 5.54-5.65(2H,m), 6.58-6.71(2H,m), 7.15-7.41(4H,m), 7.48(1H,d, J=8Hz), 7.51-7.64(2H,m), 7.70(1H,d, J=8Hz), 7.89(1H,dd, J=2, 8Hz), 8.64(1H,s)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.63(3H,s), 2.95(3H,s), 3.01(3H,s), 3.14(3H,s), 3.42(6H,s), 3.59(1H,d, J=4, 16Hz), 3.92(1H,dd, J=4, 16Hz), 5.53(1H,d, J=10Hz), 5.60(1H,d, J=10Hz), 6.90-7.00(2H,m), 7.45(1H,d, J=16Hz), 7.53-7.65(2H,m), 7.72-7.89(3H,m), 7.95(1H,d, J=8Hz), 8.09(1H,d, J=8Hz), 8.43(1H,t-like), 8.75(1H,s)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-ピリジルメチルカルバモイル) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.65(3H,br s), 3.00(6H,br s), 3.26(3H,s), 3.73(1H,br d, J=17Hz), 3.97(1H,br d, J=17Hz), 4.79(2H,d, J=5Hz), 5.60(2H,br s), 6.67(1H,br s), 6.85(1H,broad), 7.17-7.36(5H,m), 7.46(1H,d, J=8Hz), 7.59(1H,d, J=15Hz), 7.62-7.72(3H,m), 7.90(1H,br d, J=8Hz), 8.15(1H,m), 8.57-8.65(2H,m), 8.88(1H,m)

その四塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.62-2.88(3H,overlapped with H₂O), 3.27(3H,s), 3.50(6H,s), 3.87(1H,d, J=17Hz), 4.25(1H,d, J=17Hz), 5.12(2H,br s), 5.46(1H,d, J=10Hz), 5.62(1H,d, J=10Hz), 6.74(1H,br s), 6.95(1H,br d, J=15Hz), 7.37-7.65(5H,m), 7.81(1H,br d, J=8Hz), 7.89(1H

10

20

30

40

50

, br t, J=7Hz), 8.11(1H, br d, J=8Hz), 8.27(1H, m), 8.34(1H, m), 8.44(1H, br t, J=8Hz), 8.78(1H, br d, J=5Hz), 8.92(1H, m)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-[N-(4-ピリジル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.63(3H, s), 3.00(6H, s), 3.28(3H, s), 3.79(1H, dd, J=7, 15Hz), 3.99(1H, dd, J=7, 15Hz), 5.60(2H, m), 6.68(1H, s), 6.73(1H, d, J=15Hz), 7.19-7.28(3H, m), 7.31-7.42(2H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=15Hz), 7.66-7.78(3H, m), 7.95(1H, dd, J=4, 8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.57(2H, d, J=8Hz), 8.62(1H, s)

その四塩酸塩

10

NMR(CD₃OD, δ): 2.68(3H, s), 3.28(3H, s), 3.49(6H, s), 3.82(1H, d, J=15Hz), 4.02(1H, d, J=15Hz), 5.65(1H, d, J=8Hz), 5.71(1H, d, J=8Hz), 6.87(1H, s), 6.97(1H, d, J=15Hz), 7.54-7.71(6H, m), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.28(2H, m), 8.53(2H, d, J=8Hz), 8.70(2H, d, J=8Hz), 8.91(1H, s)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.59-1.74(2H, overlapped with H₂O), 1.79-1.89(4H, m), 2.63(2H, br s), 3.09-3.20(4H, m), 3.26(3H, s), 3.73(1H, br d, J=17Hz), 3.95(1H, br d, J=17Hz), 4.79(2H, d, J=5Hz), 5.60(2H, s), 6.63(1H, br d, J=15Hz), 6.72(1H, br s), 6.85(1H, br s), 7.17-7.39(5H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.56-7.71(3H, m), 7.91(1H, br d, J=8Hz), 8.16(1H, br d, J=8Hz), 8.61(1H, d, J=5Hz), 8.65(1H, br s), 8.89(1H, br t, J=5Hz)

20

その四塩酸塩

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.81-1.98(6H, m), 2.80(3H, br s), 3.27(3H, s), 3.69-3.79(4H, m), 3.89(1H, br d, J=17Hz), 4.40(1H, br d, J=17Hz), 5.16(2H, br s), 5.48(1H, br d, J=10Hz), 5.63(1H, br d, J=10Hz), 6.89(1H, br s), 7.04(1H, br d, J=15Hz), 7.33-7.70(6H, m), 7.89(1H, br s), 8.15(1H, br s), 8.39-8.50(2H, m), 8.53(1H, br s), 8.79(1H, br s), 9.04(1H, br s)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

およびその四塩酸塩

30

(7) 8-[2, 6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.74(3H, s), 3.05(3H, d, J=5Hz), 3.27(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.90(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, J=16Hz), 6.77(1H, t-like), 7.07(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.33(2H, m), 7.40-7.49(2H, m), 7.60(1H, d, J=16Hz), 7.90-8.00(2H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.63(1H, d, J=2Hz)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.29(3H, s), 2.48(3H, s), 2.82(3H, d, J=5Hz), 2.92(3H, s), 3.13(3H, s), 3.55(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.75(1H, dd, J=4, 16Hz), 5.41-5.54(2H, m), 7.05(1H, d, J=16Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=16Hz), 7.81-8.00(4H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.35(1H, t-like), 8.74-8.84(2H, m), 8.98(1H, br peak)

40

(8) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.69(2H, br s), 1.84(4H, br s), 2.63(3H, s), 3.05(3H, d, J=5Hz), 3.18(4H, br s), 3.26(3H, s), 3.72(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.96(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.59(2H, s), 6.65(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, s), 7.00-7.70(7H), 7.83-8.21(3H), 8.58(1H, s)

その三塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 1.87(6H, br s), 2.71(3H, s), 2.98(3H, s), 3.27(3H, s), 3.78(4H, br s), 3.82(

50

1H, d, J=17Hz), 4.02(1H, d, J=17Hz), 5.64(1H, d, J=11Hz), 5.72(1H, d, J=11Hz), 6.82-8.30(10H), 8.79(1H, br s)

(9) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.67(3H, s), 3.04(3H, d, J=5Hz), 3.18-3.24(4H, m), 3.28(3H, s), 3.70(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90-4.01(5H, m), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.62(1H, br d, J=15Hz), 6.78(2H, s), 7.22(1H, br d, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, t, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz), 7.67(1H, br d, J=8Hz), 7.90-8.00(2H, m), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.61(1H, br s)

10

その三塩酸塩

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ): 2.86(3H, br s), 3.07(3H, s), 3.29(3H, s), 3.73-3.90(5H, m), 3.98-4.06(4H, m), 4.48(1H, br d, J=17Hz), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.99-7.09(2H, m), 7.30-7.69(6H, m), 8.68-8.80(2H, m), 9.44(1H, br s)

実施例 7 1

下記の化合物を実施例 5 と同様にして得た。

(1) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-ピリジルアセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.66(3H, s), 3.02(6H, s), 3.26(3H, s), 3.63-3.79(3H, m), 3.96(1H, br d, J=18 Hz), 6.55-6.67(2H, m), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, s), 7.16-7.40(6H, m), 7.40-7.55(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.10-8.21(2H, m), 8.32(1H, s-like), 8.62(2H, d, J=6 Hz)

20

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチルニコチンアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.64(3H, s), 2.77(3H, s), 2.99(6H, s), 3.27(3H, s), 3.64-3.77(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.56-5.67(2H, m), 6.51(1H, d, J=16Hz), 6.69(1H, s), 6.76(1H, br peak), 7.15-7.38(4H, m), 7.45-7.48(2H, m), 7.66-7.74(1H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.30-8.40(3H, m), 8.64(1H, d, J=6Hz)

30

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(イソニコチンアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.66(3H, s), 3.04(6H, s), 3.27(3H, s), 3.76(1H, br d, J=18Hz), 3.98(1H, br d, J=18Hz), 5.60(2H, s), 6.65(1H, d, J=16Hz), 6.69(1H, s), 7.17-7.42(4H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.54(1H, d, J=16Hz), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.78(2H, d, J=6Hz), 7.90(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.33(1H, d, J=8Hz), 8.41(1H, d, J=2Hz), 8.76(1H, s), 8.84(2H, d, J=6Hz)

(4) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-ピリジルアセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-ピペリジノキノリン

40

NMR(CDC1₃, δ): 2.61-2.90(6H, m), 2.68(3H, br s), 3.20(4H, br peak), 3.25(3H, s), 3.65-3.80(3H, m), 3.98(1H, br d, J=18Hz), 5.59(2H, s), 6.52(1H, d, J=16Hz), 6.72(1H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.25-7.41(5H, m), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=16Hz), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.08-8.19(1H, m), 8.23-8.33(2H, m), 8.61(2H, d, J=6Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-ピリジルアセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4-モルホリノキノリン

NMR(CDC1₃, δ): 2.67(3H, s), 3.22(4H, br), 3.27(3H, s), 3.66-3.76(4H, m), 3.98(4H, m), 5.68(2H, m), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.78(1H, s), 6.94(1H, br), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.50(6H, m), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, dd, J=4, 8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, br), 8.60(2H, d, J=7H

50

z), 8.68(1H, s)

実施例 7 2

下記の化合物を実施例 1 9 と同様にして得た。

(1) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - [3 - [N - (4 - ピリジル) カルバモイル] フェニル] ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチル - 4 - ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.50(3H, s), 3.01(6H, s), 3.19(3H, s), 3.92(2H, m), 5.40(2H, m), 6.32(1H, br), 6.65(1H, s), 7.03(1H, m), 7.14(2H, m), 7.28-7.42(4H, m), 7.64(1H, m), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.78(2H, m), 8.40-8.52(2H, m), 8.69(1H, br), 9.47(1H, br)

その三塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 2.41(3H, s), 3.07(3H, s), 3.27(6H, s), 3.42-3.70(2H, m), 5.40(1H, d, J=15Hz), 5.52(1H, d, J=15Hz), 6.62(1H, s), 7.18-7.48(9H, m), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, m), 8.10-8.20(3H, m), 8.44(2H, m)

(2) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - (3 - ニトロフェニル) ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.44(3H, s), 3.06(6H, s), 3.23(3H, s), 3.77(1H, dd, J=3, 18Hz), 4.70(1H, dd, J=10, 18Hz), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.44-5.53(1H, m), 5.56(1H, d, J=10Hz), 7.68(1H, s), 7.10-7.21(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.29-7.48(3H, m), 7.63-7.74(2H, m), 8.20(1H, s), 9.90(1H, s)

(3) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - [3 - [(E) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ビニル] フェニル] ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチル - 4 - ジメチルアミノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.48(3H, s), 3.04(6H, s), 3.22(3H, s), 3.65-3.87(2H, m), 5.41(1H, d, J=8Hz), 5.61(1H, d, J=8Hz), 5.63(1H, br), 6.68-6.80(2H, m), 7.00-7.22(7H, m), 7.29-7.36(2H, m), 7.45(1H, t, J=8Hz), 7.57(1H, s), 7.70(1H, d, J=8Hz), 8.52(2H, d, J=7Hz), 8.86(1H, br)

その三塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 2.57(3H, s), 3.27(3H, s), 3.46(6H, s), 3.70(1H, d, J=15Hz), 3.90(1H, d, J=15Hz), 5.63(1H, d, J=8Hz), 5.76(1H, d, J=8Hz), 6.75(1H, m), 6.80(1H, s), 7.15(1H, m), 7.30-7.45(4H, m), 7.58(1H, m), 7.66-7.99(6H, m), 8.12(2H, d, J=8Hz), 8.68(2H, d, J=8Hz)

(4) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - [3 - [N - (4 - ピリジル) カルバモイル] フェニル] ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチル - 4 - ピペリジノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 1.65-1.90(6H, m), 2.54(3H, s), 3.11-3.29(7H, m), 4.00(2H, br s), 5.49(2H, br s), 6.32(1H, br s), 6.70(1H, br s), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.19(2H, br d, J=8Hz), 7.23-7.48(5H, m), 7.63(1H, br d, J=8Hz), 7.75(2H, br d, J=6Hz), 8.49(2H, br d, J=6Hz), 8.88(1H, br s), 9.35(1H, br s)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃ - CD₃OD, δ): 1.81-1.94(6H, m), 2.57(2H, br s), 3.24(3H, s), 3.67-3.77(4H, m), 3.82(1H, br d, J=17Hz), 4.19(1H, br d, J=17Hz), 5.48(1H, d, J=10Hz), 5.67(1H, d, J=10Hz), 6.73(1H, br s), 7.18(1H, br t, J=8Hz), 7.39-7.65(7H, m), 7.92(1H, br s), 8.45-8.54(4H, m)

(5) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - [3 - [N - (4 - ピリジル) カルバモイル] フェニル] ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチル - 4 - モルホリノキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.59(3H, s), 3.17-3.26(7H, m), 3.91-4.01(4H, m), 5.41(1H, d, J=10Hz), 5.49(1H, d, J=10Hz), 6.45(1H, br s), 6.76(1H, s), 7.00-7.10(2H, m), 7.19(1H, br d, J=8Hz), 7.22-7.48(5H, m), 7.68(1H, br d, J=8Hz), 7.82(2H, br d, J=7Hz), 8.51(2H, br d, J=7Hz), 8.58(1H, br s), 9.51(1H, br s)

その三塩酸塩

NMR(CDCl₃ - CD₃OD, δ): 2.66(3H, s), 3.25(3H, s), 3.68-4.07(9H, m), 4.19(1H, br s), 5.49(1H, d, J=7.5Hz), 5.69(1H, d, J=7.5Hz), 6.92(1H, br s), 7.16(1H, br s), 7.41-7.70(7H, m), 7.91(1

10

20

30

40

50

H, br s), 8.40-8.59(4H, m)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-[4-[N-(4-ピリジルメチル)カルバモイル]フェニル]ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.56(3H, s), 3.17(3H, br), 3.49-3.82(2H, m), 4.54(2H, br), 5.47(1H, d, J=8Hz), 5.57(1H, m), 7.15(2H, br), 7.23-7.33(5H, m), 7.46(2H, br), 7.60(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, m), 8.46(2H, br), 8.93(1H, br)

その二塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 3.00(3H, s), 3.28(3H, s), 3.80(2H, m), 4.84(2H, br), 5.70(1H, d, J=8Hz), 5.84(1H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=4Hz), 7.84(2H, m), 7.91(4H, m), 8.04(2H, d, J=8Hz), 8.78(2H, d, J=8Hz), 9.03(1H, m)

10

(7) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-[3-(メタンスルホニルアミノカルボニル)フェニル]ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

mp: 239-242°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.64(3H, s), 3.22(3H, s), 3.28(3H, s), 3.79(1H, br d, J=17Hz), 3.90(1H, br d, J=17Hz), 5.52(1H, d, J=10Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.22-7.60(7H, m), 7.81(1H, br s), 8.09(1H, d, J=8Hz)

(8) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-[3-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェニル]ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

20

mp: 235-240°C

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.37(3H, s), 2.61(3H, s), 3.21(3H, s), 3.80(1H, br d, J=17Hz), 3.90(1H, br d, J=17Hz), 5.51(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 6.99-7.13(2H, m), 7.18-7.49(9H, m), 7.70(1H, br s), 7.97(2H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz)

(9) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-[3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル]フェニル]ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.62(3H, s), 3.22(3H, s), 3.63-3.88(2H, m), 5.49(1H, d, J=8Hz), 5.63(1H, d, J=8Hz), 5.67(1H, br), 6.78-6.88(2H, m), 7.03-7.25(7H, m), 7.33(2H, m), 7.48(1H, m), 7.59(1H, br), 8.02(1H, br), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.41(1H, br), 8.51(2H, d, J=7Hz)

30

その二塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 2.93(3H, s), 3.28(3H, s), 3.77(1H, d, J=15Hz), 3.89(1H, d, J=15Hz), 5.65(1H, m), 5.72(1H, d, J=8Hz), 5.84(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.40(3H, m), 7.59-8.00(9H, m), 8.13(2H, d, J=8Hz), 8.69(2H, d, J=8Hz), 9.00(2H, m)

(10) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-[3-[(Z)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル]フェニル]ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.61(3H, s), 3.17(3H, s), 3.76(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.01(1H, dd, J=5, 16Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.60(1H, d, J=10Hz), 5.73(1H, t-like), 6.35(1H, d, J=11Hz), 6.64(1H, d, J=11Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.94-7.19(5H, m), 7.19-7.37(4H, m), 7.37-7.51(2H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.23-8.58(3H, m)

40

(11) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-[3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]フェニル]ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン

NMR(CDCl₃, δ): 2.61(3H, s), 2.66-2.80(4H, m), 3.22(3H, s), 3.80(1H, dd, J=4, 17Hz), 4.23(1H, dd, J=5, 17Hz), 5.47(1H, d, J=10Hz), 5.53(1H, t-like), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.71(1H, d, J=8Hz), 6.90-7.13(4H, m), 7.19(1H, s-like), 7.21-7.35(4H, m), 7.42-7.50(2H, m), 8.02(1H, s-like), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.43(2H, d, J=6Hz)

その二塩酸塩

50

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.82-2.97(5H, m), 3.06-3.21(5H, m), 3.40-3.90(2H, m, (overlap in H₂O)), 5.61(2H, s), 6.48(1H, br s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=8Hz), 7.16-7.31(2H, m), 7.67-7.88(6H, m), 7.93(2H, d, J=6Hz), 8.75-8.89(3H, m), 8.96(1H, s)

実施例 7 3

(1) 8-[N-第三級ブトキシカルボニル-N-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンジル]アミノ]-2-メチルキノリンを、8-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルキノリンと臭化2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンジルから製造例6と同様にして得た。

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.24, 1.66(9H, s), 2.72, 2.78(3H, s), 2.96, 3.04(3H, s), 3.16-3.22, 3.56-3.66(2H, m), 5.18-5.38, 5.50-5.69(2H, m), 6.83-8.08(11H, m) 10

(2) 8-[N-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジル]-N-第三級ブトキシカルボニルアミノ]-2-メチルキノリンを製造例11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.20, 1.63(3H, s), 2.14-2.20, 2.59-2.88(2H, m), 2.19, 2.23(3H, s), 5.07-5.22, 5.54-5.70(2H, m), 6.83-7.88, 7.66, 8.00(7H, m)

(3) 8-[N-第三級ブトキシカルボニル-N-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル]アミノ]-2-メチルキノリンを実施例1と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.24, 1.60(9H, s), 2.74(3H, s), 3.05(3H, s), 3.08(3H, s), 2.84, 2.90, 3.80, 3.86(2H, m), 5.00-5.16, 5.62-5.72(2H, m), 6.16(1H, br), 6.48(1H, m), 6.56(1H, m), 6.60-6.98(1H, m), 7.10(1H, m), 7.46(1H, m), 7.50-7.66(4H, m), 7.75(2H, m), 7.96(1H, m) 20

(4) 8-[N-第三級ブトキシカルボニル-N-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル]アミノ]-2-メチルキノリン(32.3mg)の酢酸エチル(0.5ml)溶液に、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5ml)を氷冷下に加え、この混合物を同温度で30分間、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルアミノ]-2-メチルキノリン二塩酸塩(22.0mg)を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 3.00(3H, s), 3.20(3H, s), 3.31(3H, s), 3.84-4.06(2H, m), 4.71-4.85(2H, m), 6.25(1H, m), 6.55(1H, m), 7.07(1H, m), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.31(2H, m), 7.42-7.58(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 8.57(1H, m) 30

実施例 7 4

水素化ナトリウム(油中60%、38mg)の無水ジメチルホルムアミド(2.0ml)中の懸濁液に、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(189mg)を窒素雰囲気中氷水浴内で加えた。40分間攪拌後、沃化メチル(0.06ml)を加え、この混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水で2回で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉碎して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N-メチル-N-[4-(ジメチルカルバモイル)シンナモイル]グリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(160mg)を淡黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.72(3H, s), 2.98(3H, br s), 3.11(3H, br s), 3.23(6H, s), 3.41(1H, d, J=16Hz), 4.36(1H, d, J=16Hz), 5.66(2H, s), 6.97(1H, d, J=15Hz), 7.14-7.59(10H), 7.66(1H, d, J=15Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz) 40

実施例 7 5

(1) 8-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン(1.67g)、トリエチルアミン(0.9ml)と無水ジクロロメタン(84ml)の混合物に、塩化3-メトキシカルボニルプロピオン(0.7ml)を加えた。室温で9時 50

間攪拌後、トリエチルアミン (1.8 ml) と塩化 3-メトキシカルボニルプロピオニル (1.4 ml) を加え、この混合物をさらに 30 分間攪拌した。反応混合物を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を、クロロホルムを溶出溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-(3-メトキシカルボニルプロピオニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (2.04 g) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.63-3.05(4H), 2.74(3H, s), 3.69(3H, s), 5.68(2H, s), 7.18-7.46(6H), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, br s)

(2) 8-[2, 6-ジクロロ-3-(3-メトキシカルボニルプロピオニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (447 mg)、ヨードメタン (0.1 ml) とジメチルホルムアミド (5.0 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (油中 60%, 44 mg) を氷水冷下で加えた。同温度で 2 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を、クロロホルムを溶出溶媒として用いるカラムクロマトグラフィーで精製して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(3-メトキシカルボニルプロピオニル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (310 mg) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.15(1H, dt, J=16, 7Hz), 2.30-2.55(2H), 2.65-2.78(1H), 2.75(3H, s), 3.19(3H, s), 3.68(3H, s), 5.67(2H, s), 7.21-7.49(6H), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(3-メトキシカルボニルプロピオニル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (303 mg) のメタノール (3 ml) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を室温で加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、1 N 塩酸で pH 4 に中和した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。水層を塩化ナトリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、8-[3-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (242 mg) を灰色がかった白色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(1H, m), 2.53-2.69(3H), 2.67(3H, s), 3.23(3H, s), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 7.18-7.53(6H), 8.08(1H, d, J=8Hz)

(4) 8-[3-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-N-メチルアミノ]-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (139 mg)、3-アミノ-N-メチルベンズアミド (51.3 mg) と無水ジクロロメタン (4 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (71.5 mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54.6 mg) を加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し、ジエチルエーテルで粉砕して、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[3-[N-(3-メチルカルバモイルフェニル)カルバモイル]プロピオニル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (103 mg) を非晶質粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.32(1H, m), 2.48-2.69(2H), 2.72(3H, s), 2.82(1H, m), 2.97(3H, d, J=6Hz), 3.19(3H, s), 5.64(2H, s), 6.74(1H, br s), 7.20-7.50(8H), 7.57-7.67(2H), 8.04(1H, d, J=8Hz), 9.17(1H, s)

実施例 7 6

(1) 8-[3-(N-アセトキシアセチル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-ヒドロキシ-2-メチルキノリンと臭化 3-(N-アセトキシアセチル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルから実施例 9 と同様にして得た。

mp: 104-105°C

NMR(CDCl₃, δ): 2.22(3H, s), 2.72(3H, s), 3.20(3H, s), 4.12(1H, d, J=15Hz), 4.45(1H, d, J=15Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 5.68(1H, d, J=10Hz), 7.20-7.50(6H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-[3-(N-アセトキシアセチル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロ

10

20

30

40

50

ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (640 mg) のメタノール (6.4 ml) 溶液に、炭酸カリウム (395 mg) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル = 3 : 1、V/V) で精製して、8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (N - ヒドロキシアセチル - N - メチルアミノ) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (580 mg) を無色非晶質として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.74(3H, s), 3.20-3.29(4H, m), 3.62(1H, dd, J=15, 4Hz), 3.80(1H, dd, J=15, 5Hz), 5.62(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 7.20-7.50(6H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz)

(3) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (N - ヒドロキシアセチル - N - メチルアミノ) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (200 mg) とトリエチルアミン (99.9 mg) の乾燥ジクロロメタン (2 ml) 溶液に、塩化メタンスルホニル (62.2 ml) を氷冷下で加え、この混合物を30分間攪拌した。混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (N - メタンスルホニルオキシアセチル - N - メチルアミノ) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (220 mg) を無色非晶質として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.22(3H, s), 3.24(3H, s), 4.30(1H, d, J=15Hz), 4.50(1H, d, J=15Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 5.69(1H, d, J=10Hz), 7.21-7.53(6H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(4) ジメチルアミン塩酸塩 (2.79 g) とトリエチルアミン (6.92 g) のジクロロメタン (50 ml) 中の混合物に、塩化4 - ブロモベンゾイル (5 g) を氷冷下で徐々に加え、この混合物を同温度で20分間、室温で2時間攪拌した。混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、4 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ブロモベンゼン (5.20 g) を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.97(3H, br s), 3.10(3H, br s), 7.30(2H, d, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz)

(5) 3 - アミノフェニルホウ素酸ヘミ硫酸塩 (4.88 g) のトルエン (57 ml) 中の混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (659 mg)、炭酸ナトリウム (6.04 g) の水 (28.5 ml) 溶液、4 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ブロモベンゼン (5.2 g) とメタノール (14.3 ml) を室温に加え、この混合物を80℃に加熱した。90分後、冷却した反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をn - ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して、4 - (3 - アミノフェニル) - N, N - ジメチルベンズアミド (4.7 g) を褐色結晶として得た。

mp: 139-141℃

NMR(CDCl₃, δ): 3.04(3H, br s), 3.13(3H, br s), 3.75(2H, br s), 6.69(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, s), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.47(2H, d, J=8Hz), 7.59(2H, d, J=8Hz)

(6) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (N - メタンスルホニルオキシアセチル - N - メチルアミノ) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (110 mg)、4 - (3 - アミノフェニル) - N, N - ジメチルベンズアミド (60.2 mg) と炭酸カリウム (94.2 mg) のN, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 中の混合物を60℃で12時間攪拌し、酢酸エチルと水を加えた。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1、V/V) で精製して、8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - [2 - [4' - (ジメチルカルバモイル) ビフェニル - 3 - イルアミノ] アセチル] - N - メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (30 mg) を無色非晶質として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 3.01(3H, br s), 3.12(3H, br s), 3.27(3H, s), 3.51(1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.67(1H, br dd, J=17, 5Hz), 4.81(1H, br s), 5.66(1H, d, J=10Hz), 5.71(1H, d, J=10Hz), 6.49(1H, br dd, J=8, 3Hz), 6.70(1H, s), 6.91(1H, br d, J=8Hz), 7.17-7.59(11H, m), 8.02(1H, d, J=8Hz)

実施例 77

10

20

30

40

50

下記の化合物を実施例 6 3 と同様にして得た。

(1) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [3- [4- (メチルカルバモイル) ベンジルオキシ] ベンゾイル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン
NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 2.98(3H, m), 3.33(3H, s), 5.03(2H, m), 5.60(2H, m), 6.40(1H, br), 6.80-8.10(15H, m)

(2) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [3- [4- (メチルカルバモイル) フェノキシメチル] ベンゾイル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン
NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 2.90(3H, m), 3.33(3H, s), 5.00(2H, m), 5.55(2H, m), 6.15(1H, br), 6.80-8.10(15H, m)

10

(3) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [3- [2- [4- (メチルカルバモイル) フェニル] エチル] ベンゾイル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン
NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H, s), 2.80(3H, br), 2.90(3H, d, J=7Hz), 3.33(3H, br), 5.60(2H, d, J=8Hz), 6.20(1H, br), 6.90-8.10(15H, m)

(4) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- [6- [(E) -2- (4-メチルカルバモイルフェニル) ビニル] ピリジン-2-イルカルボニル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン
NMR(CDCl₃, δ): 2.69(3H, s), 3.02(3H, d, J=6Hz), 3.45(3H, s), 5.48(1H, d, J=12Hz), 5.55(1H, d, J=12Hz), 6.25(1H, br s), 6.83(1H, d, J=15Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.73(14H), 7.98(1H, d, J=8Hz)

20

実施例 7 8

(1) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N-メチル-N- (4-アミノシンナモイルグリシル) アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (50 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に、N, N-ビス (第三級ブトキシカルボニル) -S-メトキシイソチオウレア (28 mg) と酸化水銀 (II) (21 mg) を室温に加え、40℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (8% メタノールのクロロホルム溶液) で精製して、8- [2, 6-ジクロロ-3- [N- [4- [2, 3-ビス (第三級ブトキシカルボニル) グアニジノ] シンナモイルグリシル] -N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (60 mg) を非晶質粉末として得た。

30

NMR(CDCl₃, δ): 1.50(9H, s), 1.53(9H, s), 2.73(3H, s), 3.26(3H, s), 3.64(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.94(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.71(2H, m), 6.40(1H, d, J=16Hz), 6.58(1H, t-like), 7.21-7.35(5H, m), 7.35-7.60(6H, m), 7.64(2H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(2) 8- [2, 6-ジクロロ-3- [N- [4- [2, 3-ビス (第三級ブトキシカルボニル) グアニジノ] シンナモイルグリシル] -N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (51 mg) の酢酸エチルとメタノール中の溶液に、4 N塩化水素のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、この混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残留物をメタノールに溶解した。この溶液をアンモニア水でpH 7ないし8に調整し、減圧濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-アンモニア水) で精製して、8- [2, 6-ジクロロ-3- [N- (4-グアニジノシンナモイルグリシル) -N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (12 mg) を非晶質粉末として得た。

40

NMR(CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.67(3H, s), 3.21(3H, s), 3.48(1H, br d, J=16Hz), 3.71(1H, br d, J=16Hz), 5.50(1H, d, J=10Hz), 5.65(1H, d, J=10Hz), 6.26(1H, d, J=16Hz), 6.97-7.12(3H, m), 7.21-7.36(4H, m), 7.42-7.58(3H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz)

実施例 7 9

8- [2, 6-ジメチル-3- [N-メチル-N- [(E) -3- [6- (2-オキソピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アクリロイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを実施例 5 8 - (1) および (2) と同様にして得た。

50

NMR(CDCl₃, δ): 2.13(2H, quint, J=7.5Hz), 2.36(3H, s), 2.52(3H, s), 2.68(1H, t, J=7.5Hz), 2.72(3H, s), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.11(2H, t, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.47(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, t-like), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.22-7.32(2H, m), 7.38-7.48(2H, m), 7.53(1H, d, J=16Hz), 7.83(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.39-8.46(2H, m)

その二塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.04(2H, quint, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 2.48(3H, s), 2.60(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(3H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, dd, J=4, 16Hz), 3.71(1H, dd, J=4, 16Hz), 4.00(2H, t, J=7.5Hz), 5.41-5.53(2H, m), 6.83(1H, d, J=16Hz), 7.28-7.41(3H, m), 7.81-8.06(5H, m), 8.25(1H, t-like), 8.35(1H, d, J=8Hz), 8.54(1H, d, J=2Hz), 8.98(1H, br s)

10

実施例 8 0

(1) 4-(メトキシカルボニル)-N-メチルシンナムアミドを、4-メトキシカルボニル桂皮酸とメチルアミン塩酸塩から製造例 2 と同様にして得た。

mp: 180-182°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.71(3H, d, J=4.0Hz), 3.87(3H, s), 6.71(1H, d, J=16.5Hz), 7.47(1H, d, J=16.5Hz), 7.70(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.5Hz), 8.14(1H, q, J=4.0Hz)

(2) 4-カルボキシ-N-メチルシンナムアミドを製造例 3 と同様にして得た。

mp: 270-273°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.72(3H, d, J=4.0Hz), 6.70(1H, d, J=16.0Hz), 7.47(1H, d, J=16.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.96(2H, d, J=8.5Hz), 8.14(1H, q, J=4.0Hz)

20

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-[(E)-2-(メチルカルバモイル)ビニル]ベンゾイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

mp: 143-150°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.61(3H, s), 2.73(3H, d, J=5.5Hz), 3.16(3H, s), 3.57(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.85(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.50(2H, s), 6.70(1H, d, J=15.0Hz), 7.35-7.57(5H, m), 7.67(2H, d, J=8.5Hz), 7.79(2H, s), 7.87(2H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.11(1H, q, J=5.5Hz), 8.22(1H, d, J=8.5Hz), 8.72(1H, t, J=5.5Hz)

その塩酸塩

mp: 160-168°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.72(3H, d, J=4.0Hz), 2.89(3H, s), 3.16(3H, s), 3.46-3.79(1H, m), 3.93(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.59(1H, d, J=10.5Hz), 5.65(1H, d, J=10.5Hz), 6.70(1H, d, J=16.0Hz), 7.45(1H, d, J=16.0Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.77-7.97(8H, m), 8.18(1H, q, J=4.0Hz), 8.76(1H, t, J=5.5Hz), 8.94(1H, m)

30

実施例 8 1

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[4-[(E)-2-(メトキシカルボニル)ビニル]ベンゾイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと4-カルボキシ桂皮酸メチルから実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.73(3H, s), 3.27(3H, s), 3.70(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.81(3H, s), 4.00(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.63(2H, s), 6.50(1H, d, J=16.0Hz), 7.19(1H, t, J=4.5Hz), 7.23-7.34(3H, m), 7.37-7.51(3H, m), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.69(1H, d, J=16.0Hz), 7.82(2H, d, J=8.5Hz), 8.02(1H, d, J=8.5Hz)

40

その塩酸塩

mp: 171-175°C

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.88(3H, s), 3.17(3H, s), 3.64(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.76(3H, s), 3.92(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.59(1H, d, J=11.5Hz), 5.66(1H, d, J=11.5Hz), 6.76(1H, d, J=16.0Hz), 7.71(1H, d, J=16.0Hz), 7.78-7.97(10H, m), 8.82(1H, t, J=5.5Hz), 8.92(1H, m)

実施例 8 2

8-[3-[N-[(E)-3-[6-(アセトアミド)ピリジン-3-イル]アクリロ

50

イルグリシル] - N - メチルアミノ] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチル - 4 - モルホリノキノリンを、8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - モルホリノキノリンと塩化 3 - [N - [(E) - 3 - [6 - (アセトアミド) ピリジン - 3 - イル] アクリロイルグリシル] - N - メチルアミノ] - 2, 6 - ジクロロベンジルから実施例 9 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.21(3H, s), 2.67(3H, s), 3.15-3.23(4H, m), 3.36(3H, s), 3.70(1H, dd, J=17, 4 Hz), 3.88-4.01(5H, m), 5.58(1H, d, J=10Hz), 5.63(1H, d, J=10Hz), 6.47(1H, d, J=15Hz), 6.39-6.79(2H, m), 7.19-7.28(1H, overlapped with CDCl₃), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, t, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=15Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, br d, J=8Hz), 8.09(1H, br s), 8.19(1H, br d, J=8Hz), 8.33(1H, br s)

10

実施例 8 3

(1) 8 - [N - [3 - (N - グリシル - N - メチルアミノ) - 2, 6 - ジクロロベンジル] - N - 第三級ブトキシカルボニルアミノ] - 2 - メチルキノリンを 4 - ピリジルカルバミン酸フェニルと反応させて、8 - [N - 第三級ブトキシカルボニル - N - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - (4 - ピリジル) ウレイドアセチル] アミノ] ベンジル] アミノ] - 2 - メチルキノリンを実施例 1 9 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.21, 1.72(9H, s), 2.72(3H, s), 3.08, 3.12(3H, s), 2.80, 3.26, 3.60-3.80(2H, m), 5.03-5.18, 5.58-5.70(2H, m), 6.20(1H, m), 6.83, 6.95(1H, m), 7.18(4H, br), 7.36(1H, m), 7.60(1H, m), 7.90-8.05(2H, m), 8.29(2H, br)

(2) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [N' - (4 - ピリジル) ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルアミノ] - 2 - メチルキノリン三塩酸塩を実施例 7 3 - (4) と同様にして得た。

20

NMR(CDCl₃ - CD₃OD, δ): 2.85(3H, s), 3.29(3H, s), 3.40, 3.61-3.71, 3.84, 3.90(2H, m), 4.86(2H, m), 7.13(1H, m), 7.28(1H, m), 7.46-7.60(5H, m), 7.97(2H, m), 8.48(2H, d, J=8Hz)

実施例 8 4

(1) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(フタロイル - DL - アラニル) アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリンを、8 - (3 - アミノ - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - メチルキノリンと塩化 2 - フタルイミドプロピオニルから製造例 9 と同様にして得た。

mp: 98-100°C (分解)

30

NMR(CDCl₃, δ): 1.75(3H, d, J=6Hz), 2.72(3H, s), 5.14(1H, q, J=6Hz), 5.60(2H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.43(4H), 7.76(2H, dd, J=8, 2Hz), 7.89(2H, dd, J=8, 2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.32-8.39(2H)

(2) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - (フタロイル - DL - アラニル) アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリンを製造例 1 0 と同様にして得た。

mp: 169-171°C

NMR(CDCl₃, δ): 1.56(0.9H, d, J=6Hz), 1.59(2.1H, d, J=6Hz), 2.70(0.9H, s), 2.73(2.1H, s), 3.21(3H, s), 4.77-4.92(1H), 5.00(0.3H, d, J=10Hz), 5.28(0.3H, d, J=10Hz), 5.64(0.7H, d, J=10Hz), 5.70(0.7H, d, J=10Hz), 7.00-8.06(11H)

(3) 8 - [3 - [N - DL - アラニル - N - メチルアミノ] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリンを製造例 1 1 と同様にして得た。

40

NMR(CDCl₃, δ): 1.08-1.16(3H), 2.73(0.9H, s), 2.75(2.1H, s), 3.14(0.7H, q, J=6Hz), 3.21(3H, s), 3.35(0.3H, q, J=6Hz), 5.60-5.72(0.6H), 5.66(1.4H, s), 7.22-7.51(6H), 8.03(1H, d, J=8Hz)

(4) 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバモイル) シンナモイル - DL - アラニル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリンを実施例 1 と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.20(1.8H, d, J=7Hz), 1.27(1.2H, d, J=7Hz), 2.70(1.2H, s), 2.72(1.8H, s), 2.95-3.03(3H, m), 3.23(3H, s), 4.43-4.51(0.4H, m), 4.51-4.63(0.6H, m), 5.53-5.73(2H, m), 6.17-6.30(1H, m), 6.40-6.70(2H, m), 7.18-7.35(2H, m), 7.35-7.63(7H, m), 7.63-7.80(2H, m), 8.0

50

2(1H,d,J=8Hz)

実施例 8 5

(1) 8-[3-[(3-ブロモプロピオニル) アミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを、8-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) -2-メチルキノリンと塩化3-ブロモプロピオニルから製造例9と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H,s), 2.99(0.4H,t,J=6Hz), 3.11(1.6H,t,J=6Hz), 3.68(1.6H,t,J=6Hz), 3.86(0.4H,t,J=6Hz), 5.53(2H,br s), 7.20-7.48(6H), 8.00-8.09(1H), 8.30-8.50(1H)

(2) 8-[3-[(3-ブロモプロピオニル) アミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (2.08g) の無水ジメチルホルムアミド (21ml) 溶液に、フタルイミドカリウム (905mg) を加え、混合物を100℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物に、酢酸エチル (105ml) と水 (105ml) を加え、混合物を氷水冷下で1時間攪拌した。沈殿物を濾過により集め、酢酸エチルと水で洗浄して、

8-[2, 6-ジクロロ-3-[(3-フタルイミドプロピオニル) アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (1.49g) を灰色粉末として得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.70(3H,s), 2.90(2H,t,J=6Hz), 4.12(2H,t,J=6Hz), 5.53(2H,s), 7.18-7.45(6H), 7.72(2H,dd,J=8,2Hz), 7.86(2H,dd,J=8,2Hz), 8.03(1H,d,J=8Hz), 8.15-8.22(1H)

(3) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-(3-フタルイミドプロピオニル) アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを製造例10と同様にして得た。

mp: 176-177℃

NMR(CDCl₃, δ): 2.25-2.52(2H), 2.70(3H,s), 3.18(3H,s), 3.86-4.04(2H), 5.61(2H,s), 7.20-7.46(6H), 7.68(2H,dd,J=8,2Hz), 7.80(2H,dd,J=8,2Hz), 8.00(1H,d,J=8Hz)

(4) 8-[3-[N-(3-アミノプロピオニル)-N-メチルアミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを製造例11と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 1.96-2.21(2H,m), 2.73(3H,s), 2.81-2.98(2H,m), 3.18(3H,s), 5.64(2H,s), 7.20-7.33(3H,m), 7.33-7.50(3H,m), 8.02(1H,d,J=8Hz)

(5) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[3-[4-(メチルカルバモイル) シンナモイルアミノ] プロピオニル] アミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを実施例1と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.03-2.18(1H,m), 2.18-2.33(1H,m), 2.67(3H,s), 2.98(3H,d,J=6Hz), 3.17(3H,s), 3.51-3.64(2H,m), 5.62(2H,s), 6.32-6.42(1H,m), 6.42(1H,d,J=15Hz), 6.73(1H,t-like), 7.17-7.31(3H,m), 7.34-7.51(5H,m), 7.55(1H,d,J=15Hz), 7.73(2H,d,J=8Hz), 8.01(1H,d,J=8Hz)

(6) 8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[3-[N'-[3-(4-ピリジルカルバモイル) フェニル] ウレイド] プロピオニル] -N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] -2-メチルキノリンを実施例19と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.23-2.33(1H,m), 2.33-2.45(1H,m), 2.53(3H,s), 3.10(3H,s), 3.21-3.41(1H,m), 3.41-3.57(1H,m), 5.46(1H,d,J=10Hz), 5.57(1H,d,J=10Hz), 5.82(1H,br peak), 7.03-7.17(1H,m), 7.17-7.34(4H,m), 7.43-7.52(3H,m), 7.67(2H,d,J=6Hz), 7.79(1H,br s), 8.08(1H,d,J=8Hz), 8.45(2H,d,J=6Hz), 8.53(1H,br s), 9.37(1H,br s)

実施例 8 6

8-[3-[N-[N'-(3-アミノフェニル) ウレイドアセチル] -N-メチルアミノ] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンを、8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-(3-ニトロフェニル) ウレイドアセチル] アミノ] ベンジルオキシ] -4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンから製造例15と同様にして得た。

NMR(CDCl₃, δ): 2.48(3H,s), 3.10(6H,br peak), 3.20(3H,s), 5.43(1H,d,J=10Hz), 5.61(1H,d,J=10Hz), 6.22(1H,d,J=8Hz), 6.49(1H,d,J=8Hz), 6.61(1H,s-like), 6.75-6.88(2H,m), 7.15-7.47(7H,m), 7.63-7.71(2H,m)

実施例 8 7

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

8-[2, 6-ジクロロ-3-[N-[N'-(3-イソニコチンアミドフェニル) ウレ

10

20

30

40

50

イドアセチル] -N-メチルアミノ] ベンジルオキシ] -4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンを、8-[3-[N-[N'-(3-アミノフェニル)ウレイドアセチル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンと塩化イソニコチノイル塩酸塩から実施例52と同様にして得た。

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.43(3H, s), 3.03(6H, s), 3.11(3H, s), 3.74-4.08(2H, m), 5.43(1H, d, J=10Hz), 5.53(1H, d, J=10Hz), 6.61(1H, s), 6.89(1H, br peak), 7.03(1H, t-like), 7.08-7.33(4H, m), 7.40(1H, t, J=8Hz), 7.44-7.55(1H, m), 7.55-7.88(5H, m), 8.65(2H, d, J=6Hz), 8.90(1H, br s)

その三塩酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.65(3H, s), 3.14(3H, s), 3.41(6H, s), 3.75(1H, br d, J=18Hz), 5.56(2H, s), 6.48(1H, br s), 6.91(1H, s), 7.18-7.25(2H, m), 7.25-7.33(1H, m), 7.58(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.81(2H, s-like), 7.88(1H, s-like), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=6Hz), 8.88(2H, d, J=6Hz), 9.08(1H, s), 10.61(1H, s)

10

実施例 88

8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-(4-[N-(4-ピリジル)カルバモイル]フェニル)ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンとその二塩酸塩を、8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-(4-カルボキシフェニル)ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと4-アミノピリジンから実施例7と同様にして得た。

実施例 89

8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-(4-[N-(4-ピリジルメチル)カルバモイル]フェニル)ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンを、8-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[N'-(4-カルボキシフェニル)ウレイドアセチル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリンと4-アミノメチルピリジンから実施例7と同様にして得た。

20

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.56(3H, s), 3.17(3H, br), 3.49-3.82(2H, m), 4.54(2H, br), 5.47(1H, d, J=8Hz), 5.57(1H, m), 7.15(2H, br), 7.23-7.33(5H, m), 7.46(2H, br), 7.60(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, m), 8.46(2H, br), 8.93(1H, br)

その二塩酸塩

NMR(CD₃OD, δ): 3.00(3H, s), 3.28(3H, s), 3.80(2H, m), 4.84(4H, br), 5.70(1H, d, J=8Hz), 5.84(1H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=4Hz), 7.84(2H, m), 7.91(4H, m), 8.04(2H, d, J=8Hz), 8.78(2H, d, J=8Hz), 9.03(1H, m)

30

実施例 90

(1) 2-アミノ-3-ベンジルオキシピリジン(5.01g)のポリリン酸(40ml)中の懸濁液に、アセト酢酸エチル(6.51g)を60℃で滴下し、この混合物を100℃で3時間で加温した。混合物を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウムで中和して、クロロホルムで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製して、9-ヒドロキシー-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(880mg)を得た。

mp:146.3℃

40

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.46(3H, s), 6.30(1H, s), 7.00(1H, t, J=8Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 8.51(1H, d, J=8Hz)

(2) 9-[2,6-ジメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを実施例9と同様にして得た。

NMR(CDC₃Cl₃, δ): 2.31(3H, s), 2.45(3H, s), 2.49(3H, s), 3.00(3H, d, J=5Hz), 3.25(3H, s), 3.63(1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82(1H, dd, J=17, 4Hz), 5.27(2H, s), 6.23(1H, br q, J=5Hz), 6.36(1H, s), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.73(1H, br t, J=5Hz), 7.05(1H, t, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=9Hz), 7.17(1H, d, J=9Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.55(1H, d, J=15Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz), 8.74(1H, d, J=8Hz)

50

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 215/38	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 237/28	C 0 7 D 237/28	
C 0 7 D 237/30	C 0 7 D 237/30	
C 0 7 D 239/74	C 0 7 D 239/74	
C 0 7 D 241/38	C 0 7 D 241/38	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 1 7

(72)発明者 澤田 由紀

茨城県つくば市吾妻1-602-208

(72)発明者 井上 隆幸

茨城県つくば市竹園2-11-18-202

(72)発明者 田中 洋和

兵庫県宝塚市花屋敷荘園3-10-21

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特開昭62-120365 (JP, A)

特許第3346437 (JP, B2)