The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	防御因子増強型の抗潰瘍薬2（1H）-Quinolinone誘導体の合成研究
Author(s)	田房，不二男
Citation	大阪大学，1987，博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/35585
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

防御因子増強型の抗潰瘍薬

2(1H)-Quinolinone 誘導体の合成研究

田房　不二男

86、Y-3

目　　次

総　論

第一節　消化性潰瘍治療薬の歴史的背景・・・・・・1

第二節　胃粘膜防御機構及び従来の防御因子増強剤についての概説・・・・・・・・・・5

第三節　プロスタグランディンの防御因子増強作用についての概説・・・・・・・・・・8

第四節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (OPC-12759) に関する研究の概要・・・・12

本　論

第一章　2(1H)-quinolinone 骨格を有するα-アミノ酸誘導体の合成・・・・・・・・・・20

第一節　α-アミノ酸置換位置の異なる2(1H)-quinolinone 誘導体の合成・・・20

第二節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (OPC-12759) 類縁化合物の合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27

第三節　2(1H)-Quinolinone のα-アミノ酸誘導体の抗潰瘍効果・・・・・・・・・・38

第二章　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成と抗潰瘍効果について・・・・・・・・・・45

第一節　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

第二節　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の抗潰瘍作用・・・・・・・・・・・・・・52

第三章　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及び Oxindole 誘導体の合成及び不斉性の抗潰瘍作用に与える影響・・・・・・・・54

第一節　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及び Oxindole 誘導体の合成・・・・・・・54

第二節　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及びOxindole 誘導体における不斉性の抗潰瘍作用に与える影響・・・・・63

第四章　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid の主代謝産物の合成と抗潰瘍作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・65

第一節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid の主代謝産物の合成・・・・・・65

第二節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid の主代謝産物の抗潰瘍作用・・・69

結　論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・70

謝　辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・71

第五章　実験の部・・・・・・・・・・・・・・・・・・72

第一節　第一章第一節の実験・・・・・・・・・・・72

第二節　第一章第二節の実験・・・・・・・・・・・81

第三節　第一章第三節の実験・・・・・・・・・・100

第四節　第二章第一節の実験・・・・・・・・・・101

第五節　第三章第一節の実験・・・・・・・・・・107

第六節　第四章第一節の実験・・・・・・・・・・112

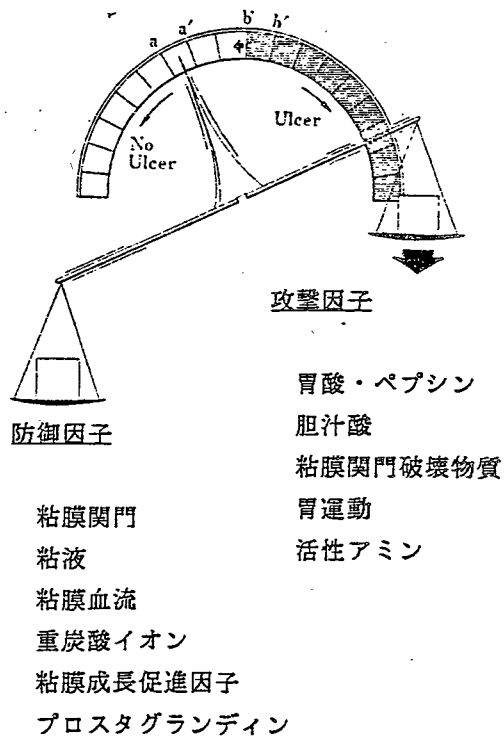
文　献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・117

総論

第一節　消化性潰瘍治療薬の歴史的背景

胃及び十二指腸潰瘍は Günsberg[1]の胃液による胃粘膜消化説を契機として，一般には消化性潰瘍という用語で呼ばれている。消化性潰瘍は古くは16世紀より知られている疾患であるが，近年X線検査法，内視鏡検査法の確立などの診断面の進歩に加えて，その成因に関する理解が急速に深まり，治療面で目ざましい進歩をとげている。消化性潰瘍は胃液中のペプシン及び塩酸の消化作用により生ずる上部消化管の粘膜筋板を越える組織欠損を意味し，潰瘍の発生部位は胃酸の影響の及ぶ下部食道，胃及び十二指腸に限定されている。

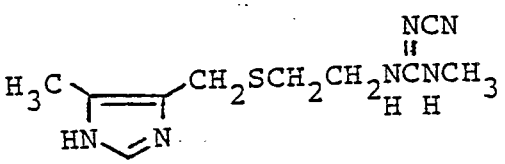
第1図．消化性潰瘍の成因に関する模式図[2]



消化性潰瘍罹患率は全人口の12-16%，好発年齢層は胃潰瘍の場合 40-60歳で男性に多いと言われている。また胃潰瘍の3ヶ月の平均治癒率は 63%で，再発率は年平均 10%であると言われている。また，発生機構に関してはShay[2]らの仮説であるバランス説，即ち攻撃因子（aggressive fac-

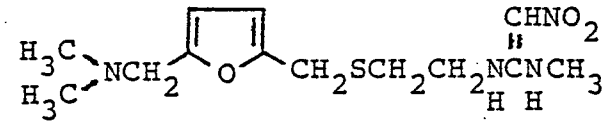
tor)と防御因子(defensive factor)のバランスの不均衡に原因を求める二元論で説明されてきた。Schwarz[3]により no acid no ulcer といわれるように，酸・ペプシンの攻撃因子の昂進に基づく攻撃因子と防御因子との破綻が潰瘍の成因とされ，攻撃因子の抑制と防御因子の増強が潰瘍治療に重要なファクターであるといわれている。さらに近年，生化学的あるいは病理組織学的進歩に伴って粘膜血流，粘膜障壁などを含めた防御因子との間のバランスの喪失による組織の消化に起因するといわれているが，なお環境・心身医学的要因も無視できないのが現状である。

消化性潰瘍の薬物治療は，長い期間，制酸薬，抗コリン薬，静穏薬の三種に依存してきた。各々の群の薬物は改良，開発が行われ臨床面で今日なお繁用される薬剤である。その後，薬物受容体の研究，特に構造活性相関の面からヒスタミンH_2受容体拮抗薬シメチジン[4]が開発され，攻撃因子抑制薬をめぐり，目覚ましい発展の幕開けとなった。シメチジンは消化性潰瘍治療薬として画期的な新薬となっただけでなく，ヒスタミンの胃液分泌促進作用が何故，抗ヒスタミン薬で拮抗されないかという薬理学上の課題に，受容体理論の面から一つの解答を与えた点でも意義が大きい。ヒスタミンH_2受容体拮抗薬は強い抗潰瘍作用を有し，副作用の多い従来の抗コリン薬と比

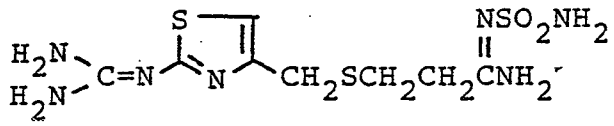


シメチジン

較にならない臨床上の利点を持つことからシメチジンは消化性潰瘍の薬物治療の第一選択薬となった。シメチジンに続き，さらに作用強度の高いラニチジン[5]，ファモチジン[6]などの薬剤も開発され市販されておりヒスタミンH_2受容体拮抗薬の分野では現在も激しい開発競争が続けられている。

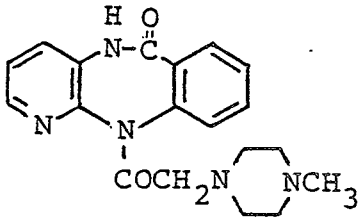


ラニチジン



ファモチジン

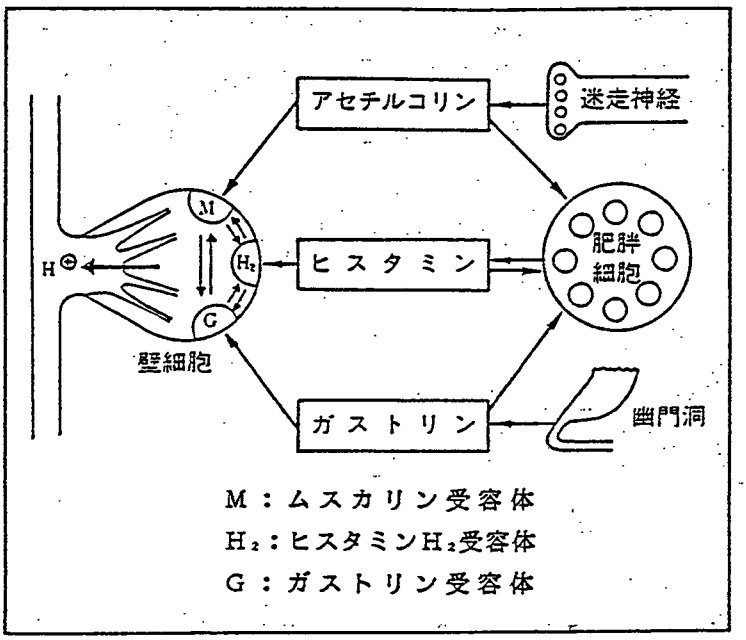
次に選択的に胃酸分泌細胞に作用し，ムスカリンM_1受容体を遮断する薬物ピレンゼピン[7]も登場した。ピレンゼピンは，従来の抗コリン薬とは異なり副作用が少なく，選択性の高い強力な胃酸分泌抑制薬と言われている。



ピレンゼピン

ピレンゼピンの酸分泌抑制作用はヒスタミンH_2受容体拮抗薬とは異なり，次頁の第2図に

第２図．壁細胞への酸分泌刺激の伝達とその受容体[8)]



示すように，迷走神経刺激のアセチルコリンを介した伝達をムスカリン受容体に対して拮抗的に抑制することにより，酸およびペプシノーゲン分泌を強力かつ選択的に抑制することに基づくといわれている。また投与中止後のヒスタミンH_2拮抗薬にしばしば見受けられるような，いわゆる rebound現象は少ないといわれている。

上記のように，攻撃因子抑制薬は著しい進展を続けてきたが，その問題点としてヒスタミンH_2受容体拮抗薬投与中止後の rebound 現象により再発率が高いこと，長期投与により防御機構の機能低下を招く，などの問題点が指摘されている。このような点から，最近，防御因子を増強する薬剤に興味が持たれている。

第二節　胃粘膜防御機構及び従来の防御因子増強薬についての概説

従来より粘膜防御機構を構成する因子としては粘液関門，粘膜関門，粘膜血流及び十二指腸防御機構などがあげられるが，まずそれらの防御機構について簡単に述べる。

胃粘液関門は胃粘膜の表層上皮細胞，腺窩上皮細胞から分泌され，粘膜表層及び腺窩内腔をゲル状の緻密なムチン層で被覆する粘液層である。この層は水素イオンやペプシンの逆拡散（back diffusion）を防止する一方，粘膜側から内腔へ分泌される重炭酸イオンをこの層内に封じ込み内腔から浸透する水素イオンの緩衝，中和によって粘膜を保護する場である。

胃粘膜関門は胃内腔から粘膜内への水素イオンのback diffusion と胃粘膜細胞間隙から胃内腔へのナトリウムイオンの移動を阻止する胃粘膜の特性，すなわち粘膜上皮の防御能である。この防御線が破壊されると back diffusion した水素イオンがヒスタミンの分泌を促し，毛細血管の透過性を亢進させ出血を引き起こす。また，このヒスタミンは壁細胞からの塩酸分泌をも刺激するので，一層水素イオンの back diffusion を促進させるという悪循環をもたらし，組織傷害を悪化させると考えられている。この粘膜関門の破綻は結局，上皮細胞の機能を破壊するため粘液分泌が障害され，粘液関門そのものにも重大な影響を与え，組織障害に拍車をかけるわけで

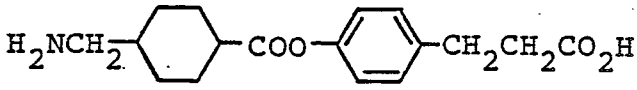
ある。

胃粘膜血流は粘膜防御機構の根幹をなす最も重要な因子である。胃血流量は心拍出量の約4%で，その 72%を粘膜血流が占め，ヒトでは胃体部の方が前庭部より多く，胃角部小彎は胃粘膜のうちで最も血流に乏しい。この部位は潰瘍の好発部位に一致する。胃粘膜血流は一般に，加齢とともに減少することがわかっている。これは胃防御能の低下と粘膜血流の減少には密接な関連があることを示すものである。また，胃潰瘍例の潰瘍治癒過程における胃粘膜血流の回復性が高齢者ほど不良であることも指摘されている。

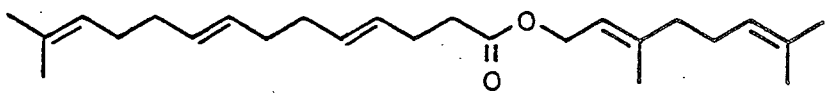
十二指腸防御機構は十二指腸球部を中心に存在するBrunner腺から分泌される粘液，重炭酸塩による粘膜の保護，及び十二指腸粘膜に分布するセクレチン分泌細胞から放出されるセクレチンによる制酸作用，酸分泌抑制作用によって機能している。

今まで述べてきたことから，攻撃因子と防御因子の均衡の破綻による潰瘍の発生を防御因子の面から見ると，粘液関門の質的・量的変化，粘膜関門の脆弱化，粘膜血流の低下，十二指腸防御機構の障害ということである。従って，これらの関門あるいは機構を支える構成成分の賦活，新生に寄与するものが防御因子増強薬と呼ばれる一群の抗潰瘍薬である。これらの中，使用頻度の高い代表的な薬剤として cetraxate, gefarnate, sucralfate, proglumide などがある。それらの作用機序として，胃粘膜血流改善作用，胃粘液分泌促進作用，組織修復作用，

水素イオンの back diffusion の抑制作用，粘膜被覆作用などが提唱されているが，その作用機序の明確なものはない。

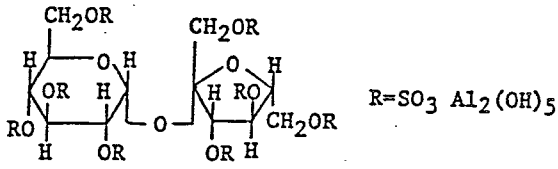


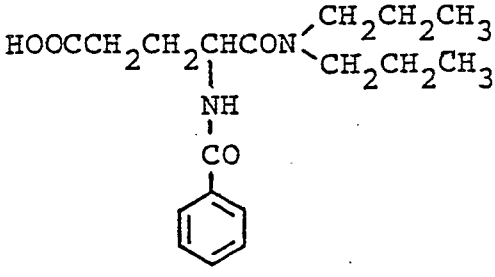
cetraxate



gefarnate

sucralfate: ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩





proglumide

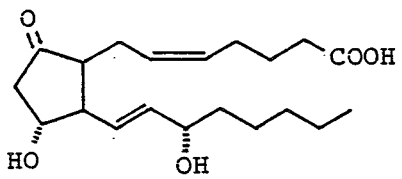
第三節　プロスタグランディンの防御因子増強作用についての概説

次に，最近消化性潰瘍における病態に対する新しいデータの蓄積とその研究に基づき防御因子，特にプロスタグランディン（PG）を増強させることは，胃酸分泌抑制につながるという報告も提出され，興味を持たれていることから防御因子とプロスタグランディンについて概説する。Bennett は消化管粘膜細胞が PG を産生することを最初に報告している[9]が，PG は胃ならびに腸に対して様々な生物活性を示すことが知られている[10]。PG は血中では比較的安定であるが[11]，体循環により肺あるいは肝を通過すると 95%が不活性化される[12]。また同一組織内で合成され，かつ不活性化されることも特徴である[13]。胃壁においても各種の胃液分泌刺激に対応してPG を遊離することが知られている[14]。

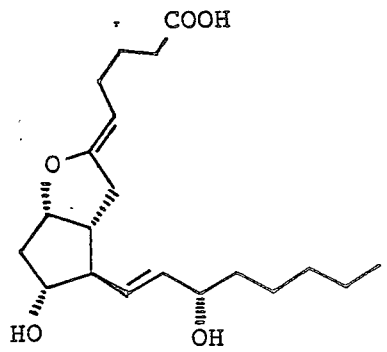
Robertら[15]が壊死惹起物質による胃病変に対して PG は用量依存的にその胃病変発生を抑制することを明らかにしたが，胃酸分泌抑制作用を持たない PG 誘導体においても胃病変発生が抑制されることから提唱された“cytoprotection”なる概念[15]は消化器病研究者に衝撃的話題を提供した。

Dousa[16]は胃粘膜防御機構の中で，最終的に細胞保護作用に重要な働きをするのは，glycoprotein（GP）または glycosaminoglycans（GAG）などの粘液物質であり，これらの生合成ならびに異化に対して，内因性の PG が

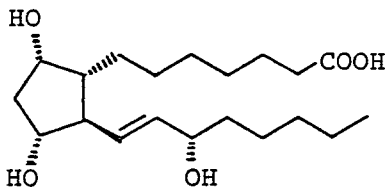
総括的に調節していることが粘膜防御機構のなかで最も重要な部分を占めていることを強調している。一方，内因性の PG はリソゾーム内の多くの加水分解酵素の遊離を抑制し，その結果 PG は胃粘膜の GAG及び GP の異化作用を減弱せしめる。これら両者が相まって，粘膜防御作用を発揮していると考えられる。さらに，この両者の間に cAMP の関与が指摘されており，Dousaは PG→cAMP→GAG のルートを想定している。これらの環境では O_2の供給が十分であるとする条件が設定されねばならないことも強調している。O_2の供給源としての粘膜微小循環はきわめて重要であるが，内因性 PG が胃粘膜局所の微小循環，粘膜血流を総括的に調節していると考えられるデータは多い。また外因性の PGE_2 ないし PGI_2 は強力な粘膜血流増強作用をもっているが $PGF_2\alpha$ は逆に低下させる。これらのことから，内因性 PG は粘膜血流の維持に大きく貢献していると考えられる。



Prostaglandin E_2

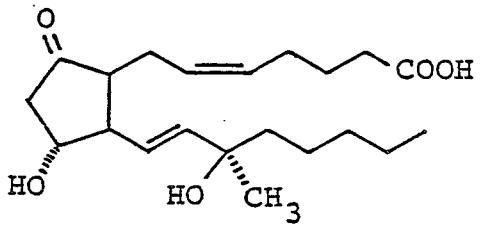


prostaglandin I_2

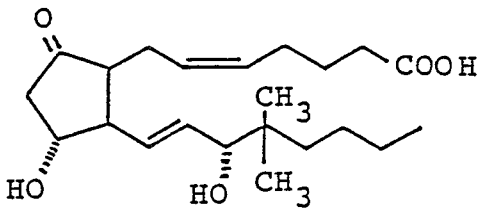


prostaglandin $F_{1\alpha}$

先に述べたように，胃粘膜 PG は種々の外的ならびに内的刺激によりその合成が促進され，刺激に対応して粘膜を保護する cytoprotective PGが遊離される（適応性細胞保護作用）。内的刺激により合成・遊離される PG は続いて投与される壊死惹起物質による病変の発生を阻止し得る細胞保護作用を有するものである[15]。このPGの cytoprotection の発現機序については，粘液分泌促進，sodium pump の維持作用，adenylate cyclase 活性の上昇作用，粘膜血流量の増大やアルカリ分泌の促進などが指摘されている[17]。これらの点から，医薬品としての PG 誘導体が着目され，その開発を目的とした多



15-Methyl-prostaglandin E_2



16,16-Dimethyl-prostaglandin E_2

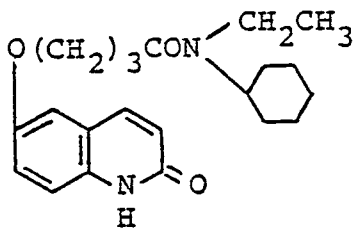
くの研究がなされた。その結果，2種の誘導体，すなわち 15-メチル PGE_2 及び 16,16-ジメチル PGE_2 は，経口投与によっても PGE_2 に比べはるかに強力な酸分泌抑制作用を持つことが判明した。このような外因性の PG はエタノール，強酸，強アルカリなどによる直接的な急性胃粘膜障害の発生に対しても用量依存的に抑制しており，PG による cytoprotection は主として粘液分泌促進に基づくものと推察されている[18]。現在までに数多くのPG 誘導体が消化性潰瘍治療薬として試みられ，高い治癒促進効果が認められている。しかしながら，1) 共通の副作用として制酸作用を示す用量では下痢，嘔吐などが高い頻度で発現し，このような全身性の副作用を持つ点，2) 外因性 PG の長期投与時に胃粘膜の内因性 PG 量が減少する可能性がある点，などが外因性の PG 誘導体を医薬品として開発する上での問題点となっている。

しかし，慢性胃潰瘍においては少なくともその潰瘍の存続，遷延化に胃粘膜の PG 量の欠乏，あるいは組織傷害に対する PG 合成系の反応性の低下が大きく関与しているものと考えられている。従って，この観点からすれば本来胃粘膜が具えている胃粘膜防御能の中で大きな役割を果たしていると考えられる内因性 PG の合成能を高めることは，一般的な外的ならびに内的刺激に対応する胃粘膜防御のみならず，限局性組織欠損である潰瘍の治療に対してもその意義は極めて大きいと考えられる。

第四節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759)に関する研究の概要

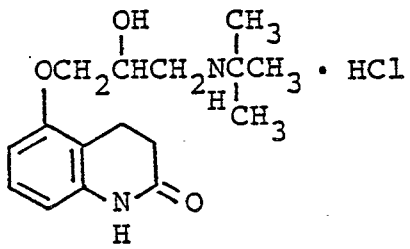
第一節で述べたように，消化性潰瘍薬の歴史は重曹などの制酸薬に始まり，ヒスタミンH_2受容体拮抗薬，ムスカリンM_1受容体遮断薬に至る攻撃因子抑制薬の開発が時代の主流をなし，粘膜防御因子に着目した薬剤の開発はほとんど行われていなかった。しかし，既に述べたようにヒスタミンH_2受容体拮抗薬投与中止後の再発率が高いこと，攻撃因子抑制薬の長期投与により防御機構の機能低下を招きやすいことなどの問題点が指摘されていること，また慢性潰瘍患者及び高齢の潰瘍患者において，しばしば低酸症が見受けられること，難治性潰瘍患者中に攻撃因子抑制薬に抵抗を示す症例が存在することなどの点から臨床治療においては攻撃因子抑制薬のみが用いられるのは不完全であり，防御因子を増強させる薬剤も必要であると考えられる。これらの点から著者は防御因子増強薬，特に内因性プロスタグランディン合成促進薬の開発を目的として以下の研究を行った。

著者は以前に，2(1H)-quinolinone 骨格を有する血小板機能抑制薬シロスタゾール[19]の開発研究に携わり，その途上で右に示すような 2(1H)-quinolin-

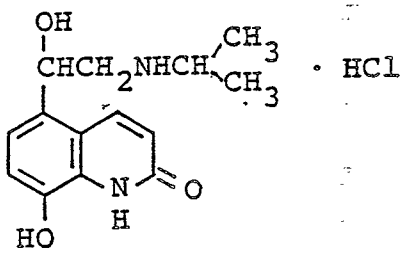


N-Cyclohexyl-N-ethyl-4-[6-(1,2-dihydro-2-oxoquinoloxy]butyramide

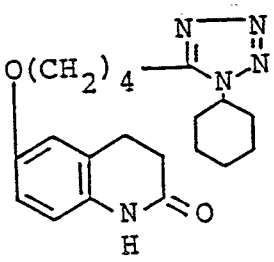
one 骨格を有するアミド誘導体が胃に対して特異的に高い臓器分布を示すこと，胃の血流量を増加させること，血小板機能抑制作用と共に胃酸分泌抑制作用を併せ持つことなどの知見を得ていた[20]。ここで用いられている2(1H)-quinolinone 骨格は既に我々の研究所で開発され臨床に供されている，β－アドレナリン遮断薬であるカルテオロール[21]，β－アドレナリン作働薬であるプロカテロール[22]及び血小板機能抑制薬であるシロスタゾール[23]等に用いられており，医薬品の基本骨格として有用なヘテロ環であることが確かめられている。



カルテオロール

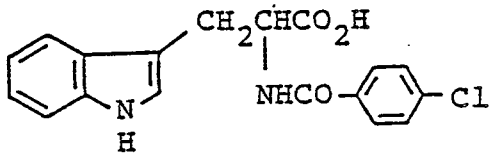


プロカテロール



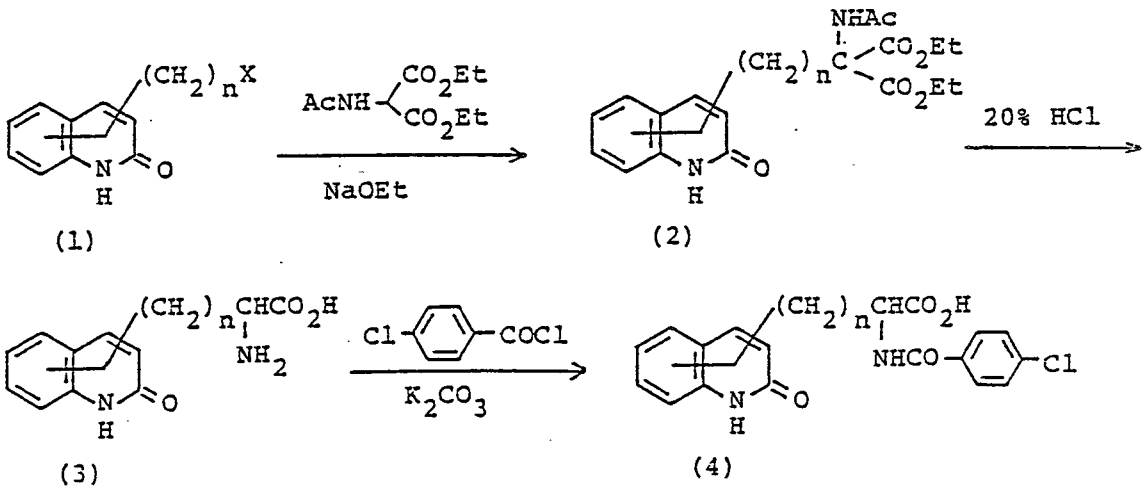
シロスタゾール

一方，従来からグルタミン[24]，メチオニン[25]等のα－アミノ酸誘導体は効力は弱いながら防御因子を増強させるタイプの抗潰瘍薬として知られており，また最近トリプトファンの誘導体である抗ガストリン薬 Benzotript[26]も報告されたが，その粘膜防御作用についての報告はない。これらの点から，著者は防御因子の増強により抗潰瘍効果を発揮する薬剤の開発を目的として，2(1H)-quinolinone 骨格を用い，そのα－アミノ酸誘導体を種々合成し，それらの化合物の抗潰瘍効果を検討した。



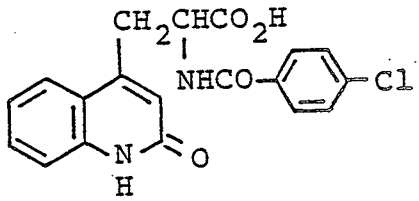
Benzotript

第３図．2(1H)-Quinolinone のα－アミノ酸誘導体の合成経路



2(1H)-quinolinone のα－アミノ酸誘導体は前記のように，ω－haloalkyl-2(1H)-quinolinone と diethyl acetamidomalonate との反応を key step として合成した[27]（第一章第一節）。

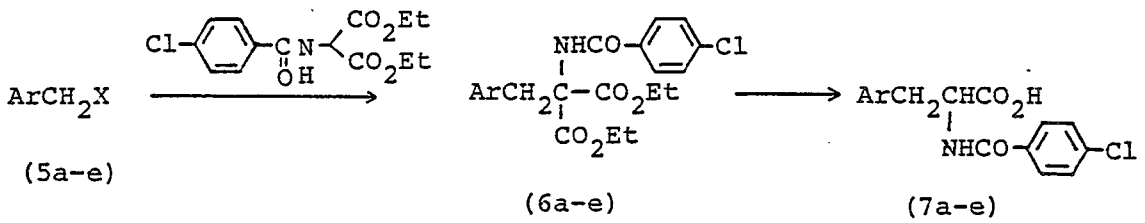
このようにして合成した（4）を用い慢性潰瘍の実験モデルであるラット酢酸潰瘍[28]に対する治癒効果を試験し，その構造活性相関についての検討を行った。その結果，α－アミノ酸のN-アシル誘導体に活性が認められた。これらの中で，特に 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid（OPC-12759）は最も優れた効果を示した。また，OPC-12759 は胃損傷に対する細胞保護作用を示し，この作用は胃の内因性プロスタグランディン E_2 合成促進効果による防御因子の増強に起因することが判った（第一章第二節）。

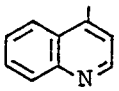
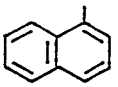
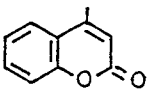
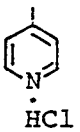
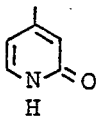


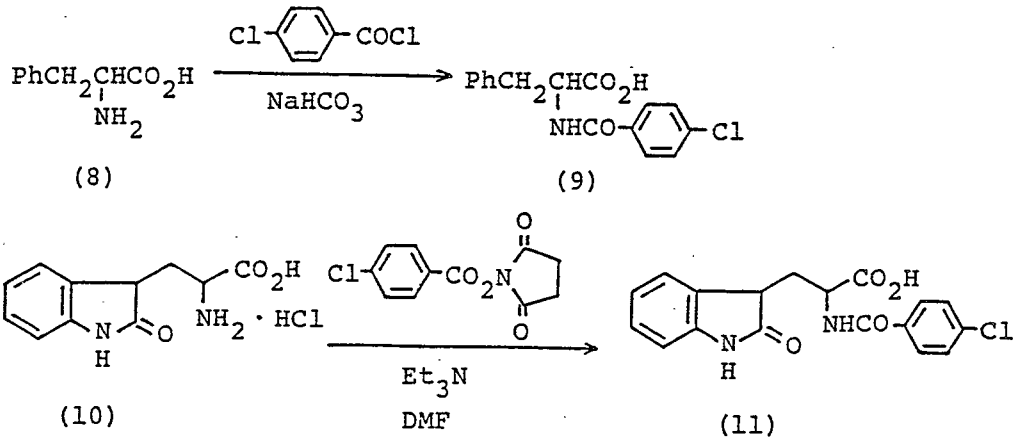
OPC-12759

次に，α－アミノ酸部分を 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid に固定し，3位の芳香族ヘテロ環を種々変換した場合に，骨格変換が構造活性相関にどのような影響を与えるかについて検討を行った[29]。化合物の合成は各芳香族ヘテロ環の methanesulfonyloxymethyl 誘導体，または chloromethyl 誘導体を出発物質として行った（第二章第一節）。

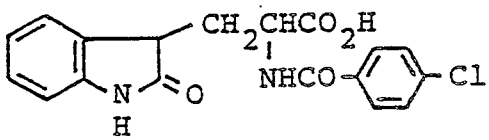
第４図．3-芳香族置換　α－アミノ酸誘導体の合成経路



	Ar	X		Ar	X
a)		OMs	d)		Cl
b)		Cl	e)		Cl
c)		Cl			



これらの酢酸潰瘍に対す治療効果を検討したところ，塩基性または中性の骨格の場合は抗潰瘍効果が失われ，酸性のアミドプロトンを有する場合にのみ活性が認められた。これらの中で

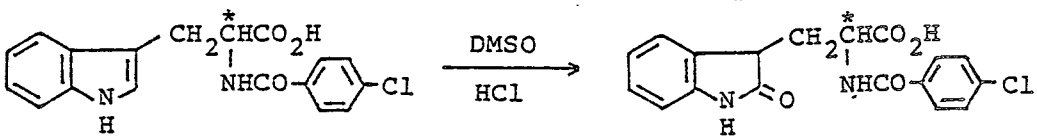


(11)

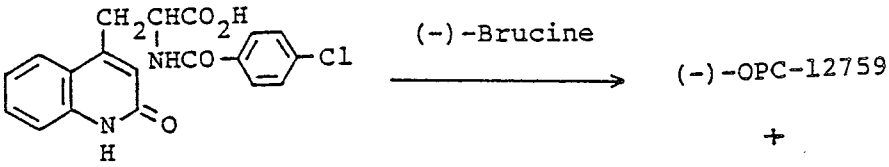
α-(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (11) は 2(1H)-quinolinone 骨格の場合とほぼ同等の活性を示した（第二章第二節）。

前記のように合成したα－アミノ酸誘導体は不斉点を有するため，α－アミノ酸部分について二種の光学異性体が存在し得る。そこで，α－アミノ酸部分の不斉性が抗潰瘍活性に与える影響を知る目的で 2-(4-chloro-

第５図. Oxindole 及び 2(1H)-Quinolinone の光学活性α－アミノ酸誘導体の合成



L or D (12)　　L or D (11)

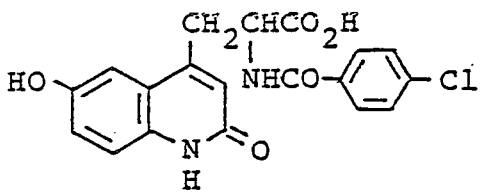


OPC-12759

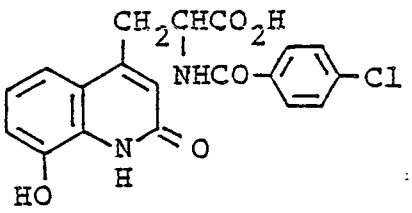
benzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) (4b) の二種の光学異性体，及び α-(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (11) のα－アミノ酸部分についての二種の光学異性体の合成を行った[30]（第三章第一節）。

上記の異性体の酢酸潰瘍に対する治療効果を比較検討したところ，両者の効果の間に有意差は認められなかった。（第三章第二節）。

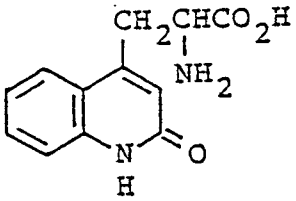
最後に，2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acidの代謝物としてマススペクトルデータの解析から構造が推定された，2(1H)-quinolinone 骨格の6位または8位の hydroxy 体（13 及び 14）の合成を行い，その構造を決定した[31]（第四章第一節）。



(13)



(14)



(15)

また，これらの代謝物の抗潰瘍効果を試験したところ何れにも活性が認められなかった。この事実から OPC-12759 の抗潰瘍効果は代謝産物によるものではなく OPC-12759 そのものにより発現する事が判明した（第四章第二節）。

以上の検討の結果，2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2-(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) は胃粘膜の内因性プロスタグランディンE_2量を増加させることにより防御因子を増強し，抗潰瘍作用を発現する優れた抗潰瘍薬であり，その作用はα－アミノ酸部分の不斉性の影響を受けず，またその代謝物には抗潰瘍作用はなく薬理効果は OPC-12759 そのものによる事が判った。

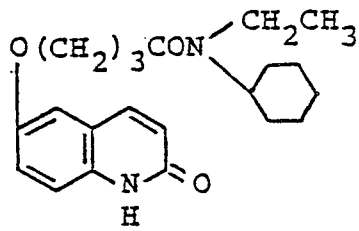
本論

第一章　2(1H)-quinolinone 骨格を有するα－アミノ酸誘導体の合成

第一節　α－アミノ酸置換位置の異なる 2(1H)-quinolinone誘導体の合成

消化性潰瘍治療薬の研究・開発は制酸薬，ヒスタミンH_2受容体拮抗薬，ムスカリンM_1受容体遮断薬などの攻撃因子抑制薬の開発が時代の主流をなし，防御因子の増強に着目した薬剤の開発はほとんど行われていなかった。しかし，1)ヒスタミンH_2受容体拮抗薬投与中止後の再発率が高いこと，2)攻撃因子抑制薬の長期投与により防御機構の機能低下を招きやすいこと，3)慢性潰瘍患者及び高齢の潰瘍患者において，しばしば低酸症が見受けられること，4)攻撃因子抑制薬に抵抗する症例が存在することなどから臨床治療においては攻撃因子の抑制のみでは不完全であり，防御因子を増強させる薬剤の開発も必要であると考えられる。

著者は以前に，血小板機能抑制薬シロスゾール[19]の開発研究において，その吸収・代謝過程で右に示した 2(1H)-quinolinone のアミド誘導体が胃の血流量を増加させること，胃酸



N-Cyclohexyl-N-ethyl-4-[6-(1,2-dihydro-2-oxoquinoloxy]butyramide

分泌抑制作用を持つなどの知見を得ていた[20]。ここで用いられている 2(1H)-quinolinone 骨格の有用性は既に我々の研究室で開発され臨床に供されている，β－アドレナリン遮断薬カルテオロール[21]，β－アドレナリン作働薬プロカテロール[22]及び血小板機能抑制薬シロスタゾール[23]等の基本骨格であることにより確かめられている。（総論第四節）

一方，グルタミン[24]，メチオニン[25]等のα－アミノ酸誘導体は効力は弱いながら防御因子を増強させることが知られており，また最近トリプトファン誘導体である抗ガストリン薬 Benzotript[26]も報告されたことから，著者はα－アミノ酸誘導体に興味を抱いた。

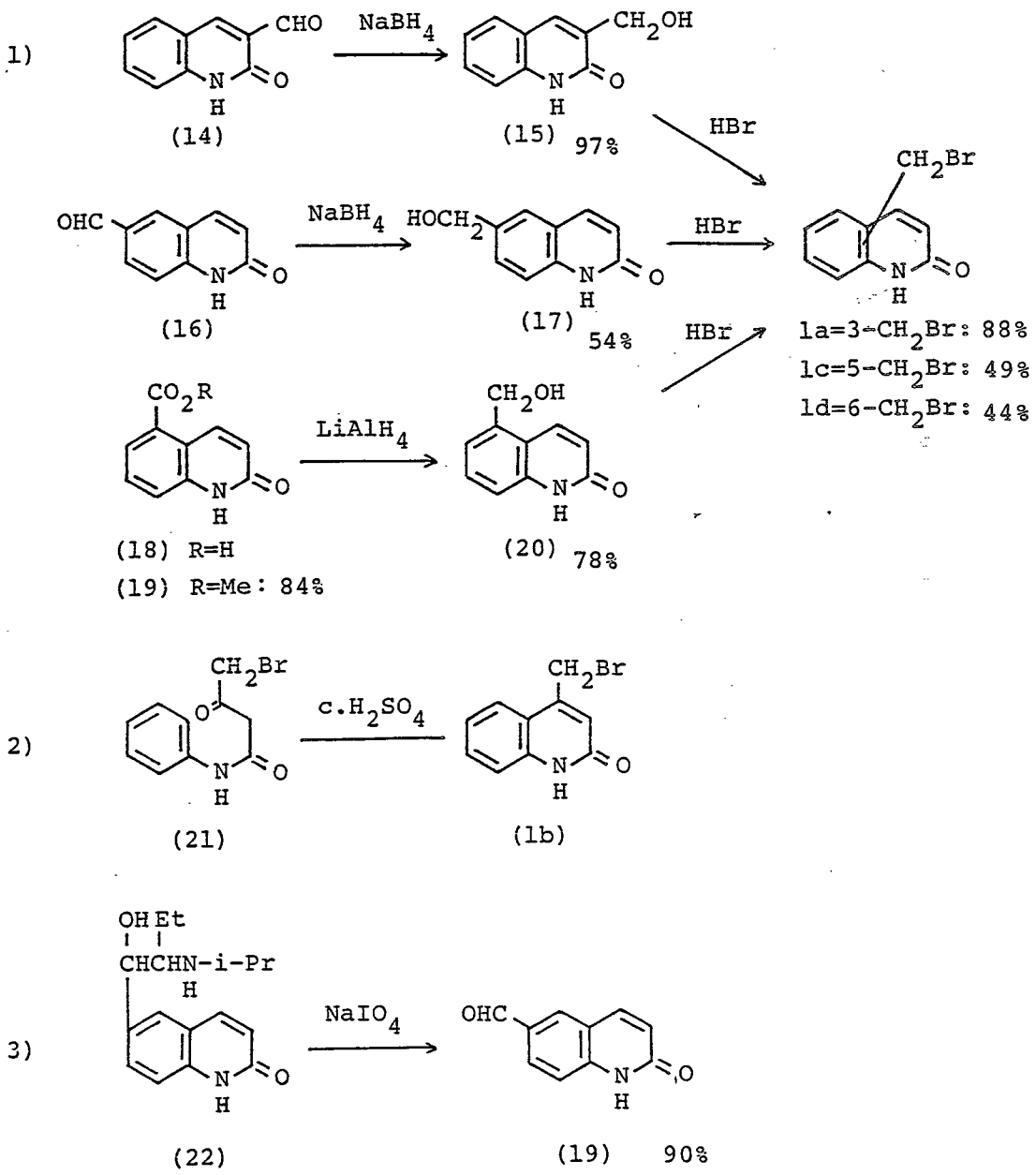
以上の点から，粘膜防御因子の増強により抗潰瘍効果を発揮する薬剤の開発を目的として，2(1H)-quinolinone 骨格を用い，側鎖部分にα－アミノ酸を有する誘導体を合成し，慢性潰瘍の実験モデルであるラット酢酸潰瘍[28]に対する治癒効果についての検討に着手した。

まづ，最適置換位置の検討を行った。α－アミノ酸部分を 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid に固定し，2(1H)-quinolinone の 3～6 位に置換した誘導体の合成を行った。化合物の合成は 2(1H)-quinolinone の halomethyl 誘導体 (1a-d) と diethyl acetamidomalonate との反応を key step として，第6図に示す経路に従って行った[27]。ここで用いた重要中間体である halomethyl 誘導体 (1a-d) のうち化合物 (1a) は 2(1H)-quinolinone-3-carboxaldehyde[32] (14) の水素化

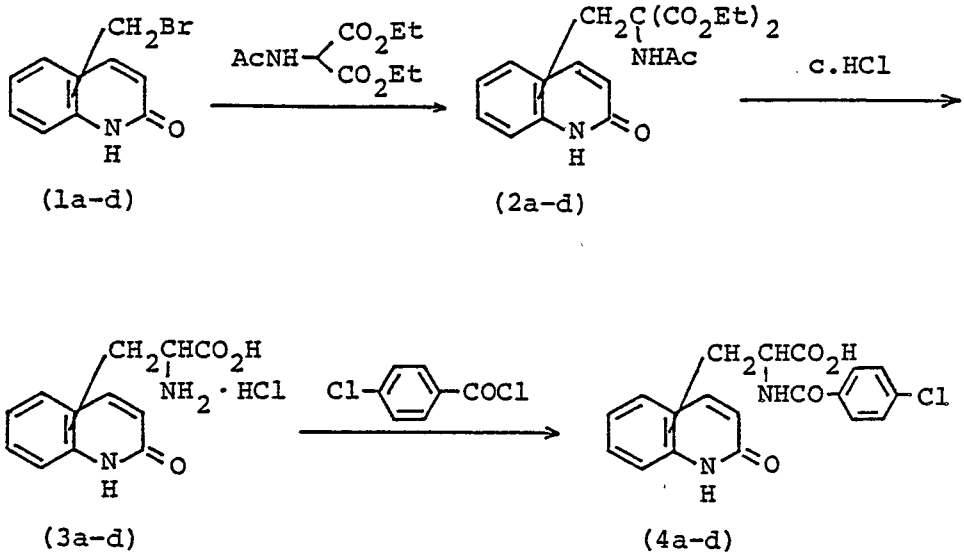
ホウ素ナトリウムを用いた還元反応により 97% の収率で合成した，2(1H)-quinolinone-3-methanol (15) を 47% HBr を用いてブロム化することにより 88% の収率で得た。また，化合物 (1c) は 2(1H)-quinolinone-5-carboxylic acid (16)[33]をメタノール中，塩化チオニルを用いて 84% の収率でエステル体 (17) とした後，水素化リチウムアルミニウムで還元することにより 78% の収率で得た 2(1H)-quinolinone-5-methanol (18) を 47% HBr を用いてブロム化し 44% の収率で合成した。化合物 (1d) は 6-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2(1H)-quinolinone[34] (22) のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化により 90% の収率で得た 2(1H)-quinolinone-6-carboxaldehyde[35] (19) を用いて 1a の合成法と同様の経路により合成した。最後に，化合物 (1b) は文献上既知の合成法[36]に従い，N-(4-bromoacetoacetyl)aniline (21) の濃硫酸中における閉環反応により得た。上記のようにして合成した 1a-d と diethyl acetamidomalonate とをナトリウムエトキシドを塩基として用いて縮合させることによりマロン酸誘導体 (2a-d) に導いた。2a-d の収率，及び各種物性値は第1表に示した。次に，2a-d を 20% HCl を用いて加水分解することにより，α-アミノ酸の塩酸塩 (3a-d) を得た。3a-d の収率，各種物性値は第2表に示した。最後に，3a-d を炭酸カリウムの存在下 4-chlorobenzoyl chloride との Schotten-Baumann 型反応によりアミド誘導体 (4a-d) を合成した。4a-d の収率，及び各種物

性 値 は 第 3 表 に 示 し た 。

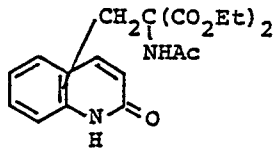
第6図. Bromomethyl-2(1H)-quinolinone 誘導体の合成経路



第７図．2(1H)-Quinolinone の 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid 誘導体の合成経路



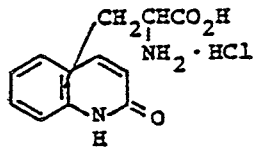
第１表．Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinonyl)propionate 誘導体の化学収率，及び物性値



(2a-d)

	Position	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)		
						C	H	N
2a	3	67	Colorless prisms (EtOH)	228—230 (dec.)	$C_{19}H_{22}N_2O_6$	60.95 (61.09	5.92 5.93	7.48 7.37)
2b	4	74	Colorless prisms (EtOH)	224—226 (dec.)	$C_{19}H_{22}N_2O_6$	60.95 (60.88	5.92 5.92	7.48 7.29)
2c	5	79	White powder (EtOH)	210—213 (dec.)	$C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2\,H_2O$	59.52 (59.87	6.05 5.86	7.31 7.27)
2d	6	55	White powder (EtOH)	253—256	$C_{19}H_{22}N_2O_6$	60.95 (60.88	5.92 5.96	7.48 7.55)

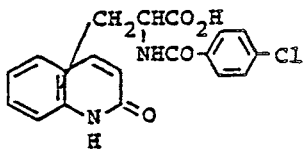
第２表．2-Amino-3-(2(1H)-quinolinonyl)propionic Acid Hydrochloride 誘導体の化学収率，及び物性値



(3a–d)

	Position	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found) C	H	N
3a	3	86	White powder (MeOH–Acetone)	271—272 (dec.)	$C_{12}H_{13}ClN_2O_3$	53.64 (53.99)	4.50 (4.93)	10.43 (10.25)
3b	4	89	Colorless prisms (EtOH–H_2O)	220—225 (dec.)	$C_{12}H_{13}ClN_2O_3 \cdot H_2O$	50.27 (50.57)	5.27 (4.86)	9.77 (9.79)
3c	5	Quant.	White powder (DMF–H_2O)	307—309 (dec.)	$C_{12}H_{12}ClN_2O_3 \cdot 1/2\,H_2O$	59.74 (61.06)	5.43 (5.20)	11.61 (11.89)
3d	6	89	White powder (MeOH–Ether)	283—285 (dec.)	$C_{12}H_{13}ClN_2O_3$	53.24 (53.18)	5.59 (5.39)	10.35 (10.24)

第３表．2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinonyl)propionic Acid 誘導体の化学収率，及び物性値



(4a–d)

	Position	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found) C	H	N
4a	3	68	White powder (EtOH–H_2O)	270—271.5	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4$	61.55 (61.49)	4.08 (4.17)	7.56 (7.56)
4b	4	49	White powder (DMF–H_2O)	288—290 (dec.)	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4 \cdot 1/2\,H_2O$	60.09 (59.77)	4.25 (4.03)	7.38 (7.35)
4c	5	63	Colorless needles (DMF–H_2O)	>300	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4$	61.55 (61.50)	4.08 (4.06)	7.56 (7.32)
4d	6	36	Pale yellow powder (DMF–H_2O)	275—280 (dec.)	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4$	61.55 (61.53)	4.08 (3.91)	7.56 (7.62)

このようにして得られた 4a-d を酢酸潰瘍を用いた抗潰瘍試験に供した。その結果，4位置換体が最も優れた効果を示すことが判った。詳細な抗潰瘍効果及び構造活性相関については第一章第三節で述べる。

第二節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) 類縁化合物の合成

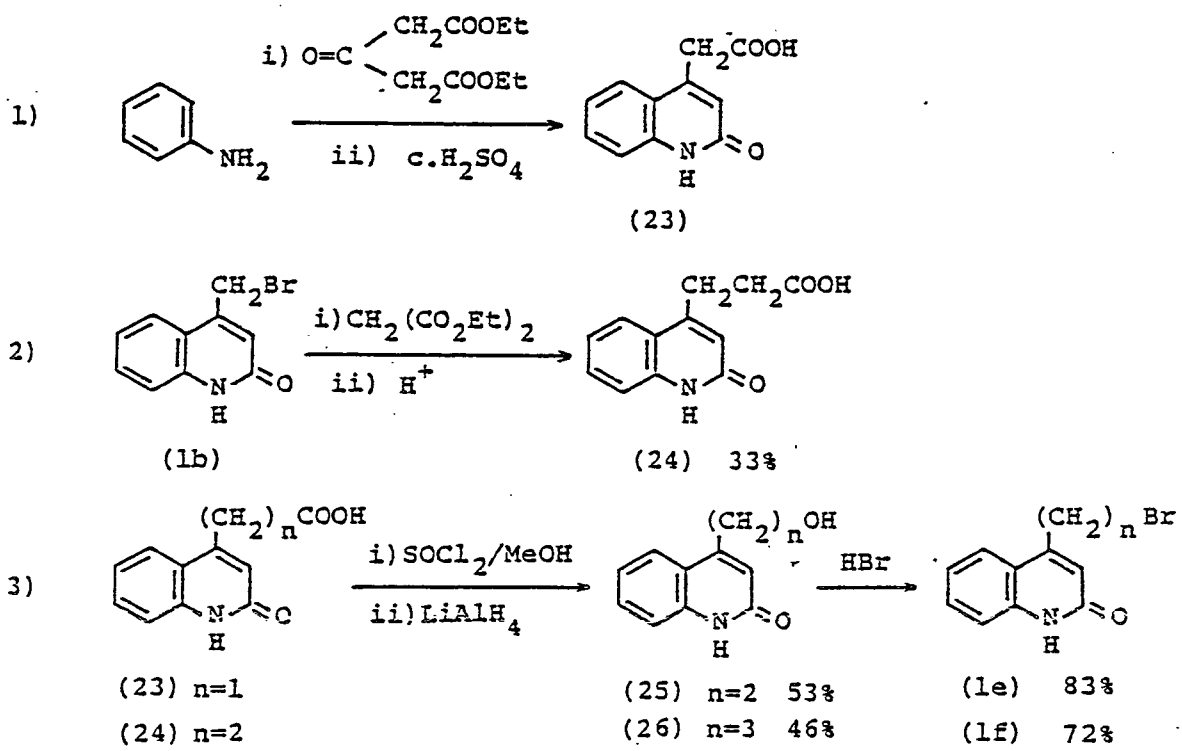
第一節で述べたように，2(1H)-quinolinone に対するα－アミノ酸の置換位置は4位が最も望ましいことが判ったため，次に 2(1H)-quinolinone の4位をアミノ酸で置換した誘導体 (4b) をモデル化合物として，次の(1)～(3) に示すような誘導体を種々合成し，その抗潰瘍効果を調べた。

(1) 2(1H)-quinolinone 骨格とα－アミノ酸側鎖との間のメチレン鎖の異なる誘導体

2(1H)-quinolinone 骨格とα－アミノ酸との間のメチレン鎖の長さが1個の化合物 (4b) の合成は第一節で述べた。そこで次に，メチレン鎖が2個及び3個の化合物の合成を行った。

先ず aniline と diethyl 3-oxoglutarate とを反応させ，1：1付加体を得た後，濃硫酸を用いて閉環し 2(1H)-quinolinone-4-acetic acid (23) に 20% の収率で導いた。また一方 4-bromomethyl-2(1H)-quinolinone (1b) にマロン酸ジエチルを反応させマロン酸誘導体を得た後，加水分解，脱炭酸して 2(1H)-quinolinone-4-propionic acid (24) に収率 33% で導いた。上記のようにして得られたカルボン酸誘導体 (23,24) をメタノール中，塩化チオニルを用いてエステル誘導体に導いた後，水素化リチウムアルミニウムで還元すること

第８図．4-(2-Bromoethyl)-2(1H)-quinolinone，及び 4-(3-Bromopropyl)-2(1H)-quinolinone の合成経路

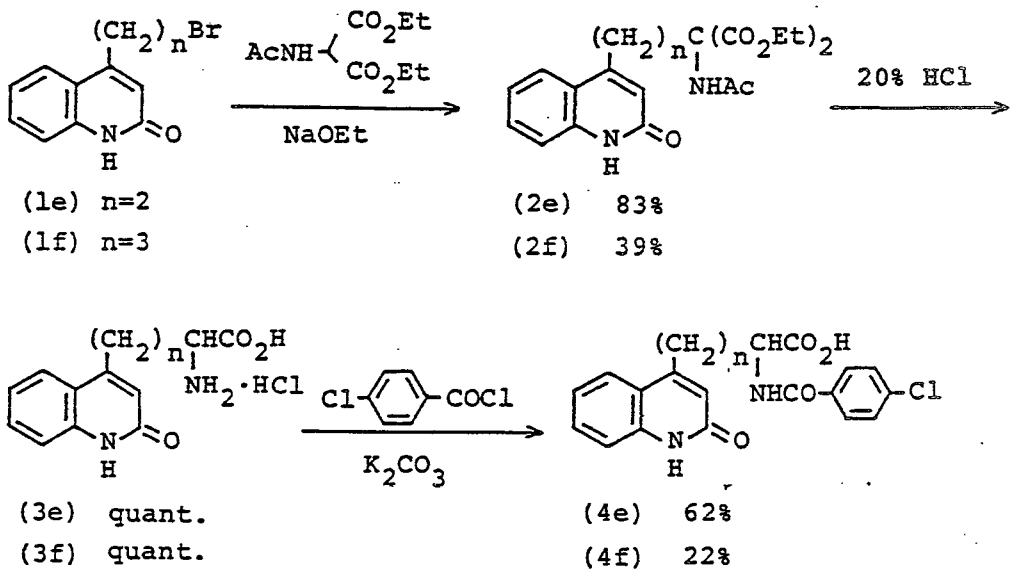


によりアルコール誘導体（25，26）を各々 53%，46% の収率で得た。次に 25，26 を 47% HBr 中加熱還流してω－ブロモアルキル誘導体（1e，f）に，各々 83%，72% の収率で導いた。

次に，上記の経路により合成した，1e，f をナトリウムエトキシドの存在下に diethyl acetamidomalonate と縮合させ 83%，39% の収率でマロン酸誘導体（2e，f）とした。さらに 20% HCl 中加熱還流して加水分解を行った後，炭酸カリウムの存在下に 4-chlorobenzoyl

chloride と反応させることにより目的とするアミド誘導体（4e, f）をそれぞれ 62%, 22% の収率で得た。

第9図. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)butyric , 及び pentanoic Acid の合成経路

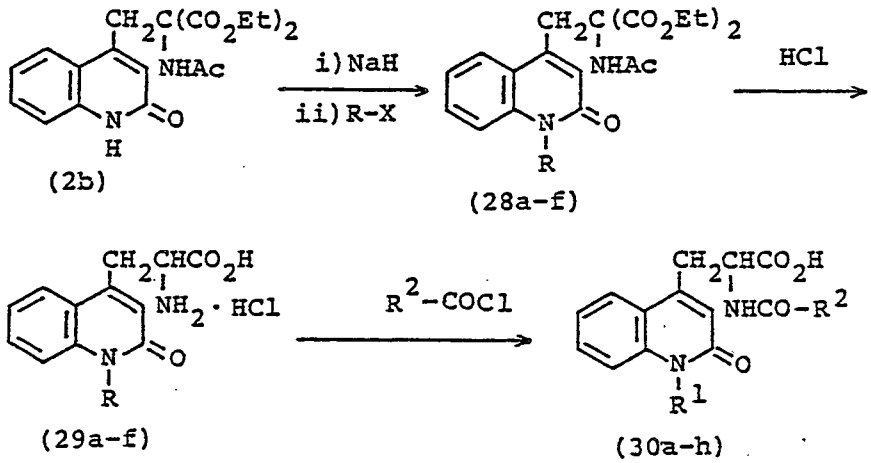


(2) 2(1H)-quinolinone の1位置換誘導体

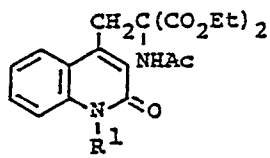
次に 2(1H)-quinolinone 環の1位置換誘導体の合成を以下のように行った。先ず，マロン酸誘導体（2b）を水素化ナトリウムを用いてナトリウム塩とした後，各種 alkyl, alkenyl, alkynyl halide を反応させ1位置換マロン酸誘導体（28a-f）とした。26a-f の収率，各種物性値は第4表に示した。以下の合成経路は，第一節と同様に diethyl acetamidomalonate を縮合させた後，加水分解・脱炭酸してα-アミノ酸誘導体（29a-f）に導いた。29a-f の収率，各種物性値は第5表に示した。次に，29a-f を塩化ベンゾイル，または塩化4-クロロベ

ンゾイルと反応させアミド誘導体（30a-h）を得た。上記のようにして得た 30a-h の収率，及び各種物性値は第６表に記した。

第１０図．１位置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid 誘導体の合成経路



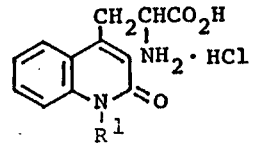
第４表．１位置換 Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionate 誘導体の化学収率，及び物性値



(28a-f)

	R^1	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found) C	H	N
28a	CH_3	39	Colorless prisms (EtOH)	211.5—212.5	$C_{20}H_{24}N_2O_6$	61.85 (61.63)	6.23 (6.00)	7.21 (7.18)
28b	C_2H_5	31	Colorless needles (EtOH)	204—205	$C_{21}H_{26}N_2O_6$	62.67 (62.36)	6.51 (6.37)	6.96 (6.79)
28c	n-C_4H_9	31	Colorless prisms (EtOH)	110—112.5	$C_{23}H_{30}N_2O_6$	64.17 (64.06)	7.02 (6.97)	6.51 (6.60)
28d	$CH_2{=}CHCH_2$	39	Colorless prisms (EtOH)	176—178.5	$C_{22}H_{26}N_2O_6$	63.75 (63.58)	6.32 (6.24)	6.76 (6.82)
28e	$CH{\equiv}CCH_2$	97	White powder (EtOH)	161—163	$C_{22}H_{24}N_2O_6$	64.07 (63.80)	5.86 (5.71)	6.79 (6.75)
28f	CH_2Ph	54	White powder (EtOH)	155—157	$C_{26}H_{28}N_2O_6$	67.23 (67.12)	6.08 (6.14)	6.03 (5.89)

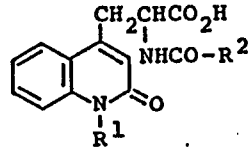
第５表．１位置換 2-Amino-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride 誘導体の化学収率，及び物性値



(29a-f)

	R^1	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found) C	H	N
29a	CH_3	85	Colorless prisms (EtOH)	175—178 (dec.)	$C_{13}H_{15}ClN_2O_3 \cdot H_2O$	51.92 (51.62	5.70 5.65	9.31 9.46)
29b	C_2H_5	94	White powder (MeOH)	255—260 (dec.)	$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$	56.66 (56.52	5.43 5.64	9.44 9.53)
29c	n-C_4H_9	89	White powder (EtOH)	168—170 (dec.)	$C_{16}H_{21}ClN_2O_3 \cdot 2/3\,H_2O$	57.06 (57.06	6.68 6.70	8.32 7.87)
29d	$CH_2{=}CHCH_2$	13	Colorless prisms (EtOH)	166—171 (dec.)	$C_{15}H_{17}ClN_2O_3 \cdot H_2O$	55.13 (54.94	5.86 5.70	8.57 8.70)
29e	$CH{\equiv}CCH_2$	30	White powder (MeOH)	218—221 (dec.)	$C_{15}H_{14}N_2O_3 \cdot H_2O$	62.50 (62.32	5.60 5.57	9.72 9.88)
29f	CH_2Ph	94	White powder (EtOH)	166—169 (dec.)	$C_{19}H_{19}ClN_2O_3 \cdot H_2O$	60.56 (60.76	5.62 5.56	7.43 7.40)

第６表．１位置換 2-Acylamino-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid 誘導体の化学収率，及び物性値

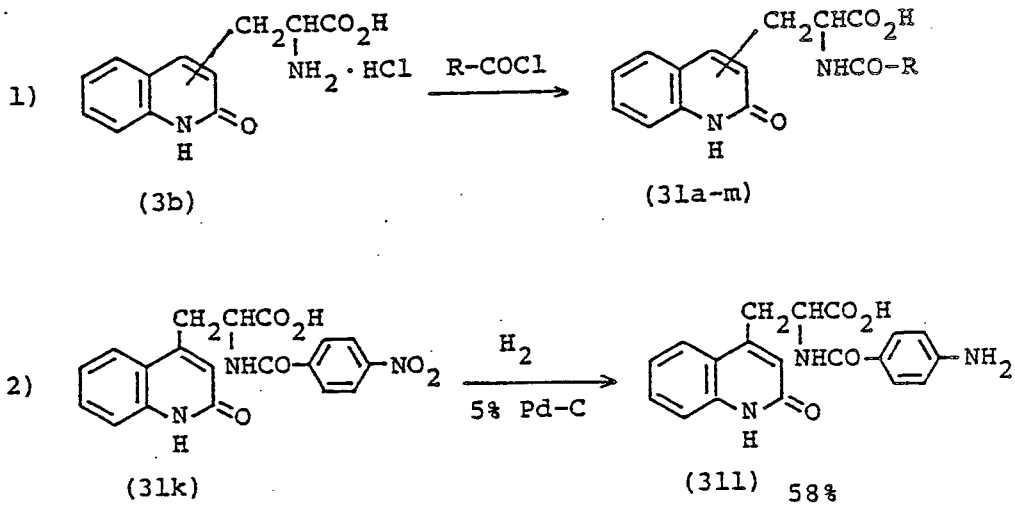


	R^1	R^2	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found) C	H	N
30a	CH_3		31	Colorless needles (EtOH)	247—249 (dec.)	$C_{20}H_{17}ClN_2O_4$	62.42 (61.99	4.45 4.46	7.28 7.08)
30b	CH_3		57	White powder ($EtOH-H_2O$)	227.5—229	$C_{20}H_{18}N_2O_4$	68.56 (68.68	5.18 5.37	8.00 8.13)
30c	C_2H_5		59	White powder (EtOH)	263—264.5 (dec.)	$C_{21}H_{19}ClN_2O_4 \cdot H_2O$	60.51 (59.91	5.08 4.89	6.72 6.71)
30d	C_2H_5		29	White powder (EtOH)	226—228 (dec.)	$C_{21}H_{20}N_2O_4$	69.21 (69.02	5.53 5.72	7.69 7.67)
30e	$n\text{-}C_4H_9$		61	Colorless prisms ($EtOH-H_2O$)	180.5—182	$C_{23}H_{23}ClN_2O_4$	64.71 (64.38	5.43 5.38	6.56 6.81)
30f	$CH_2=CHCH_2$		10	Pale yellow powder (AcOEt)	130—135	$C_{22}H_{19}ClN_2O_4$	64.31 (63.91	4.66 4.58	6.82 6.66)
30g	$CH\equiv CCH_2$		51	Colorless needles ($MeOH-H_2O$)	271—272 (dec.)	$C_{22}H_{17}ClN_2O_4 \cdot H_2O$	61.91 (61.99	4.49 4.44	6.56 6.65)
30h	CH_2-		44	White powder ($MeOH-H_2O$)	230—231 (dec.)	$C_{26}H_{21}ClN_2O_4$	67.75 (67.85	4.59 4.65	6.08 6.15)

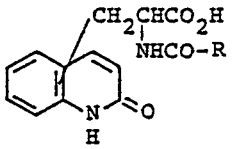
(3) α－アミノ酸のアミノ基部分に種々のアシル基を置換した誘導体

次に，α－アミノ酸のアミノ基部分にアシル基を種々置換した誘導体を合成し，アシル基の変化に伴う構造活性相関に及ぼす影響を検討した。種々のアシル基を有するN-アシル－α－アミノ酸誘導体（31a-m）の合成はアミノ酸誘導体（3b）と種々のacyl chlorideとの反応により行った。上記のようにして得られた 31a-m の収率，及び各種物性値は第7表に示した。これらの中，31l は 31k の接触還元により 58% の収率で合成した。

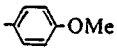
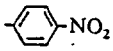
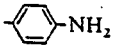
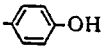
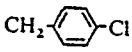
第11図．アシル基の異なるα－アミノ酸のアミド誘導体の合成



第7表．アシル基の異なるα－アミノ酸のアミド誘導体の化学収率，及び物性値



(31a-n)

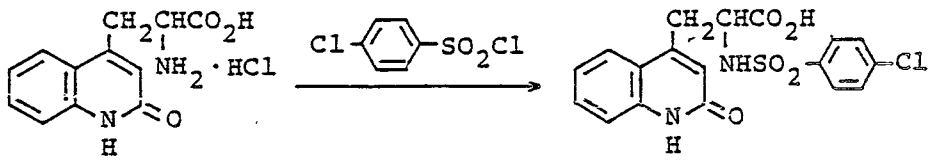
	Position	R	Yield (%)	Appearance (Recrystn. solv.)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)		
							C	H	N
31a	3	CH_3	29	Pale yellow powder (H_2O)	228—231 (dec.)	$C_{14}H_{14}N_2O_4$	61.39 (61.18	5.15 5.22	10.21 10.18)
31b	3		56	White powder (MeOH)	261—264 (dec.)	$C_{19}H_{22}N_2O_4$	66.65 (66.15	6.48 6.36	8.18 8.00)
31c	3		50	White powder (EtOH)	255—257.5	$C_{19}H_{16}N_2O_4$	66.96 (67.07	4.88 4.83	8.22 8.20)
31d	4		54	White powder (EtOH)	283—286 (dec.)	$C_{19}H_{16}N_2O_4 \cdot 2/3\,H_2O$	65.51 (65.47	5.02 4.88	8.04 7.84)
31e	4		54	Colorless needles (MeOH-H_2O)	265—267 (dec.)	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4$	61.55 (61.34	4.08 4.07	7.55 7.49)
31f	4		89	White powder (MeOH-H_2O)	270.5—271.5 (dec.)	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4 \cdot 1/4\,H_2O$	60.81 (60.72	4.16 4.20	7.46 7.48)
31g	4		58	White powder (DMF-H_2O)	287—288.5 (dec.)	$C_{19}H_{15}BrN_2O_4 \cdot 1/2\,H_2O$	53.79 (53.62	3.80 3.57	6.60 6.53)
31h	4		66	White powder (DMF-H_2O)	278—280 (dec.)	$C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_4$	56.31 (56.39	3.48 3.53	6.91 7.03)
31i	4		59	White powder (Acetone-H_2O)	259—261 (dec.)	$C_{20}H_{18}N_2O_5$	65.57 (65.37	4.95 4.87	7.65 7.60)
31j	4		49	Colorless needles (EtOH-H_2O)	284—286 (dec.)	$C_{20}H_{18}N_2O_4 \cdot 1/2\,H_2O$	66.84 (66.48	5.33 5.17	7.80 7.82)
31k	4		52	White powder (DMF-H_2O)	290—291 (dec.)	$C_{19}H_{15}N_3O_6 \cdot 1/2\,H_2O$	58.46 (58.23	4.13 4.18	10.76 10.92)
31l	4		58	White powder (DMF-H_2O)	240—242 (dec.)	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	64.95 (64.31	4.88 4.87	11.96 11.94)
31m	4		54	White powder (DMF-H_2O)	305.5—306.5 (dec.)	$C_{19}H_{16}N_2O_5 \cdot 2/3\,H_2O$	62.64 (62.62	4.80 4.53	7.69 7.70)
31n	4		31	Colorless needles (MeOH)	252—255 (dec.)	$C_{20}H_{17}ClN_2O_4$	62.42 (62.19	4.45 4.32	7.28 7.21)

以上合成した化合物の抗潰瘍効果（第一章　第三節）を検討した結果，化合物（4b）が最も優れた抗潰瘍効果を示した。そこで，次に 4b に部分的構造変化を加え生物学的には等価体と考えられる誘導体の合成を行った。

(1) アシルアミノ基をスルホニルアミノ基に変換した化合物

まず，化合物（4b）のアシルアミノ基をスルホンアミド基に変換した化合物（32）は，α－アミノ酸誘導体（3b）に水酸化ナトリウムの存在下 4-chlorobenzene-sulfonyl chloride を反応させることにより 59% の収率で合成した。

第１２図．α－アミノ酸のスルホンアミド誘導体の合成

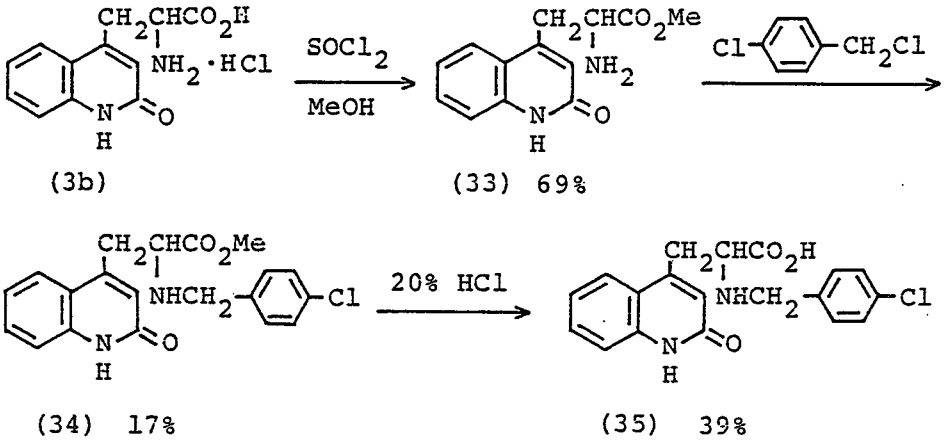


(3b)　　(32)　59%

(2) α－アミノ酸部分の N-ベンジル誘導体

またアミノ酸部分の N-ベンジル誘導体（35）はアミノ酸誘導体（3b）をメタノール中，塩化チオニルを反応させエステル化し 69% の収率でエステル誘導体（33）を得た後，4-chlorobenzyl chloride を用いてアルキル化し，N-ベンジル誘導体（34）に 17% の収率で導き，さらに 20% HCl で加水分解することにより 39% の収率で合成した。

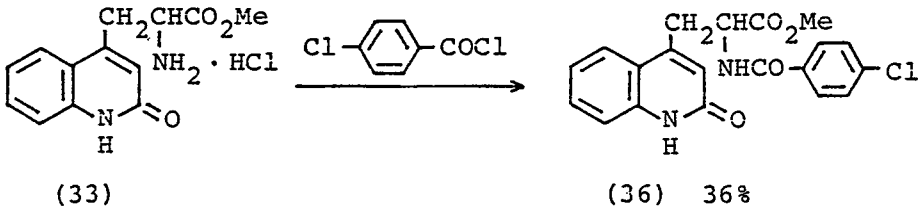
第１３図．Ｎ－ベンジル－α－アミノ酸誘導体の合成



（3）化合物（4b）のエステル誘導体

さらに，先に得られたエステル誘導体（33）を 4-chlorobenzoyl chloride と反応させることにより，4b のエステル誘導体（36）を 36% の収率で合成した。

第１４図．α－アミノ酸エステル誘導体の合成

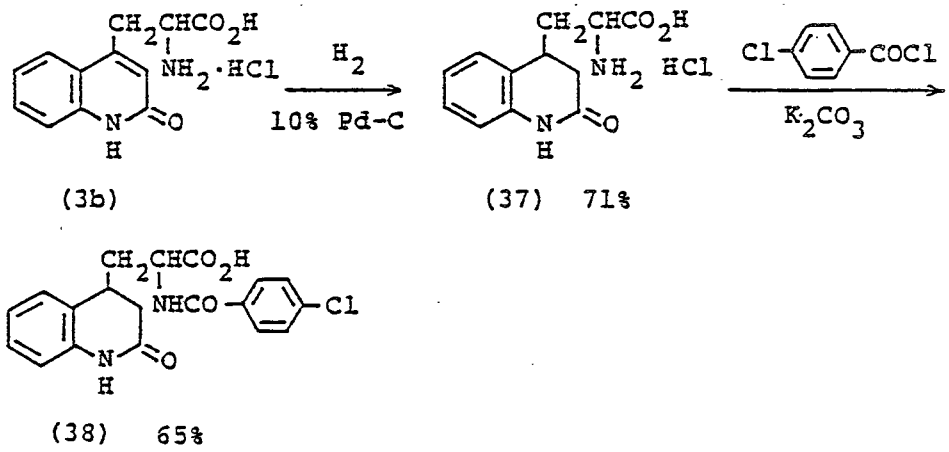


（4）2(1H)-quinolinone 骨格の 3,4-位を還元した誘導体

最後に，2(1H)-quinolinone 骨格の 3,4-位を還元した誘導体（38）はアミノ酸誘導体（3b）を 10% Pd-C を触媒として用い加熱条件下に接触還元し 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone 骨格を有するアミノ酸誘導体（37）を 71%の収率で得た後，4-chlorobenzoyl chloride を

反応させることにより 65% の収率で得た。

第１５図. 3,4-Dihydro-2(1H)-quinolinone 誘導体の合成



第三節　2(1H)-Quinolinone のα－アミノ酸誘導体の抗潰瘍効果

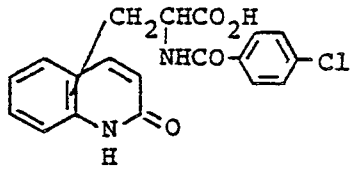
第一節，第二節で合成法について述べた化合物の抗潰瘍効果を慢性潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍[28]を用いて検討した。抗潰瘍効果の判定は平均治癒率を指標とした。その結果は第８～12表に示した。ここで用いた表示記号は次のように設定した指標を基に分類した。即ち，10mg／kg を1日2回経口投与し，9日後の平均治癒率が10-20% の場合に±，20-30% の場合に＋，＞30% の場合に＋＋で表した。なお同じ実験系における，攻撃因子抑制薬シメチジンの効果は　100mg/kg を1日2回で＋，防御因子増強薬 sucralfate の効果は1g／kg を1日2回で＋＋であった。

平均治癒率の判定の結果から，2(1H)-quinolinone のα－アミノ酸誘導体の抗潰瘍効果に対する構造活性相関については以下のようなことが推測される。先ず，α－アミノ酸の置換位置としては 4-位に置換した誘導体（4b）が最も作用が強く，3位置換誘導体（4a）が次に強く 5,6-位に置換した誘導体（4c,4d）にはほとんど活性は認められなかった。（第８表）

次に，2(1H)-quinolinone 骨格とα－アミノ酸との間のメチレン鎖の長さの抗潰瘍作用に与える影響については，次のことが観察された。即ち，第９表に示すようにメチレン鎖数の変化に対応する作用強度の順は n=1（4b）＞ n=3（4f）＞ n=2（4e）となった。

第８表．α－アミノ酸の置換位置の異なる
2(1H)-Quinolinone 誘導体の抗潰瘍作用

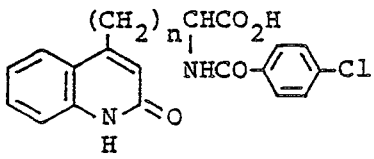
化合物	置換位置	抗潰瘍作用
4 a	3	++
4 b	4	++
4 c	5	±
4 d	6	±



(4a-d)

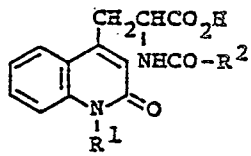
第９表．メチレン鎖数の変化に対応する
抗潰瘍作用の変化

化合物	メチレン鎖数	抗潰瘍作用
4 b	1	++
4 e	2	±
4 f	3	++



次に，2(1H)-quinolinone 骨格の 1位置換基の置換基効果については，以下の結果が得られた。1位置換基としては，無置換 R=H (4b) の場合が最も作用が強く，以下 Et (30c,d) > n-Bu (30e) > Propargyl (30g) > Me (30a,b) ,Allyl (30f) ,Benzyl (30h) の順になった（第１０表）。このことから１位の酸性アミドプロトンは抗潰瘍作用の作用強度に対して重要な役割を果たしていると推測される。

第１０表．１位置換 2(1H)-Quinolinone 誘導体の抗潰瘍作用

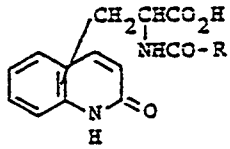


(30a-h)

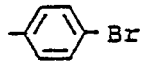
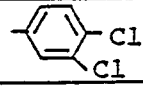
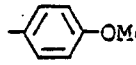
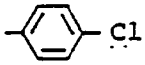
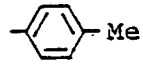
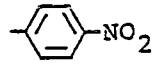
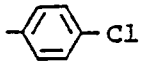
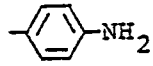
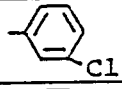
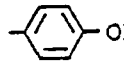
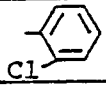
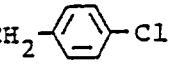
化合物	１位置換基（R¹）	アシル基（R²）	抗潰瘍作用
4 a	H		++
30a	CH_3		±
30b	CH_3		±
30c	C_2H_5		++
30d	C_2H_5		++
30e	$n\text{-}C_4H_9$		+
30f	$CH_2CH{=}CH_2$		±
30g	$CH_2C{\equiv}CH$		+
30h	CH_2-		±

次いで，α－アミノ酸に置換するアシル基の最適化について検討を行った。その結果，置換基効果としてはbenzoyl（31c,d）＞cyclohexanecarbonyl（31b），4-chlorophenylacetyl（31n）＞acetyl（31a）の順で優れていることが判った。さらに，benzoyl基上の置換基としては4-chloro基を有する誘導体（4a,b）が最も作用が強く，次にH（31c,d），3-chloro（31e），4-methyl（31j），4-nitro（31k），4-amino（31l）などの置換基を有する誘導体の作用が強く，2-chloro（31f），4-bromo（31g），3,4-dichloro（31h），4-methoxy（31i），4-hydroxy（31m）などの場合はほとんど作用が認められなかった。これらの結果より，アシル基としてはπ電子を含む置換基が適当であり，特にbenzoyl基が優れていると考えられる。また，benzoyl基のphenyl環上の置換基の置換位置の効果に及ぼす影響は4位（4b）＞3位（8e）＞2位（8f）の順であることが認められた。しかし，phenyl環上の置換基によるπ電子密度の変化は抗潰瘍効果にはあまり大きな影響は与えず，脂溶性の変化の方がより大きな影響を与えることが推測された。以上のことから，アミノ基に置換するアシル基としては4-chlorobenzoyl基が最適であろうと考えられる。（第１１表）

第１１表．α－アミノ基のアシル基の異なるアミド誘導体の抗潰瘍作用

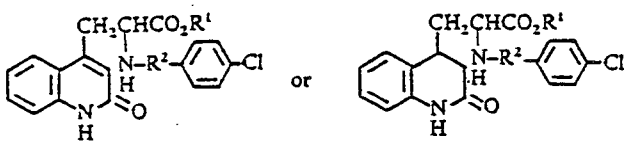


(31a-n)

化合物	置換位置	アシル基（R）	抗潰瘍作用	化合物	置換位置	アシル基（R）	抗潰瘍作用
31a	3	CH_3	±	31g	4		±
31b	3		+	31h	4		±
31c	3		+	31i	4		±
4a	3		++	31j	4		+
31d	4		+	31k	4		+
4b	4		++	31l	4		+
31e	4		+	31m	4		±
31f	4		±	31n	4		+

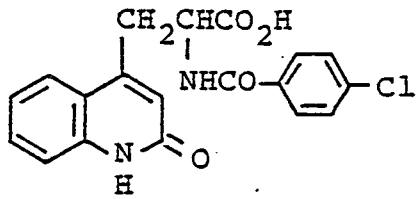
最後に，2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) (4b) の部分的構造変化が抗潰瘍効果に与える影響についての検討を行った。まず，4b をエステル体 (36) にすると作用が全く失われることからα－アミノ酸のカルボキシル基は必須であると考えられる。また 2(1H)-quinolinone 骨格の3,4-位を還元した dihydro 体 (38) は作用が低下した。さらに 4-chlorobenzoylamino 基を 4-chlorobenzenesulfonylamino 基 (32) 及び 4-chlorobenzylamino 基 (35) に変換した誘導体は抗潰瘍作用が失われた。従って，アミノ基上の置換基としてはアシル基が最も優れており，部分構造としてアミド結合が必要と考えられる。

第１２表．OPC-12759 類縁化合物の抗潰瘍作用



化合物	R^1	R^2	３位－４位間の結合	抗潰瘍作用
4b	H	CO	Double	++
32	H	SO_2	Double	±
35	H	CH_2	Double	±
36	CH_3	CO	Double	±
38	H	CO	Single	±

以上の結果，合成した化合物中 2-(4-chlorobenzoyl-amino)-3-(2(1H)-quinolin-on-4-yl)propionic acid (OPC-12759) (4b) は最も優れた抗潰瘍作用を示した。4b は薬理学的基礎実験の検討の結果，無水エタノール，0.2 N NaOH, 0.6 N HCl により誘発した胃損傷に対し細胞保護作用 (cytoprotective effect) を示した。この細胞保護作用は，胃粘膜プロスタグランディン量の測定の結果から，胃の内因性プロスタグランディンE_2合成促進効果によるものであることが判った[37]。さらに安全性試験としてマウス，ラット，ウサギ及びビーグル犬を用いた急性毒性試験，ラット，ビーグル犬を用いた亜急性毒性試験，ラット，ウサギを用いた生殖毒性試験，微生物を用いた変異原性試験などを行った結果からは，特記すべき異常所見ならびに作用は認められなかった。[37]



OPC-12759

以上の非臨床試験成績に基づき，OPC-12759 は内因性プロスタグランディンE_2の合成促進を介して粘膜保護作用を発現する，新しいタイプの防御因子増強型消化性潰瘍治療薬への有用性が期待できる化合物であると考えられる。

第二章　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成と抗潰瘍作用について

第一節　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid の合成

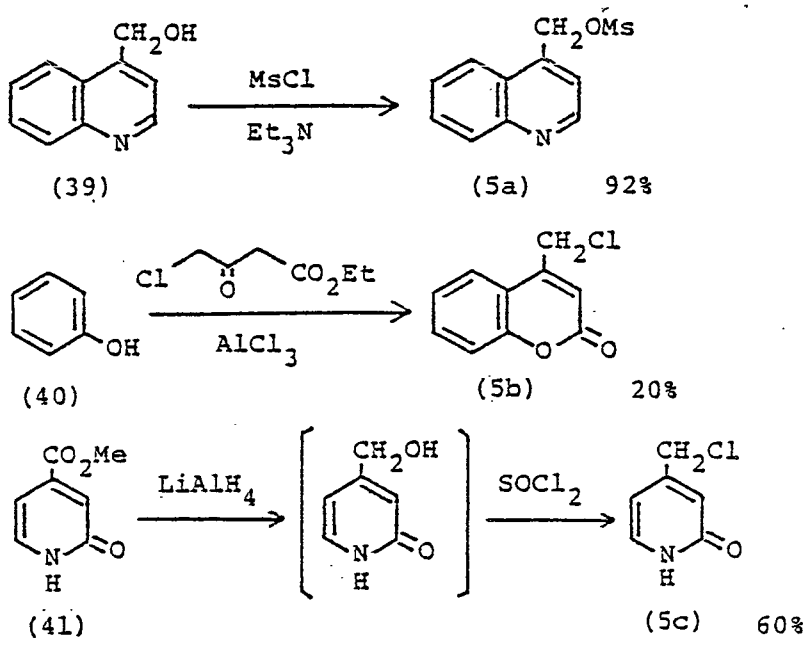
第一章で述べたように，一連の 2(1H)-quinolinone のα－アミノ酸誘導体を合成し，2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (4b) が胃粘膜防御因子を増強することにより慢性潰瘍モデルである酢酸潰瘍に対し高い治療効果を示すことが判った[27]。そこで次に，著者は 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid に着目しβ位の 2(1H)-quinolinone 環の他の芳香環への置換が構造活性相関に及ぼす影響を知る目的で以下の検討を行った。即ち物理化学的に塩基性，中性と考えられる芳香環及び酸性プロトンを有する各種芳香環置換誘導体を合成し，その抗潰瘍作用を調べた。

各種α－アミノ酸誘導体を合成するにあたり，第一章で述べた合成経路の短縮化，及び収率向上を計るため以下の検討を行った。即ち，各種芳香環を有するハロゲン化アルキル，及びその類縁化合物と，市販の diethyl aminomalonate hydrochloride のアシル化により容易に合成できる diethyl 4-chloro-benzoylaminomalonate とを縮合した後，加水分解，脱炭酸して目的とするα－

アミノ酸のアミド誘導体を得ることができた。この行程を経ることにより合成経路の短縮化，収率の向上を達成することができた。

即ち，第１６図に示すように各種誘導体の合成は主に各種芳香環化合物の methanesulfonyloxymethyl 誘導体（5a），または chloromethyl 誘導体（5b-e）を出発原料として行った。化合物（5a-e）の中で 4-methanesulfonyloxymethylquinoline（5a）は 4-quinolinemethanol（39）[38]を triethylamine の存在下，methanesulfonyl 化することにより 92% の収率で合成

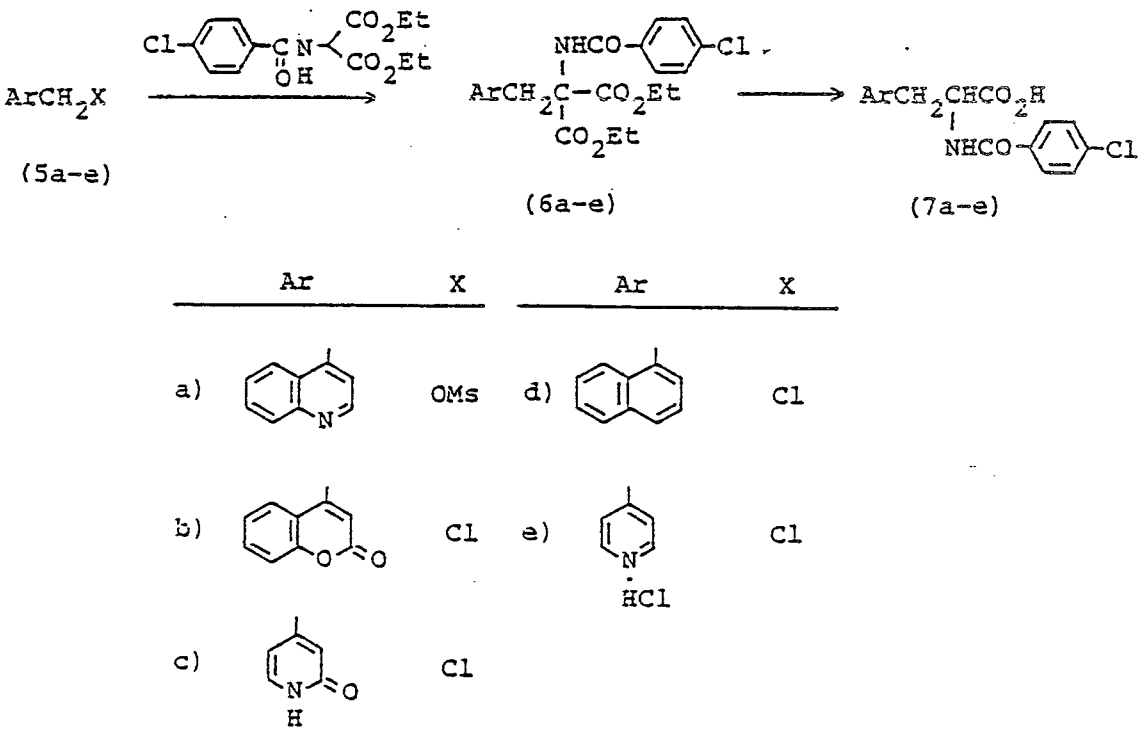
第１６図. Methanesulfonyloxymethyl 基または Chloromethyl 基の置換したヘテロ環化合物の合成



した。また 4-chloromethylcoumarin (5b) は既知の合成法[39]に従って phenol と ethyl 4-chloroaceto-acetate との反応により合成した。また，4-chloro-methylpyridone (5c) は methyl 2-pyridone-4-carbo-xylate (41)[40]を水素化リチウムアルミニウムを用いて還元した後，塩化チオニルを用いてクロル化することにより 60% の収率で合成した。

次に，第17図に示すように，化合物 (5a-e) をナトリウムエチラートの存在下に diethyl 4-chlorobenz-oylaminomalonate[41]と縮合することによりマロン酸誘

第17図．マロン酸誘導体のアルキル化を経由する 3-芳香環置換 2-(4-Chloro-benzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成経路

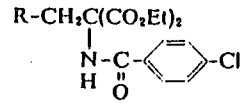


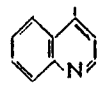
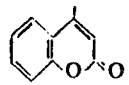
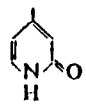
導体（6a-e）に導いた。6a-e の収率，及び各種物性値は第１３表に示したとおりである。

さらに 6a-e を 5% 水酸化カリウムメタノール溶液を用いて加水分解してアミノ酸誘導体（7a-e）を得た。7a-e の収率，及び各種物性値は第１４表に示した。

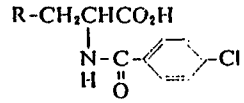
ここで述べた経路の開発により，短行程，好収率で目的とするα－アミノ酸のアミド誘導体は，各種ハロゲン化アルキルより得られた。この経路は特に，貴重なハロゲン化アルキルを用いる場合に有用であり，また 4-chlorobenzoyl 誘導体ばかりでなく，他のアシル誘導体の合成にも応用可能と思われる。

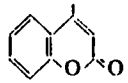
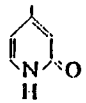
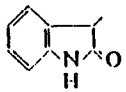
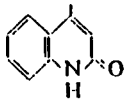
第１３表．３－芳香環置換マロン酸誘導体の収率，及び各種物性値



R	Yield (%)	mp (°C) (Recrystn. solv.)	IR (cm^{-1})	NMR (δ)	Formula	Analysis Calcd (Found) C	H	N
	64	149—150 (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.14—4.42 (4H, m), 7.07—7.63 (4H, m), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz), 8.08 (1H, d, J=8 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5 Hz)	$C_{24}H_{23}ClN_2O_6$	63.37 (63.44	5.10 4.92	6.16 6.25)
	43	145—146 (AcOEt-hexane)	1745 1740 1630	1.29 (6H, t, J=7 Hz), 3.97 (2H, s), 4.10—4.45 (4H, m), 6.13 (1H, s), 6.90—7.83 (9H, m)	$C_{24}H_{22}ClNO_7$	61.09 (61.25	4.70 4.28	2.97 2.97)
	27	186—188 (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.29 (6H, t, J=7 Hz), 3.63 (2H, s), 4.29 (4H, q, J=7 Hz), 5.92 (1H, dd, J=7, 1.5 Hz), 6.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=7 Hz), 7.33 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 12.20 (1H, br s)	$C_{20}H_{21}ClN_2O_6$	57.08 (57.23	5.03 5.13	6.66 6.65)
	76	111—112.5 (AcOEt-hexane)	1740 1655	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 4.26 (2H, s), 4.15—4.41 (4H, m), 7.05—7.60 (5H, m), 7.33 (2H, d, J=9 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz)	$C_{25}H_{24}ClNO_5$	66.15 (66.00	5.33 5.20	3.09 3.04)
	53	224—227 (dec.) (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 3.78 (2H, s), 4.21—4.43 (4H, m), 6.94 (2H, dd, J=4.5, 1.5 Hz), 7.24 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=6.5, 1.5 Hz), 7.69 (2H, dd, J=6.5, 1.5 Hz), 8.46 (2H, dd, J=4.5, 1.5 Hz)	$C_{20}H_{21}ClN_2O_6$	59.34 (59.45	5.23 4.99	6.92 6.99)

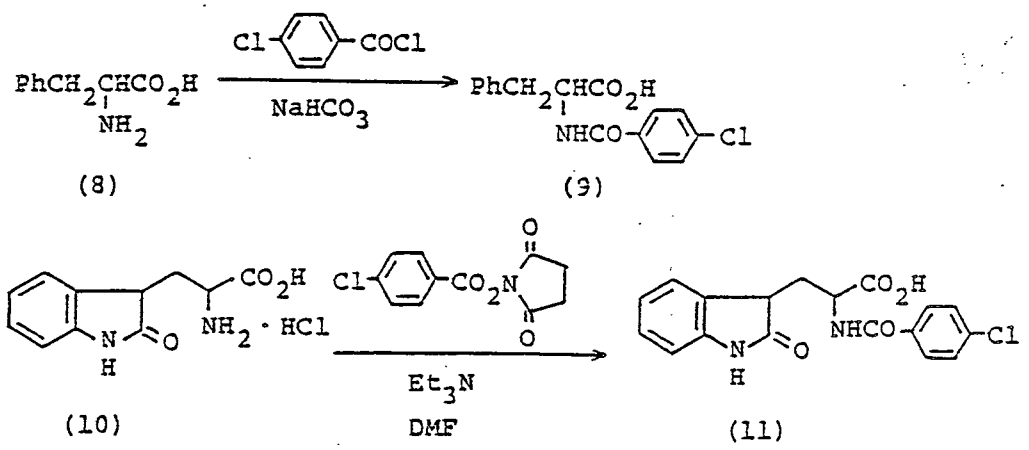
第１４表．３－芳香環置換α－アミノ酸酸誘導体の収率，及び各種物性値



R	Yield (%)	mp (°C) (Recrystn. solv.)	IR (cm^{-1})	NMR (δ)	Formula	Analysis Calcd (Found) C	H	N
	77	260—262 (dec.) (EtOH-H_2O)	3330 1720 1640	3.42—3.88 (2H, m), 4.71—4.95 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62—7.76 (2H, m), 7.80 (2H, J=8.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.81 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.99 (1H, d, J=8.5 Hz)	$C_{19}H_{16}ClN_2O_3$	64.32 (64.33	4.26 4.12	7.89 7.79)
	74	231—233 (dec.) (EtOH-H_2O)	3300 1710 1690 1640	3.05—3.67 (2H, m), 4.50—4.85 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.15—8.05 (8H, m), 8.49 (1H, d, J=8 Hz)	$C_{19}H_{14}ClNO_5$	61.38 (61.43	3.80 4.04	3.77 3.68)
	66	278—280 (dec.) (DMF-H_2O)	3360 1720 1650 1640	2.83—3.08 (2H, m), 4.62—4.73 (1H, m), 6.16 (1H, dd, J=7, 1.5 Hz), 6.23 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.27 (1H, d, J=7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.85 (1H, d, J=8.5 Hz), 12.18 (1H, br s)	$C_{16}H_{13}ClN_2O_4$	56.17 (55.75	4.08 3.88	8.73 8.93)
	77	242—245 (dec.) (MeOH-H_2O)	3260 1720 1640	3.17—3.95 (2H, m), 4.60—5.00 (1H, m), 7.27—8.05 (10H, m), 8.10—8.33 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=9 Hz)	$C_{20}H_{16}ClNO_3$	67.90 (67.91	4.56 4.13	3.96 4.00)
	80	249—251 (dec.) (EtOH-H_2O)	3310 1720 1650	3.00—3.30 (2H, m), 4.55—5.00 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8 Hz), 8.40 (2H, d, J=6 Hz), 8.70 (1H, d, J=8 Hz)	$C_{18}H_{13}ClN_2O_3$	59.12 (59.16	4.30 4.09	9.19 9.20)
	65	103—106 (dec.) (MeOH-H_2O)	3330 1720 1640	3.15—3.45 (2H, m), 4.80—5.05 (1H, m), 6.90—7.45 (8H, m), 7.66 (2H, d, J=8 Hz)	$C_{16}H_{14}ClNO_3 \cdot 1/2H_2O$	61.45 (61.61	4.83 4.37	4.48 4.47)
	56	133—135 (dec.) (MeOH-H_2O)	3330 1720 1650 1630	1.90—2.60 (2H, m), 3.35—3.63 (1H, m), 4.60—4.95 (1H, m), 6.70—7.40 (4H, m), 7.46 (2H, d, J=7 Hz), 7.85 (2H, d, J=7 Hz), 8.83 (1H, br t, J=8.5 Hz), 10.37 (1H, br s)	$C_{18}H_{15}ClN_2O_4$	60.26 (60.22	4.21 4.43	7.81 7.78)
								

上記以外の芳香環置換α－アミノ酸のアミド誘導体は第１８図に示すようにα－アミノ酸のアシル化により合成した。即ち，phenyl基を置換した化合物（9）は常法により L-phenylalanine（8）を 4-chlorobenzoyl 化することにより 65% の収率で得た。次に，oxindole 誘導体（11）は 9 と同様の合成法では低収率であったため，文献上既知の方法により合成した α-amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid（10）[42]と N-(4-chlorobenzoyloxy)succinimide[43]とを triethylamine の存在下に反応させることにより 56% の収率で合成した。

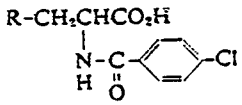
第１８図．α－アミノ酸のアシル化を経由する 3-芳香環置換 2-(4-Chloro-benzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成経路

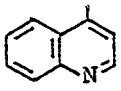
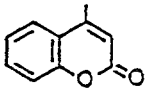
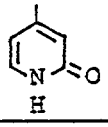
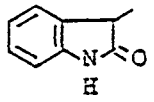
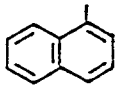
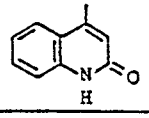


第二節　3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid の抗潰瘍作用

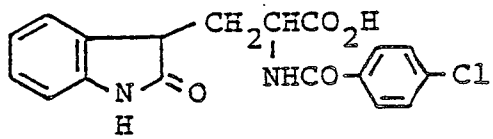
第一節で合成した各化合物の抗潰瘍作用を，慢性潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍を用いて検討し，その治療効果を第１５表に示した。ここで用いた表示記号は，第一章第三節で設定したと同じ指標を基に分類したものである。

第１５表．３－芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の抗潰瘍作用



化合物	R	抗潰瘍作用	化合物	R	抗潰瘍作用
7 a		±	7 e		±
7 b		±	9		±
7 c		±	1 1		++
7 d		±	4 b		++

これらの中で化合物（4b）よりも優れた化合物は見出されなかったがα-(4-chloro-benzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid（11）が比較的強い抗潰瘍作用を示した。



(11)

置換基変換に伴う構造活性相関については次のことが観測された。まず，置換基が中性（7b,7d,9）及び塩基性（7a,7e）と考えられる化合物ではほとんど活性が認められなかった。次に，弱酸性のアミドプロトンを有する置換基の中では 2(1H)-quinolinone 置換体（4b），及び oxindole 置換体（11）は活性が認められたが，pyridone 置換体（7c）は不活性であった。以上のことより抗潰瘍作用の発現には 2-(4-chlorobenzoylamino)-propionic acid のβ位の置換基として benzene 環に融合した lactam 環が適当ではないかと推定される。この benzene 環はアミドプロトンの酸性度，及び分子全体の脂溶性に対し大きな影響を及ぼしているものと考えられる。

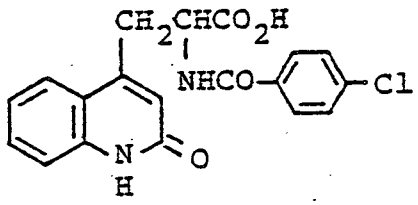
第三章　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及び Oxindole 誘導体の合成及び不斉性の抗潰瘍作用に与える影響

第一節　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及び Oxindole 誘導体の合成

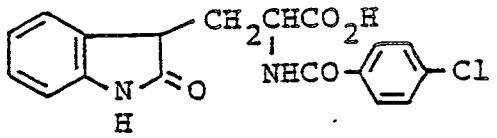
光学活性を有する生理活性化合物において，対掌体が異なる活性を示すことはしばしば見受けられる。これは一般には，生理活性物質が作用を発現する際に関与するレセプター，酵素などの生体成分が光学活性分子の一方の対掌体のみを認識することによると考えられている。しかし，抗潰瘍剤の分野ではグルタミン[24]，メチオニン誘導体[25]，Benzotript[26] などの光学活性分子が知られているにも関わらず，各々の対掌体間の抗潰瘍作用に対する差異についての研究例はほとんど報告されていない。既に第一章，第二章で述べたように，筆者は 2(1H)-quinolinone，及び oxindole 骨格を有する，α－アミノ酸誘導体である，2-(4-chlorobenzoylamino)- 3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (4b)，及び α-(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (11) が高い抗潰瘍作用を示すという新しい知見を得た。

そこで，筆者は 4b 及び 11 がα－アミノ酸であることに着目して，それらの各々2種のα－アミノ酸部分の不斉点における光学異性体を合成し，不斉性の抗潰瘍作

用に与える影響について検討した。



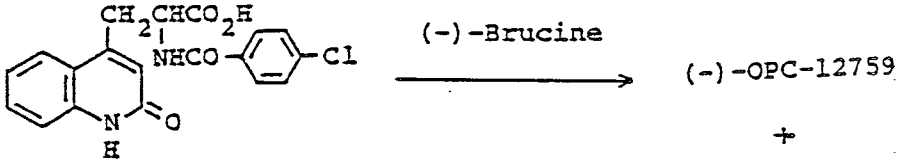
(4b)



(11)

先ず，2(1H)-quinolinone 骨格を有する化合物（4b）の光学活性体は 4b の（-)-brucine を用いた光学分割により得た（第１９図）。即ち，4b と等モル量の（-)-brucine より塩を形成した後，分別再結晶を繰り返すことにより一方のジアステレオマー塩を精製した。次頁の第１６表に示すように，５回再結晶を繰り返すことにより結晶の比旋光度と沪液から回収される塩の比旋光度とが一致した。従って，５回目の再結晶を分別再結晶の終点とした。

第１９図．2(1H)-Quinolinone の光学活性α－アミノ酸誘導体の合成



OPC-12759

第１６表．2(1H)-Quinolinone 誘導体の (−)-Brucine 塩の分別再結晶

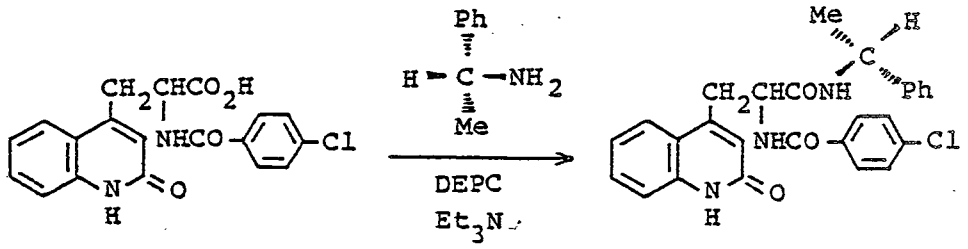
再結晶回数 (回)	結晶の比旋光度 $(\alpha)_D^{20}$, c=1 ($CHCl_3$)	沪液より回収した塩の比旋光度 $(\alpha)_D^{20}$, c=1 ($CHCl_3$)
1	+51.6°	−43.5°
2	+59.3°	+48.0°
3	+60.0°	+55.8°
4	+61.7°	+57.8°
5	+60.3°	+60.4°

前記のようにして得られた一方のジアステレオマー塩に 10% 塩酸を加えて遊離カルボン酸とし，さらに DMF-水より３回再結晶して (−)-4b を得た。(−)-4b の比旋光度は $(\alpha)_D^{11}$ = −116.7° (c=1, DMF) であった。また，分別再結晶の際の第一回目の再結晶母液より回収した塩をメタノール−10% 塩酸により遊離カルボン酸として，粗の (+)-4b を得た。粗生成物を再びメタノール中，brucine 塩として不溶物を除去した後，沪液を濃縮乾固して得られた結晶を DMF-水より４回再結晶して精製した。こうして得られた (+)-4b は比旋光度 $(\alpha)_D^{11}$ = +116.9° (c=1, DMF) を示した。

上記のようにして得られた，(−)-4b 及び (+)-4b の光学純度は各々の化合物を d-(+)-α-phenethylamine (98% optical purity) とトリエチルアミンの存在下，diethyl phosphorocyanidate (DEPC) を縮合剤として用

いて反応させアミド誘導体に導いた後，そのジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を行うことにより下記のように決定した。（第２０図）

第２０図．(−)−，(+)− または (±)−(4b) と d−(+)−α−phenethylamine との反応



(4b)

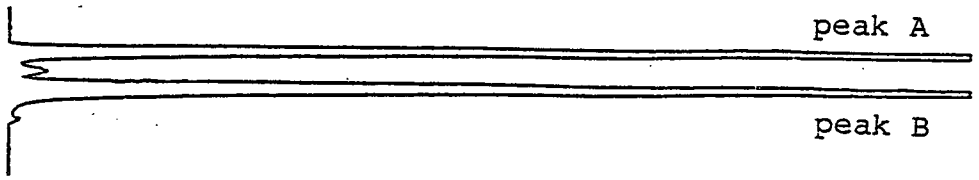
即ち，上記の反応により得られた２種のジアステレオマーを分離・分析を行うために，下記のように HPLC の分析条件の検討を行った。この際，移動相はすべて逆相系について検討した。

まず，カラムはすべてオクタデシルシリカゲル（ODS）を担体とする YMC A-303, YMC A-312, Cosmosil 5C-18, Nucleo-sil 5C-18 を用いた。溶媒系はアセトニトリル系，メタノール系の２種について検討したが，メタノール系では分離不充分であったため，主にアセトニトリル系を使用した。

HPLC の最適分離条件の検討の結果，カラムは YMC A-303 ODS，溶媒系はアセトニトリル：0.03M Na_2SO_4 = 32:68 が最も良好な結果を与えた。この分離条件を用いて (−)− 及び (+)−4b の光学純度を決定した結果を第２１図に示した。HPLC 分析結果より (−)−4b の光学純

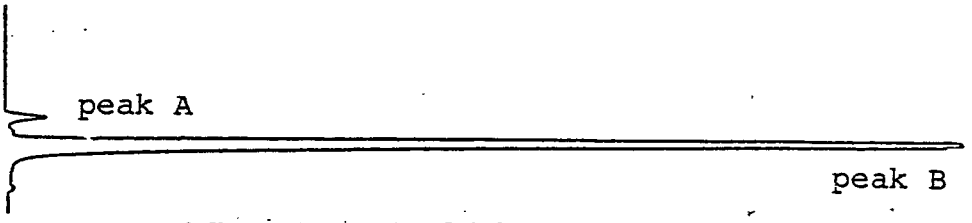
第２１図．光学活性 2(1H)-quinolinone 誘導体の HPLC による光学純度決定

ラセミ体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム



カラム：YMC　A－３０３
溶出液：ＭｅＣＮ：0.03 M Na_2SO_4
（３２：６８）

(－) 一体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム



カラム：YMC　A－３０３
溶出液：ＭｅＣＮ：0.03 M Na_2SO_4
（３２：６８）
光学純度：９８％ e.e.

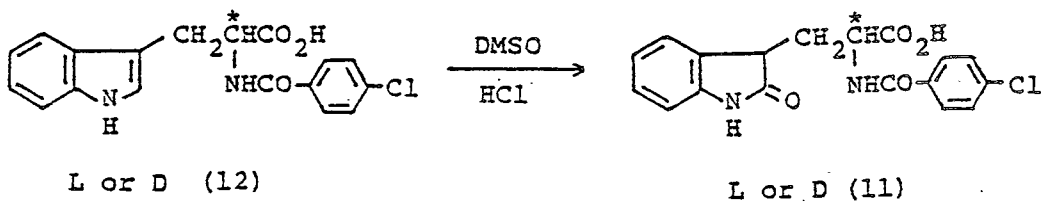
(＋) 一体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム

カラム：YMC　A－３０３
溶出液：ＭｅＣＮ：0.03 M Na_2SO_4
（３２：６８）
光学純度：９８％ e.e.

度は 98% e.e. であり，一方 (+)-4b の光学純度も 98% e.e. であった。

次に，α－アミノ酸部分に不斉性を有する oxindole 誘導体の合成を行った。Oxindole 骨格を有する化合物 (11) の中で L-体は L-tryptophan を p-chlorobenzoyl 化し，L-12 に導いた後，文献上既知の反応[41]である DMSO-HCl により酸化して合成した。上記のようにして得られた L-11 は後述するようにインドール環の 3 位に関しては 1:1 のジアステレオ混合物であった。また，D-体も同様に D-tryptophan より合成した（第２２図）。この時，L-12，及び L-11 は各々 $(\alpha)_{D}$ = -30.7° (c=1.0, MeOH)，及び $(\alpha)_{D}$ = -88.9° (c=1.0, MeOH) と共に負の旋光度を示し，D-12，及び D-11 は $(\alpha)_{D}$ = +28.7° (c=1.0, MeOH) 及び $(\alpha)_{D}$ = +92.4° (c=1.0, MeOH) と共に正の旋光度を示した。

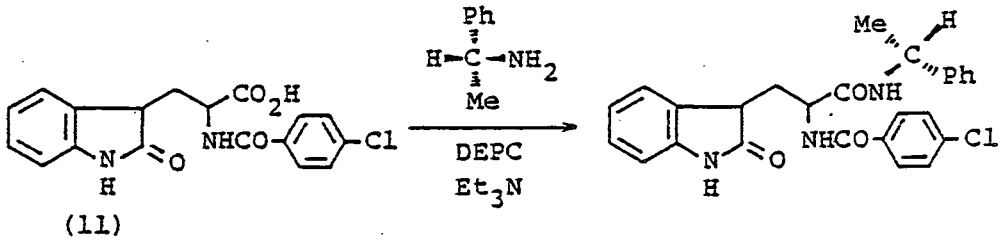
第２２図．Oxindole の光学活性α－アミノ酸誘導体の合成



上記のようにして得られた L-11 及び D-11 のα－アミノ酸部分についての光学純度も 2(1H)-quinolinone 誘導体 (4b) の場合と同様に，トリエチルアミンの存在下，DEPC を縮合剤として用い，d-(+)-phenethylamine を反応させることにより得たアミド誘導体のジアステレ

オマー比を HPLC 分析することにより決定した。

第２３図. L- ,D- または racemic (11) と d-(+)-α-phenethylamine との反応



HPLC の最適分離条件の検討についても 2(1H)-quinolinone の場合と同様に行った結果，oxindole 誘導体の場合には，カラムは YMC A-312 が最も良好な分離を示した。このカラムを用いて分析を行った時，比較的良好な分離を示した溶媒系と，そのクロマトグラムを次頁の第２４図に示した。図に示すように，THF の添加により保持時間の短縮が起こり，ピークの tailing が抑制されるため分離能が上昇した。また，硫酸ナトリウムを添加することによっても分離度の上昇が認められた。この分析条件下においてラセミ体の４種のジアステレオマーを良好に分離できた。

ここで得られた最適条件を用いて L- または D-11 の光学純度を測定した結果を第２５図に示した。図に示すように，Ｌ－体，Ｄ－体ともに２種の異性体を含むことから，第２２図に示した反応においてはインドール環の３位の不斉点に関しては１：１のジアステレオ混合物であることが明らかとなった。

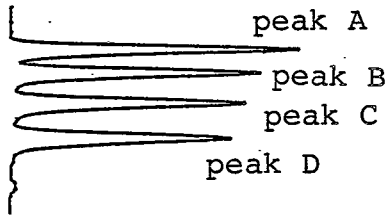
第２４図．光学活性 Oxindole 誘導体の HPLC 分析における溶媒系の検討結果

ラセミ体の ＨＰＬＣ－クロマトグラム

カラム：ＹＭＣ　Ａ－３１２

溶出液：MeOH:THF:0.03M Na_2SO_4

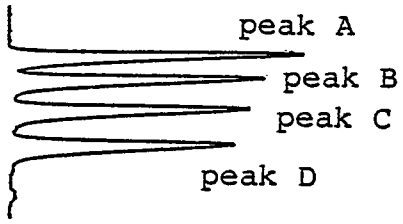
(45:15:40)



TIME	CONC	MK	AREA
18.73	16.5127	V	5068305
19.97	15.1978	V	4664715
21.6	15.3068	V	4698164
23.4	15.2513	V	4681133

溶媒系 (混合比)	Flow Rate (ml/min)	保持時間（分） (積分強度比)
MeOH : 0.03M Na_2SO_4 (65 : 35)	1.0	23.19 : 23.79 : 26.79 : 29.19 (1.00 : 1.00 : 1.15 : 1.17)
MeOH : THF : 0.03M Na_2SO_4 (60 : 5 : 35)	1.0	18.06 : 18.79 : 20.66 : 22.39 (1.10 : 1.00 : 1.11 : 1.11)
MeOH : THF : 0.03M Na_2SO_4 (57 : 5 : 38)	1.2	20.21 : 21.27 : 23.81 : 26.27 (1.08 : 1.10 : 1.09 : 1.00)
MeOH : THF : 0.03M Na_2SO_4 (52 : 8 : 40)	1.2	22.83 : 24.10 : 26.63 : 29.17 (1.08 : 1.00 : 1.07 : 1.04)
MeOH : THF : 0.03M Na_2SO_4 (50 : 10 : 40)	1.2	18.85 : 20.05 : 22.05 : 24.25 (1.10 : 1.07 : 1.12 : 1.00)
MeOH : THF : 0.03M Na_2SO_4 (45 : 15 : 40)	1.0	18.73 : 19.97 : 21.60 : 23.40 (1.09 : 1.00 : 1.01 : 1.00)

第２５図．光学活性 Oxindole 誘導体の HPLC による光学純度決定



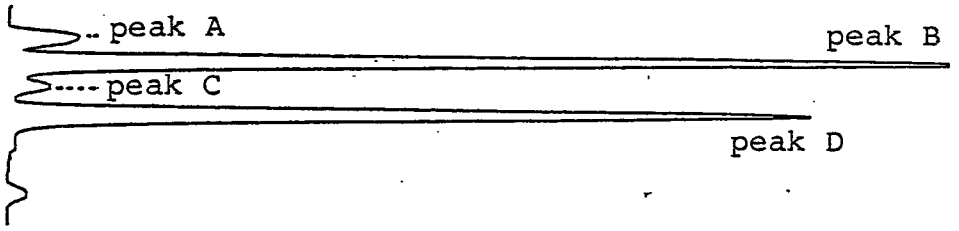
ラセミ体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム

カラム：ＹＭＣ　Ａ－３１２

溶出液：ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：0.03 Ｍ Na_2SO_4

（４５：１５：４０）

Ｌ－体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム



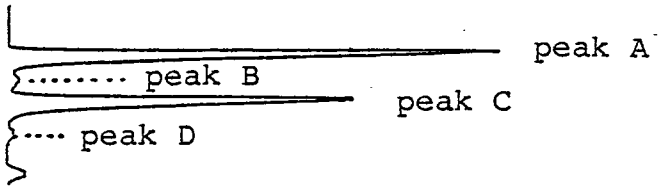
カラム：ＹＭＣ　Ａ－３１２

溶出液：ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：0.03 Ｍ Na_2SO_4

（４５：１５：４０）

光学純度：８５％ e.e.

Ｄ－体の　ＨＰＬＣ－クロマトグラム



カラム：ＹＭＣ　Ａ－３１２

溶出液：ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：0.03 Ｍ Na_2SO_4

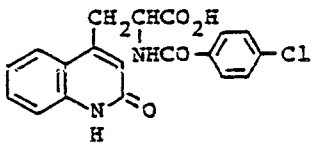
（４５：１５：４０）

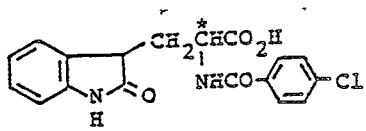
光学純度：９５％ e.e.

第二節　光学活性 2(1H)-Quinolinone 及び Oxindole 誘導体における不斉性の抗潰瘍作用に与える影響

(−)-4b, (+)-4b 及び L-11, D-11 のラット酢酸潰瘍に対する治癒促進効果についての実験結果を第１８表に示した。この結果より (−)-, (±)- or (+)-4b 及び L, DL or D-11 の対掌体間には抗潰瘍作用に対しほとんど有意な差異は認められなかった。

第１７表. 光学活性 Oxindole 及び 2(1H)-Quinolinone 誘導体の抗潰瘍作用

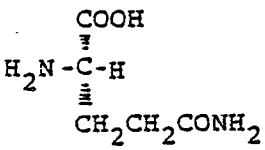




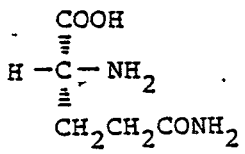
化合物	抗潰瘍作用
(±)-4b	++
(−)-4b	++
(+)-4b	++
DL-11	++
L-11	++
D-11	++

次に，グルタミンについても対掌体間における抗潰瘍作用の差について検討した報告がなされていないため，L- 及び D- グルタミンについて検討を行った。測定条件は 2(1H)-quinolinone 及び oxindole 誘導体と同じラット酢酸潰瘍を用いた。その結果，D- 及び L- グルタミンの場合も抗潰瘍作用に有為な差は認められなかった。

第１８表. D- 及び L-グルタミンの抗潰瘍作用



Ｌ－グルタミン



Ｄ－グルタミン

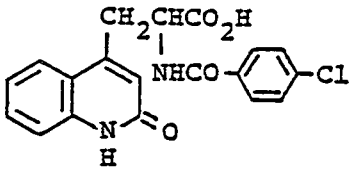
化合物	抗潰瘍作用
Ｌ－グルタミン	＋
Ｄ－グルタミン	＋

第四章　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid の主代謝産物の合成と抗潰瘍作用

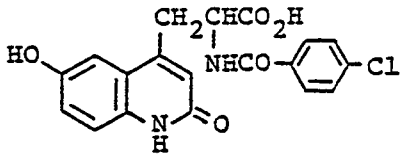
第一節　2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid の主代謝産物の合成

第一章で述べたように，2(1H)-quinolinone のα－アミノ酸誘導体を種々合成し，慢性潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍に対する効果を検討した。これらの化合物の薬理学的性質を検討したところ，2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) (4b) が最も好ましい化合物として選びだされた。

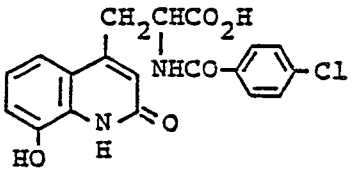
OPC-12759 の代謝研究の過程で，ラットの排泄物中より3種の主代謝産物が単離された。これらの中，2種の構造はマススペクトルのフラグメンテーション・パターンから 4b の 2(1H)-quinolinone 環上に水酸化された化合物 (13,14) であると推定された。また，残る1種は，4-chlorobenzoyl 基が加水分解された化合物 (3b) であると推定された。これらの構造を確認するために，13,14 の合成を行った。化合物 (3b) の合成は第一章で述べた。



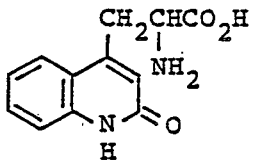
OPC-12759 (4b)



(13)



(14)

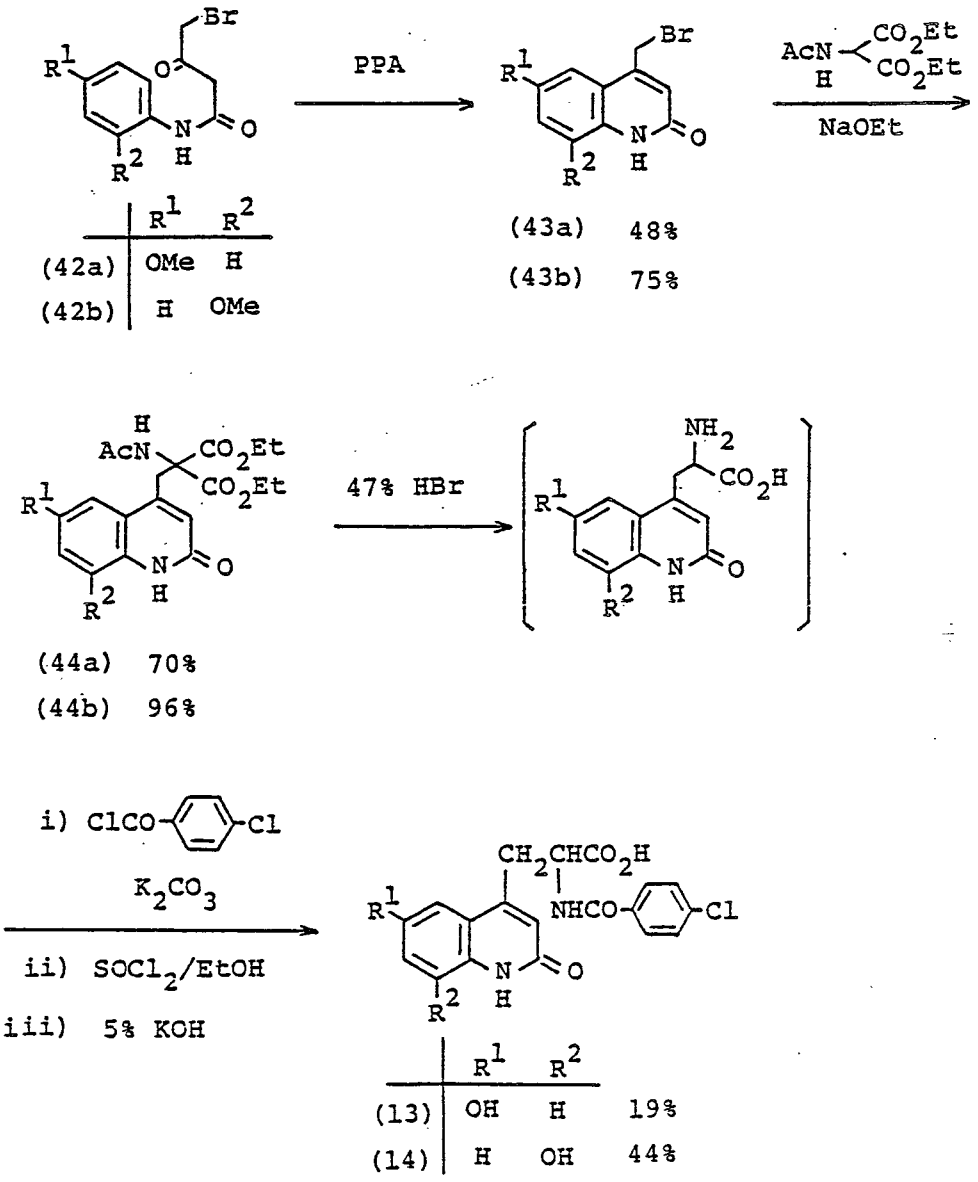


(3b)

化合物（4b）の6位及び8位水酸化体は同様の合成経路により合成した。先ず，文献上既知の合成法[36]を参考にし N-(4-bromoacetoacetyl)-2 または 4-methoxy-aniline（42a,b）を合成した。次に，42a,b を既知の方法[36]に従い，濃硫酸中における脱水閉環反応を試みたが，低収率でしか目的物は得られなかった。この低収率の原因は 2(1H)-quinolinone 環上へのスルフォン化が進行するためではないかと考えられる。そこで次に，ポリリン酸（PPA）を用いて脱水閉環し 4-bromomethyl 誘導体に導いた。

上記のようにして得られた 4-bromomethyl 誘導体を第一章で述べたと同様に，diethyl acetamidomalonate

第２６図．6- または 8-hydroxy-OPC-12759 の合成経路



と縮合しマロン酸誘導体を得た。さらに 47% HBr を用いて脱メチル化した後，4-chlorobenzoyl chloride と反応させ，粗の 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(6 または 8-hydroxy-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic acid (13,14) を得た。この粗生成物を塩化チオニル－エタノールによりエステル化した後，カラムクロマトグラフィーにより精製し，最後に 5% KOH で加水分解して純粋な目的物を得た。

上記のようにして得られた化合物は生体より単離された化合物とマススペクトルのフラグメンテーション・パターン，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の保持時間により同一物質であると確認された。また 14 については 400 MHz プロトン NMR によっても同一物質と確認された。

第二節　2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)quinolinon-4-yl)propionic acid (OPC-12759) の主代謝産物の抗潰瘍作用

第一節で合成した誘導体の抗潰瘍作用をラット酢酸潰瘍を用いて検討した。

その結果いずれの化合物も抗潰瘍作用を有しないことが判明した。これらの化合物は代謝機構から見て，第一次代謝産物であると考えられることから，4b の抗潰瘍作用は 4b そのものの作用によるものであり，代謝物により発現したり，増強されたりするものではないことが推定される。

第１９表. OPC-12759 代謝物の抗潰瘍作用

化合物	抗潰瘍作用
４ｂ	＋＋
１３	±
１４	±
３ｂ	±

結　　論

1. 一連の 2(1H)-quinolinone 骨格を有するα－アミノ酸のアミド誘導体を合成し，これらのうち 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (OPC-12759) (4b) が防御因子を増強する優れた抗潰瘍剤であることを見出した。
2. 3－芳香環置換－α－アミノ酸のアミド誘導体の簡易合成法を開発した。
3. OPC-12759 (4b) の (-)-,及び (+)-体を合成し，α－アミノ酸部分の不斉性が抗潰瘍作用に影響を与えないことを明らかにした。
4. OPC-12759 (4b) の主代謝産物と推定された化合物を合成しそれらの構造を決定した。

謝　　辞

始めに，本研究を行う機会と多大の御援助を賜りました大塚製薬株式会社　大塚明彦社長に心より感謝致します。

また本研究に際し，終始御指導頂きました中川量之博士，内多稔博士，実験上の御協力を頂きました小松真学士，森田誠治修士，神辺敏実修士に感謝致します。

また，終始御指導御鞭撻を賜りました大阪大学薬学部田村恭光教授に心より感謝致します。また種々御便宜を頂きました北泰行助教授，春田純一助手，藤岡弘道助手，元井律子技官に感謝致します。

また元素分析を施行せられた伊藤加奈子氏，マススペクトルの測定，及び高速液体クロマトグラフィーを施行せられた三澤千尋氏に感謝致します。

また，代謝物の構造決定に関し有益な御助言と御協力を頂きました清水剛文博士に心より感謝致します。

第五章　実験の部

融点は日本薬局方に記載された浸線付き温度計を用いて，キャピラリー法によって測定した。測定機器はヤマトMP-21を用い，融点は未補正値である。元素分析は柳本MT-2 CHN recorderを用いて行った。赤外吸収（IR）スペクトルは日本分光 IR-810を使用して測定した。核磁気共鳴（NMR）スペクトルは内部標準にtetramethylsilaneまたは3-(trimethylsilyl)propionic acid-d_6を用いて，Varian EM-390,日本電子 JNM FX-200,またはBruker WH-400により測定した。旋光度は日本分光 DIP-140 digital polarimeterを用いて測定した。質量分析スペクトル（MS）はVarian QP-1000を用いて測定した。

薄層クロマトグラフィー（TLC）はMerck Kieselgel F_{254}を用いた。カラムクロマトグラフィーはMerck Kieselgel 60を用いた。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は東洋ソーダ HLC-803Dを用いて測定した。

第一節　第一章第一節の実験

2(1H)-Quinolinone-3-methanol（15）の合成

2(1H)-Quinolinone-3-carboxaldehyde（14）[31] 34gをメタノール800 mlに溶かし，氷水浴上冷却撹拌下に水素化ホウ素ナトリウム7.4gを加えた。同温3時間撹

拌後，析出晶を沪取。メタノールから再結晶し，無色プリズム状晶 33.2g (96.5%) を得た。mp.238-239.5℃；NMR δ (DMSO-d_6):4.39(2H,ABq,J=6,1.5Hz,-$\underline{CH_2}$-OH), 5.18(1H,t,J=6Hz,$CH_2O\underline{H}$),7.00-7.90(5H,m,Ar$\underline{H}$),11.70(1H,br s,N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):3300(OH),1660(C=O) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{10}H_9NO_2$ として C,68.56;H,5.18;N,8.00. 測定値 C,68.50;H,5.28;N,7.83.

<u>3-Bromomethyl-2(1H)-quinolinone (1a) の合成</u>

2(1H)-Quinolinone-3-methanol (15) 5.0g を 47% HBr 50ml に懸濁し油浴上 70-80℃に 3時間加熱撹拌。放冷後，析出する結晶を沪取し，メタノールから再結晶して無色針状晶 6.0g (88%) を得た。mp.218.5-219℃ (dec.)；NMR δ (DMSO-d_6):4.57(2H,s,$\underline{CH_2}$Br),7.00-7.80(4H,m,Ar$\underline{H}$),8.11(1H,s,3位 -$\underline{H}$),11.90(1H,br s,N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):1670(C=O) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{10}H_8BrNO$ として C,50.45;H,3.39;N,5.88. 測定値 C,50.81;H,3.49;N,5.72.

<u>2(1H)-Quinolinone-5-carboxylic acid (16) の合成</u>

特許上既知の反応[32]に従って合成した。3-(3-ethoxyacryloylamino)benzoic acid 59.5g を濃硫酸 600ml 中に加え，40-50℃に 3時間加熱撹拌後，氷水中にあけ析出物を沪取しメタノール洗浄。DMF より再結晶し白色粉末 39g (51%) を得た。mp.277.5-279℃；NMR δ (DMSO-d_6):6.64(1H,d,J=10Hz,3位 -$\underline{H}$),7.54(1H,dd,J=

7,1Hz,ArH),7.60(1H,dd,J=7,7Hz,ArH),7.75(1H,dd,J=7,1Hz,ArH),8.77(1H,d,J=10Hz,4位-H),11.97(1H,br s,NH),13.10(1H,br s,COOH); IR ν_{max}(KBr):1710(COOH),1675(NHCO); 元素分析値：計算値 $C_{10}H_7NO_3$ として C,63.49;H,3.73;N,7.41.測定値 C,63.45;H,4.00;N,7.65.

Methyl 2(1H)-quinolinone-5-carboxylate (17) の合成

化合物 (16) 15g をメタノール 300 ml に懸濁し氷水浴上冷却撹拌下，塩化チオニル 10g を加え同温 30 分間撹拌，次いで油浴上 1時間加熱還流。減圧で溶媒を約3分の1に濃縮した後，冷却し析出晶を沪取，メタノール洗浄。メタノールより再結晶し，無色プリズム状晶 13.5g (84%) を得た。mp.280-282℃; NMR δ (DMSO-d_6) 3.86(3H,m,OCH_3),6.59(1H,d,J=10Hz,3位-H),7.47-7.75(2H,m,ArH),7.86-8.02(1H,m,ArH),8.55(1H,d,J=10Hz,4位-H) : 元素分析値：計算値 $C_{11}H_9NO_3$ として C,65.02;H,4.46;N,6.89.測定値 C,65.03;H,4.47;N,6.95.

2(1H)-Quinolinone-5-methanol (18) の合成

水素化リチウムアルミニウム 6.5g を乾燥 THF 500ml に懸濁し，化合物 (17) の 7g を氷水浴上冷却撹拌下に加え，室温 4時間撹拌。冷却撹拌下に水，10% NaOH を加え不溶物を沪取。沪過物より熱時 DMF 抽出。不溶物を沪過した後，沪液を濃縮乾固しメタノールを加えて結晶化後，メタノール－エーテルから再結晶して，無色プ

リズム状晶 4.7g (78%) を得た。mp.255-257℃; NMR δ (DMSO-d_6): 4.76(2H,s,C$\underline{H}_2$),6.48(1H,d,J=10Hz,3位$\underline{H}$),7.07-7.53(3H,m,Ar$\underline{H}$),8.05(1H,d,J=10Hz,4位-$\underline{H}$) : 元素分析値:計算値 $C_{10}H_9NO_2$ として C,68.56;H, 5.18;N,8.00.測定値 C,68.52;H,5.10;N,8.05.

5-Bromomethyl-2(1H)-quinolinone (1c) の合成

化合物 (1a) と同様の方法により合成し，メタノールから再結晶して，無色針状晶を 44% の収率で得た。mp.247.5-248℃ (dec.); 元素分析値:計算値 $C_{10}H_8BrNO$ として C,50.45;H,3.39;N,5.88. 測定値 C,58.85;H,3.37;N,5.82.

2(1H)-Quinolinone-6-carboxaldehyde (19) の合成

6-(1-hydroxy-2-isopropylaminopropyl)-2(1H)-quinolinone[33] を DMF 1ml に溶かし，メタ過ヨウ素酸ナトリウム 0.2g を水 2ml に溶かした溶液を加え，60-70 ℃に加熱撹拌。2.5 時間加熱後，反応液を氷水中にあけ析出物を沪取し，DMF-メタノールより再結晶して淡黄色針状晶 0.12g (90%) を得た。mp.284-285.5℃; NMR δ (DMSO-d_6):6.64(1H,d,J=9.5Hz,3位-$\underline{H}$),7.46(1H,d,J=8.5Hz,8位-$\underline{H}$),8.02(1H,dd,J=8.5,2.0Hz,7位-$\underline{H}$),8.09(1H,d,J=9.5Hz,4位-$\underline{H}$),8.30(1H,d,J=2.0Hz,5位-$\underline{H}$),9.99(1H,s,C$\underline{H}$O),12.17(1H,br s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr) 1715(CHO),1680(CONH) cm^{-1}; MS m/e 173(M^+,100%),172(99),144(28),116(51),89(48); 元素分析値:計算値

$C_{10}H_7NO_2$ として C,69.36;H,4.07;N,8.09. 測定値 C,68.93;H,3.86;N,8.05.

2(1H)-Quinolinone-6-methanol (20) の合成

化合物 (15) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して，淡黄色針状晶を 54% の収率で得た。元素分析値：計算値 $C_{10}H_9NO_2 \cdot 1/4\ H_2O$ として C,66.84;H,5.33;N,7.79. 測定値 C,66.46;H,5.28;N,7.73.

6-Bromomethyl-2(1H)-quinolinone (1d) の合成

化合物 (1a) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して，白色粉末を 49% の収率で得た。元素分析値：計算値 $C_{10}H_8BrNO$ として C,50.45;H,3.39;N,5.88. 測定値 C,58.84;H,3.30;N,5.50.

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (2b) の合成

金属ナトリウム 1.5g を無水エタノール 150ml に溶かし diethyl acetamidomalonate 12g を加え，室温 1 時間撹拌した後，4-bromomethyl-2(1H)-quinolinone[35] (1b) 12g を添加し，油浴上 2時間加熱還流。減圧で溶媒留去し，残渣を水にあけ沈殿を沪取。エタノールより再結晶して，無色プリズム状晶 13g (69%) を得た。 mp.224-226℃ (dec.); NMR δ (DMSO-d_6):1.17 (6H,t,J=7Hz,CH_2CH_3),1.80(3H,s,$COCH_3$),3.64(2H,s,

CH_2),4.10(4H,q,J=7Hz,CH_2CH_3),6.09(1H,s,3位 -H),6.90-7.50(4H,m,ArH),8.22(1H,br s,側鎖 -NH),11.63(1H,br s,1位 -NH); IR ν_{max}(KBr):1750(C=O),1730(C=O),1680(NHCO),1660(NHCO); 元素分析値は第1表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)propionate (2a) の合成

化合物 (2b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して，無色プリズム状晶を 67% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第1表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinon-5-yl)propionate (2c) の合成

化合物 (2b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して，白色粉末を 79% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第1表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-quinolinon-6-yl)propionate (2d) の合成

化合物 (2b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して，白色粉末を 55% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第1表に示した。

2-Amino-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (3b) の合成

化合物 (2b) 5.0g を 20% HCl 150 ml に懸濁し，油

浴上 9時間加熱還流。減圧で溶媒を留去し，残渣をエタノール－水から再結晶して，無色プリズム状晶 3.2g (89%) を得た。mp.220-225℃ (dec.); NMR δ (DMSO-d_6):3.20-3.50(2H,m,CH_2),4.30-4.50(1H,m,C<u>H</u>),6.37(1H,s,3位-<u>H</u>),6.70-7.80(4H,m,Ar<u>H</u>); IR ν_{max}(KBr): 1740(COOH),1660(NHCO); 元素分析値は第1表に示した。

<u>2-Amino-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)propionic Acid Hydrochloride (3a) の合成</u>

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，メタノール－アセトンから再結晶して，白色粉末を 86% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

<u>2-Amino-3-(2(1H)-quinolinon-5-yl)propionic Acid Hydrochloride (3c) の合成</u>

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して，白色粉末を定量的収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

<u>2-Amino-3-(2(1H)-quinolinon-6-yl)propionic Acid Hydrochloride (3d) の合成</u>

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，メタノール－エーテルから再結晶して，白色粉末を 89% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (4b) の合成

化合物 (3b) 2.7g をアセトン 100 ml に溶かし，炭酸カリウム 4.2g を水 20 ml に溶かした溶液を加え，氷水浴上冷却撹拌下に 4-chlorobenzoyl chloride 2.1g を滴下した。同温 2時間撹拌後，減圧でアセトンを留去し，残渣を希塩酸を用いて酸性とした。生成する沈殿を沪取し，DMF－水より再結晶して白色粉末 1.8g (49%) を得た。mp. 288-290℃ (dec.); NMR δ (DMSO-d_6): 3.00-3.70(2H, m, CH_2), 4.50-4.90(1H, m, CH), 6.43(1H, s, 3位 -H), 7.10-8.00(8H, m, ArH), 8.85(1H, d, J=9Hz, 側鎖 -NH), 11.60(1H, br s, NH); IR ν_{max}(KBr): 1730(CO-OH), 1660(NHCO), 1640(NHCO) cm^{-1}; 元素分析値は第3表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)propionic Acid (4a) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して，白色粉末を 68% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-5-yl)propionic Acid (4c) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して，無色針状晶を 63% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-6-yl)propionic Acid (4d) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して，淡黄色粉末を 36% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第2表に示した。

第二節　第一章第二節の実験

2(1H)-Quinolinone-4-acetic Acid (23) の合成

diethyl 3-oxoglutarate 60g を油浴上110-120℃に加熱撹拌下，アニリン 36g を滴下し生成するエタノールを常圧下に留去。3時間加熱後，反応液にベンゼンを加え不溶物を沪過。溶媒留去後，残渣に 20% 塩酸 100 ml を加え，室温撹拌し析出物を沪取。乾燥後，得られた粗生成物を濃硫酸 100ml 中に室温撹拌下に加え，添加後油浴上 90-95℃に 4時間加熱撹拌。反応液を氷水中にあけ析出物を沪取し，メタノール洗浄。水より再結晶して，淡黄色針状晶 12g (20%) を得た。mp. 216-220℃ (dec.); NMR δ (DMSO-d_6): 3.77(2H, s, C$\underline{H}_2$), 6.37(1H, s, 3位 -H), 6.93-7.63(4H, m, Ar$\underline{H}$), 11.54(1H, br, N$\underline{H}$); 元素分析値：計算値 $C_{11}H_9NO_3$ として C, 65.02; H, 4.46; N, 6.89. 測定値 C, 65.45; H, 4.71; N, 6.75.

2(1H)-Quinolinone-4-propionic Acid (24) の合成

金属ナトリウム 1.4g を無水エタノール 50 ml に溶かし，マロン酸ジエチル 8.8g を加え室温 1時間撹拌後 4-Bromomethylquinolinone (1b) 11.9g を加えて油浴上3時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去し，残渣を水にあけ，析出物を沪取，水洗。エタノール－水より再結晶して，無色プリズム状晶の diethyl 2(1H)-quinolinon-4-ylmethylmalonate 5.4g (34%), mp. 139-142℃ を得た。上記のようにして得られた diethy 2(1H)-quinol-

inon-4-ylmethylmalonate 5.0g を 20% HCl 50 ml に懸濁し，油浴上 10 時間加熱還流した。冷後，析出晶を沪取し，希塩酸より再結晶して無色針状晶 3.3g (97%) を得た。mp.260-262℃；NMR δ (DMSO-d_6):2.67(2H,t,J=7Hz,C$\underline{H}_2$COOH),3.08(2H,t,J=7Hz,C$\underline{H}_2$CH$_2$COOH),6.39(1H,s,3位-$\underline{H}$),7.00-7.80(4H,m,Ar$\underline{H}$),11.72(1H,br s,N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):1730(COOH),1655(NHCO) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{12}H_{11}NO_3$ として C,66.35;H,5.10;N,6.45.測定値 C,65.81;H,5.02;N,6.37.

Methyl 2(1H)-Quinolinon-4-ylacetate の合成

化合物 (23) 4.0g をメタノール 100ml に懸濁し，塩化チオニル 7.1g を氷水浴上冷却撹拌下に滴下し，同温 2時間撹拌した。減圧で溶媒を留去し，残渣をメタノールから再結晶して，無色プリズム状晶 2.5g (58%) を得た。mp.207-208.5℃；NMR δ (DMSO-d_6):3.54(3H,s,C$\underline{H}_3$),3.88(2H,s,C$\underline{H}_2$COOH),6.40(1H,s,3位-$\underline{H}$),6.90-7.60(4H,m,Ar$\underline{H}$),11.60(1H,br s,N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):1730(COOMe),1660(NHCO) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{12}H_{11}NO_3$ として C,66.35;H,5.10;N,6.45.測定値 C,66.23;H,5.08;N,6.52.

Methyl 2(1H)-quinolinon-4-ylpropionate の合成

Methyl 2(1H)-quinolinon-4-ylacetate と同様の方法により合成し，メタノールより再結晶して淡黄色プリズム状晶を 2(1H)-quinolinon-4-ylpropionic acid より

72% の収率で得た。元素分析値：計算値 $C_{13}H_{13}NO_3$ として C,67.52;H,5.67;N,6.08.測定値 C,67.41;H,5.66;N,5.88.

4-(2-Hydroxyethyl)-2(1H)-quinolinone (25) の合成

Methyl 2(1H)-quinolinon-4-ylacetate 2.4g を乾燥 THF 50ml に懸濁し，水素化リチウムアルミニウム 2.1g を氷水浴上冷却撹拌下に加え，室温一夜撹拌した。注意深く水を加え，過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後，反応液を希硫酸中にあけ減圧で THF を留去した。生成した析出物を沪取し，メタノールより再結晶して，淡黄色針状晶 1.9g (91%) を得た。mp.210-214℃；NMR δ (DMSO-d_6):2.89(2H,t,J=6Hz,$C\underline{H}_2CH_2OH$),3.63(2H,t,J=6Hz,$C\underline{H}_2OH$),5.40(1H,br s,O$\underline{H}$),6.31(1H,s,3位-$\underline{H}$),6.90-7.70(4H,m,Ar$\underline{H}$),11.40(1H,br s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):3380(OH),1670(NHCO) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{11}H_{11}NO_2$ として C,69.82;H,5.86;N,7.40.測定値 C,69.74;H,6.10;N,7.38.

4-(3-Hydroxypropyl)-2(1H)-quinolinone (26) の合成

化合物 (25) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して淡黄色プリズム状晶を Methyl 2(1H)-quinolinon-4-ylpropionate より 64% の収率で得た。mp. 172-174.5℃．元素分析値：計算値 $C_{12}H_{13}NO_2$ として C,70.91; H,6.45;N,6.89.測定値 C,70.71;H,6.39;N,6.57.

4-(2-Bromoethyl)-2(1H)-quinolinone (1e) の合成

化合物 (1a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して淡黄色針状晶を化合物 (25) から 83% の収率で得た。mp.173-174℃。元素分析値：計算値 $C_{11}H_{10}BrNO \cdot 1/4\ H_2O$ として C, 51.49;H,4.12;N,5.46. 測定値 C,51.40;H,3.84;N,5.42.

4-(3-Bromopropyl)-2(1H)-quinolinone (1f) の合成

化合物 (1a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色針状晶を化合物 (26) から 72% の収率で得た。mp. 155-156℃。元素分析値：計算値 $C_{12}H_{12}BrNO$ として C,54.16;H,4.55;N,5.26.測定値 C,54.03;H,4.44;N,5.08.

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-4-〔2(1H)-quinolinon-4-yl〕butyrate (2e) の合成

化合物 (2b) と同様の方法により合成し，エタノール－水より再結晶して無色針状晶を化合物 (1e) から 83% の収率で得た。mp.182-183℃。元素分析値：計算値 $C_{20}H_{24}N_2O_6 \cdot 1/2\ H_2O$ として C,60.44;H,6.21;N,7.05. 測定値 C,60.39;H,5.95;N,7.11

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-5-〔2(1H)-quinolinon-4-yl〕pentanoate (2f) の合成

化合物 (2b) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して，無色プリズム状晶を化合物 (1f) から

39% の収率で得た。mp.156-158℃。元素分析値：計算値 $C_{21}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ として C,59.99;H,6.71;N,6.66. 測定値 C,59.76;H,6.46;N,6.59

2-Amino-4-(2(1H)-quinolinon-4-yl)butyric Acid Hydrochloride (3e) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，水より再結晶して白色粉末を化合物 (2e) から定量的収率で得た。mp.296-298℃ (dec.)。元素分析値：計算値 $C_{13}H_{15}ClN_2O_3 \cdot 1/4\ H_2O$ として C,54.36;H,5.44;N,9.75. 測定値 C,54.27;H,5.34;N,9.79

2-Amino-4-(2(1H)-quinolinon-4-yl)pentanoic Acid Hydrochloride (3f) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (2f) から 39% の収率で得た。mp.139-142℃ (dec.)。元素分析値：計算値 $C_{14}H_{17}ClN_2O_3 \cdot H_2O$ として C,53.42;H,6.08;N,8.90. 測定値 C,53.12;H,5.94;N,8.92

2-(4-Chlorobenzoylamino)-4-(2(1H)-quinolinon-4-yl)butyric Acid (4e) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水より再結晶して白色粉末を化合物 (3e) から 62% の収率で得た。mp.295-296℃ (dec.).元素分析値：計算値 $C_{20}H_{17}ClN_2O_4 \cdot 1/4\ H_2O$ として C,61.70;H,4.53;N,7.19.

測定値 C,61.72;H,4.49;N,7.34

2-(4-Chlorobenzoylamino)-5-(2(1H)-quinolinon-4-yl)pentanoic Acid (4f) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水より再結晶して白色粉末を化合物 (3f) から 22% の収率で得た。mp.279.5-280.5℃ (dec.).元素分析値：計算値 $C_{21}H_{19}ClN_2O_4$・1/3 H_2Oとして C,62.30;H,4.90;N,6.92.測定値 C,62.39;H,4.86;N,6.90

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-methyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28a) の合成

水素化ナトリウム (50% mineral oil) 1.1g を乾燥 THF 200 ml に懸濁し，化合物 (2b) 7.5g を室温撹拌下に加え，水素ガスの発生が停止するまで撹拌した。続いてヨウ化メチル 5.6g を滴下した後，油浴上 2時間加熱還流。溶媒留去後，残渣を水にあけ沈殿を沪取し，エタノールから再結晶して無色プリズム状晶 5.2g (67%) を得た。mp.191-192.5℃; NMR δ (DMSO-d_6):1.16(6H,t,J=7.5Hz,$CH_2C\underline{H}_3$),1.78(3H,s,$COC\underline{H}_3$),3.54(3H,s,N-$C\underline{H}_3$),3.65(2H,s,$C\underline{H}_2$),4.08(4H,q,J=7.5Hz,$C\underline{H}_2CH_3$),6.18(1H,s,3位 -$\underline{H}$),7.10-7.70(4H,m,Ar$\underline{H}$),8.20(1H,s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1755(COOEt),1670(NHCO),1650(NHCO) cm^{-1}; 元素分析値は第4表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-ethyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28b) の合成

化合物 (28a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色針状晶を化合物 (2b) から 31% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第4表に示したとうりである。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-butyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28c) の合成

化合物 (28a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色プリズム状晶を化合物 (2b) から 31% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第4表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-allyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28d) の合成

化合物 (28a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色プリズム状晶を化合物 (2b) から 39% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第4表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-propargyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28e) の合成

化合物 (28a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (2b) から 97% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第4表に示した。

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(1-benzyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (28f) の合成

化合物 (28a) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (2b) から 54% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第4表に示した。

2-Amino-3-(1-methyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29a) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色プリズム状晶を化合物 (28a) から 85% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-Amino-3-(1-ethyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29b) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，メタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (28b) から 94% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-Amino-3-(1-butyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29c) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (28c) から 89% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-Amino-3-(1-allyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29d) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，エタノールより再結晶して無色プリズム状晶を化合物 (28d) から 13% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-Amino-3-(1-propargyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29e) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，メタノールより再結晶して白色粉末を化合物 (28e) から 30% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-Amino-3-(1-benzyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (29f) の合成

化合物 (3b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して白色粉末を化合物 (28f) から 94% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第5表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-methyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30a) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して無色針状晶を化合物 (29a) から 31% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示したとうりである。

2-Benzoylamino-3-(1-methyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (30b) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (29a) から 57% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-ethyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30c) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して白色粉末を化合物 (29b) から 59% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示した。

2-Benzoylamino-3-(1-ethyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (30d) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して白色粉末を，化合物 (29b) から 29% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示したとうりである。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-butyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30e) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して無色プリズム状晶を化合物 (29c) から 61% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-allyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30f) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，酢酸エチルから再結晶して淡黄色粉末を化合物 (29d) から 10% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示したとうりである。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-propargyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30g) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して無色針状晶を，化合物 (29e) から 51% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-benzyl-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (30h) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して白色粉末を化合物 (29f) から 44% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第6表に示したとうりである。

2-Acetylamino-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)propionic Acid (31a) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，水から再結晶して淡黄色粉末を化合物 (3a) から 29% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-Cyclohexanoylamino-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)-propionic Acid (31b) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノールから再結晶して白色粉末を化合物 (3a) から 56% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-Benzoylamino-3-(2(1H)-quinolinon-3-yl)propionic Acid (31c) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して白色粉末を化合物 (3a) から 50% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-Benzoylamino-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31d) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノールから再結晶して白色粉末を化合物 (3b) から 54% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(3-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31e) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して無色針状晶を，化合物 (3b) から 54% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(2-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31f) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (3b) から 54% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示したとうりである。

2-(4-Bromobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (31g) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (3b) から 58% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(3,4-Dichlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31h) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (3b) から 66% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(4-Methoxybenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31i) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，アセトン－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (3b) から 59% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示したとうりである。

2-(4-Methylbenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31j) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して無色針状晶を，化合物 (3b) から 66% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(4-Nitrobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (31k) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して白色粉末を，化合物 (3b) から 52% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(4-Aminobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (31l) の合成

10% パラジウム－炭素 0.2g を DMF 30 ml に懸濁し化合物 (31k) 1.5g を加え，常温常圧下に接触還元。水素の吸収停止後，触媒を沪過し溶媒を留去。残渣にエーテルを加え結晶化。得られた結晶をアンモニア水に溶かし，酢酸を加えて中和し析出物を沪取，水洗。DMF-水より再結晶し白色粉末 0.8g (58%). 融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(4-Hydroxybenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31m) の合成

化合物 (3b) 2.7g をアセトン 100 ml に懸濁し，氷

水浴上冷却撹拌下，炭酸カリウム 5.5g を水 50 mlに溶かした溶液と，4-acetoxybenzoyl chloride 2.3g をアセトン 10 ml に溶かした溶液を同時滴下し，同温 3時間撹拌。アセトン留去後，水を加え濃塩酸を用いて酸性とし析出物を沪取。エタノールから再結晶して得られた結晶に水酸化ナトリウム 1g を水 50 ml，メタノール 100 mlに溶かした溶液を加え，室温 1時間撹拌。濃塩酸を加え酸性とした後，冷蔵庫に一夜放置し析出晶を沪取。乾燥後，白色粉末 1.9g (54%) を得た。融点，及び元素分析値は第7表に示した。

2-(4-chlorophenylacetylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (31n) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノールから再結晶して無色針状晶を，化合物 (3b) から 31% の収率で得た。融点，及び元素分析値は第7表に示したとうりである。

2-(4-Chlorobenzenesulfonylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (32) の合成

化合物 (3b) 1.8g をアセトン 50 ml に懸濁した溶液に水酸化ナトリウム 0.8g を水 50 ml に溶かした溶液を加え，室温撹拌下に 4-chlorobenzenesulfonyl chloride 1.3g を滴下した。室温 3時間撹拌した後，不溶物を沪去し，沪液を希塩酸を用いて酸性として沈殿を沪取した。DMF－水より再結晶し，白色粉末 1.6g (59

%）を得た。mp.299-300℃（dec.）; NMR δ（DMSO-d_6）:2.60-3.50（2H,m,C$\underline{H}_2$）,4.00（1H,m,C$\underline{H}$）,6.41（1H,s,3位-$\underline{H}$）,7.00-7.70（8H,m,Ar$\underline{H}$）,8.65（1H,d,J=9Hz,Ar$\underline{H}$）,11.65（1H,br s,N$\underline{H}$）; IR ν_{max}（KBr）:1700（COOH）,1660（NHCO）cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{18}H_{15}ClN_2O_5S$・1/2 H_2O として C,51.99;H,3.88;N,6.74. 測定値 C,51.40;H,3.64;N,6.53.

<u>Methyl 2-Amino-3-（2（1H）-quinolinon-4-yl）propionic Acid（33）の合成</u>

化合物（3b）4.0g をメタノール 50 ml に懸濁し，塩化チオニル 5.3g を氷水浴上冷却撹拌下に滴下。室温一夜撹拌後，減圧で溶媒を留去した。残渣を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml に溶かし，溶媒留去後，残渣よりクロロホルム抽出。硫酸マグネシウム乾燥後，溶媒を留去し残渣をクロロホルム－ヘキサンより再結晶して，無色針状晶 2.5g（69%）を得た。mp.182-183℃（dec.）; NMR δ（DMSO-d_6）:2.80-3.40（2H,m,C$\underline{H}_2$）,3.00（2H,br s,N$\underline{H}_2$）,3.50-3.80（1H,m,C$\underline{H}$）,3.60（3H,s,C$\underline{H}_3$）,6.43（1H,s,3位-$\underline{H}$）,7.10-7.87（4H,m,Ar$\underline{H}$）; IR ν_{max}（KBr）1750（COOMe）,1660（NHCO）cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{13}H_{14}ClN_2O_3$・1/4 H_2Oとして C,62.26;H,5.83;N,11.17. 測定値 C,62.35;H,5.71;N,11.32.

Methyl 2-(4-Chlorobenzylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (34) の合成

化合物 (33) 5.0g と 4-chlorobenzyl chloride 1.6g とをキシレン 100 ml に懸濁し，9時間加熱還流。反応液を放冷後，不溶物を沪去し沪液を減圧で濃縮乾固。残渣をシリカゲルカラムにより精製した（溶出液：クロロホルム：メタノール＝50:1）。溶媒留去後，残渣を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し，無色針状晶 1.3g（17%）を得た。mp.151-152℃；NMR δ ($CDCl_3$):2.90-3.80(5H,m,$C\underline{H}_2CH$,$N\underline{H}C\underline{H}_2$),3.61(3H,s,$C\underline{H}_3$),6.57(1H,s,3位$\underline{H}$),7.00-7.70(8H,m,ArH),12.90(1H,br s,$N\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1740(COOH),1670(NHCO),1630(Ar) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{20}H_{19}ClN_2O_3$ として C,64.78;H,5.16;N,7.55.測定値 C,64.83;H,5.30;N,7.57.

2-(4-Chlorobenzylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)-propionic Acid (35) の合成

化合物 (34) 1.2g を 20% 塩酸 40 ml に懸濁し，油浴上 3時間加熱還流。放冷後，析出晶を沪取し DMF－水より再結晶し白色粉末 0.5g (39%) を得た。mp.272-274 ℃ (dec.); NMR δ (DMSO-d_6-D_2O-NaOD):2.60-3.80(5H,m,$C\underline{H}_2CH$,$N\underline{H}C\underline{H}_2$),6.50(1H,s,3位-$\underline{H}$),6.90-7.90(8H,m,Ar$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1670(COOH),1660(NHCO) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{19}H_{17}ClN_2O_3$ として C,63.16;H,4.88;N,7.75.測定値 C,63.05;H,4.87;N,7.70.

Methyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (36) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－クロロホルムから再結晶して無色針状晶を，化合物 (33) から 36% の収率で得た。mp.275-276.5℃；元素分析値：計算値 $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$・1/2 H_2Oとして C, 61.00;H,4.61;N,7.11.測定値 C,61.28;H,4.56;N,7.55.

2-Amino-3-(3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid Hydrochloride (37) の合成

10% パラジウム－炭素 1.0g を水 150 ml に懸濁し，化合物 (3b) 5.0g を加えて，70℃に加熱下，常圧で接触還元。水素の吸収停止後，放冷し触媒を沪取。沪液を濃縮乾固し残渣を，エタノール－エーテルから再結晶して白色粉末 3.6g (71%) を得た。mp.237-238℃ (dec.); NMR;δ (DMSO-d_6):1.80-3.90(6H,m,$C\underline{H}_2C\underline{H}$),3位 -$C\underline{H}_2$,4位 $C\underline{H}$),6.80-7.40(4H,m,Ar$\underline{H}$),10.13(1H,br s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1730(COOH),1660(CONH) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{12}H_{15}ClN_2O_3$・1/4 H_2Oとして C,52.37; H,5.68;N,10.18. 測定値 C,52.40;H,5.43;N,10.31.

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (38) の合成

化合物 (4b) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して白色粉末を化合物 (37) から 65% の収率で得た。mp.256-257℃；元素分析値：計算値 C_{19}

$H_{17}ClN_2O_4$ として C,61.21;H,4.60;N,7.51. 測定値 C,61.05;H,4.63;N,7.31.

第三節　第一章第三節の実験

抗潰瘍作用の判定実験[28]

エーテル麻酔下にラットの上腹部中央を切開し，開腹した後，胃腺の体部接合部，及び腹壁洞における漿膜層に 30% 酢酸 0.015 ml を注入した。続いて，腹部を縫合した後，食餌と水を与え正常に飼育した。術後，9日後ラットを屠殺し胃を摘出し，1% ホルマリン 10 ml を満たした後，1% ホルマリンに浸し軽く固定した。次に胃を大弯に沿って切開し，潰瘍部面積を矩形格子を装着した解剖用顕微鏡（10 倍）下に測定した。損傷部面積（mm^2）を潰瘍指標として用いた。得られた結果は，スチューデント t－検定を用いて分析し，薬物投与群における胃潰瘍の治癒百分率は下記の様に計算した。

$$\text{治癒率}(\%) = \frac{\text{コントロール群の潰瘍指標} - \text{薬物投与群の潰瘍指標}}{\text{コントロール群の潰瘍指標}} \times 100$$

第四節　第二章第一節の実験

4-Methanesulfonyloxymethylquinoline (5a) の合成

Quinoline-4-methanol[37] 550mg を乾燥塩化メチレン 10 ml に溶かし，トリエチルアミン 420mg を乾燥塩化メチレンに溶かした溶液を加え，氷水浴上冷却撹拌下に methanesulfonyl chloride 440mg を乾燥塩化メチレンに溶かした溶液を滴下。同温度で 2時間撹拌後，有機層を水洗，次いで飽和食塩水で洗浄し，硫酸ナトリウム乾燥。溶媒留去後，残渣を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し淡黄色針状晶 750mg (92%) を得た。mp.100-102℃ (dec.); NMR δ ($CDCl_3$):3.02(3H,s,C<u>H</u>$_3$),5.70(2H,s, C<u>H</u>$_2$OSO$_2$Me),7.45-8.28(5H,m,Ar<u>H</u>),8.97(1H,d,J=4.5Hz, 2位 C<u>H</u>); IR ν_{max}(KBr):1330(SO_2),1175(SO_2) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{11}H_{11}NO_3S$として C,55.68; H,4.67;N,5.90.測定値 C,55.57;H,4.50;N,5.79.

4-Chloromethyl-2(1H)-pyridone (5c) の合成

Methyl 2(1H)-pyridone-4-carboxylate (41)[38] 4g を乾燥 THF 100 ml に懸濁し，氷水浴上冷却撹拌下に水素化リチウムアルミニウム 1.2g を少量ずつ添加し，添加後室温で 2時間撹拌。反応液に硫酸ナトリウム飽和水溶液を氷水浴上冷却撹拌下に滴下して反応を停止し，不溶物を沪別，THF 洗浄。不溶物を熱エタノール抽出して得られた粗 hydroxymethyl体をクロロホルム 100 ml に懸濁し，室温撹拌下に塩化チオニル 5g を滴下。滴下後

3時間加熱還流した後，溶媒を留去し，残渣をシリカゲルカラム分離（溶出液：クロロホルム：メタノール＝10:1）して得られた粗生成物にエーテルを加えて結晶化させた後，酢酸エチルより再結晶して無色針状晶 2.1g（60%）を得た。mp.160-161℃；NMR δ（$CDCl_3$）:4.38（2H,s,$C\underline{H}_2Cl$），6.31（1H,dd,J=7,2Hz,5位 -$\underline{H}$），6.57（1H,d,J=2Hz,3位 -$\underline{H}$），7.36（1H,d,J=7Hz,6位 -$\underline{H}$），12.43（1H,brs,N$\underline{H}$）；IR ν_{max}（KBr）:1690（CO），1650（CO）cm^{-1}；元素分析値：計算値 C_6H_6ClNO として C,50.20；H,4.21；N,9.76. 測定値 C,50.42；H,4.14；N,9.62.

<u>Ethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-3-(1-naphthyl)propionate（6d）の合成</u>

60%油性水素化ナトリウム 0.5g に無水エタノール 5ml を加え，次いで diethyl 4-chlorobenzoylamino-malonate 3.55g を加え室温で 1時間撹拌。次に 1-chloromethylnaphthalene 2g を無水エタノール 5ml に溶かした溶液を滴下し，滴下後油浴上で 2時間加熱還流。減圧で溶媒を留去し残渣を塩化メチレンに溶解した後，水洗，飽和食塩水洗浄，硫酸ナトリウム乾燥。溶媒留去後，残渣をシリカゲルカラム分離（溶出液：酢酸エチル：ヘキサン＝1:4）し，酢酸エチル－ヘキサンより再結晶して無色針状晶 3.91g（76%）を得た。mp.111-112.5℃；NMR,IR データ及び元素分析値は第１３表に示した。

Ethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-3-(4-quinolyl)propionate (6a) の合成

化合物 (6d) と同様の方法により合成し，酢酸エチル－ヘキサンから再結晶して化合物 (5a) から 64% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第13表に示した。

Ethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-3-(2-benzo(b)-pyranon-4-yl)propionate (6b) の合成

化合物 (6d) と同様の方法により合成し，酢酸エチル－ヘキサンから再結晶して化合物 (5b) から 43% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第13表に示した。

Ethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-3-(2(1H)-pyridon-4-yl)propionate (6c) の合成

化合物 (6d) と同様の方法により合成し，酢酸エチル－ヘキサンから再結晶して化合物 (5c) から 27% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第13表に示した。

Ethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-3-(4-pyridyl)propionate (6e) の合成

化合物 (6d) と同様の方法により合成し，酢酸エチル－ヘキサンから再結晶して化合物 (5e) から 53% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第

１３表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-naphthyl)propionic Acid (7d) の合成

化合物 (6d) 3g に 5% 水酸化カリウム－メタノール溶液 15 ml を加え，油浴上 2時間加熱還流。反応液に酢酸を加えて弱酸性とした後，溶媒を留去し残渣に水を加えて析出物を沪取，水洗。メタノール－水より再結晶して無色針状晶 1.81g (77%) を得た。融点，NMR,IR データ，及び元素分析値は第１４表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(4-quinolyl)propionic Acid (7a) の合成

化合物 (7d) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して化合物 (6a) から 77% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第１４表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-benzo(b)pyranon-4-yl)propionic Acid (7b) の合成

化合物 (7d) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して化合物 (6b) から 74% の収率で得た。融点，NMR,IR データ及び元素分析値は第１４表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-pyridon-4-yl)-propionic Acid (7c) の合成

化合物 (7d) と同様の方法により合成し，DMF－水から再結晶して化合物 (6c) から 66% の収率で得た。融点，NMR,IR データ，及び元素分析値は第１４表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(4-pyridyl)propionic Acid (7e) の合成

化合物 (7d) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶して化合物 (6e) から 80% の収率で得た。融点，NMR,IR データ，及び元素分析値は第１４表に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-phenylpropionic Acid (9) の合成

L-フェニルアラニン 2g をアセトン 10 ml に懸濁し炭酸水素ナトリウム 1.1g を水 15 ml に溶かした溶液を氷水浴上冷却撹拌下に加え，次に炭酸水素ナトリウム 1.1g を水 15 ml に溶かした溶液と 4-chlorobenzoyl chloride 2.1g をアセトン 10 ml に 溶かした溶液とを同時滴下。同温度で 4時間撹拌後，氷水中にあけ析出物を沪取，水洗。メタノール－水より再結晶して無色針状晶 2.4g (65%) を得た。融点，NMR,IR データ，及び元素分析値は第１４表に示した。

α-(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (11) の合成

α-Amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid hydrochloride (10)[40] 1.3g, トリエチルアミン 1.2g を DMF 50 ml に溶かし, 4-chlorobenzoyloxy-succinimide[41] 1.3g を加え室温で 3時間撹拌し析出物を沪取。メタノール-水より再結晶して白色粉末 1g (56%) を得た。融点, NMR, IR データ, 及び元素分析値は第14表に示した。

第五節　第三章第一節の実験

(−)−2−(4−Chlorobenzoylamino)−3−(2(1H)−quinolinon−4−yl)propionic Acid ((−)−(4b)) の合成

化合物 (4b) をメタノール 1100 ml に懸濁し，(−)−ブルシン 23g を加えて溶かし，室温 4時間撹拌。冷却放置後，析出晶を沪取，冷メタノール洗浄。乾燥後，収量 16g。次に，メタノールより第二回目の再結晶を行い 12g の結晶を得た。さらに分別再結晶を第五回目まで繰り返した。第一回目から第五回目までに得られた結晶の比旋光度は第１６表に示した。第五回目の分別再結晶後に 7.6g の塩が得られた。$[\alpha]_D^{20}$ = +60.4° (c=1.0, $CHCl_3$)。得られた塩をメタノールに懸濁し，10% 塩酸を加え析出物を沪取，水洗。乾燥後，DMF−水より再結晶を 3 回繰り返し無色針状晶 1.6g (14.8%) を得た。mp. 305−306℃ (dec.); $(\alpha)_D^{20}$ = −116.7° (c=1, DMF); NMR δ (DMSO−d_6): 3.05−3.73 (2H, m, $C\underline{H}_2$), 4.62−4.96 (1H, m, C$\underline{H}$), 6.48 (1H, c, 3位 −H), 7.10−7.60 (4H, m, Ar$\underline{H}$), 7.53 (2H, d, J=8Hz, Ar$\underline{H}$), 7.86 (2H, d, J=8Hz, Ar$\underline{H}$), 8.92 (1H, d, J=9Hz, N$\underline{H}$CO), 12.00 (1H, br, 1位 −N$\underline{H}$); IR ν_{max} (KBr): 1710 (COOH), 1670 (CONH), 1640 (CONH) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$ として C, 61.55; H, 4.08; N, 7.55. 測定値：C, 61.66; H, 3.89; N, 7.85.

(+)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid ((+)-(4b)) の合成

化合物 (-)-(4b) の合成の際の第一回目の分別再結晶母液から回収した塩をメタノールに溶かし，10% 塩酸を加えて析出物を沪取，水洗。乾燥後，メタノール 300ml に懸濁し (-)-ブルシン 13g を加え，室温 1時間撹拌し不溶物を沪過。沪液に濃塩酸を加え析出物を沪取，水洗。乾燥後，粗 (+)-(4b) を得た。$[\alpha]_D^{20}$ = +94.6° (c=1, $CHCl_3$)。DMF-水より4回再結晶し，無色針状晶 3 g を得た。mp.305-306℃ (dec.); $[\alpha]_D^{20}$ = +116.9° (c=1, DMF); NMR δ (DMSO-d_6):3.06-3.73(2H,m,C<u>H</u>$_2$), 4.62-4.96(1H,m,C<u>H</u>),6.47(1H,s,3位-H),7.12-7.60(4H, m,Ar<u>H</u>),7.53(2H,d,J=8Hz,Ar<u>H</u>),7.86(2H,d,J=8Hz,Ar<u>H</u>), 8.95(1H,d,J=9Hz,N<u>H</u>CO),12.00(1H,br,1位-N<u>H</u>); IR ν_{max}(KBr):1710(COOH),1670(CONH),1640(CONH) cm^{-1}; 元素分析値:計算値 $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$ として C,61.55; H,4.08;N, 7.55. 測定値:C,61.34;H,3.90;N,7.62.

(-)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid ((-)-(4b)) の光学純度の決定

化合物 (-)-<u>4b</u> の 1 g を DMF 20 ml に溶解し，氷水浴上冷却撹拌下，d-(+)-α-phenethylamine (98% 純度) 0.4 g を加え，次に DEPC 0.6 g を滴下し，さらにトリエチルアミン 0.6 g を加えて同温 1 時間，室温 3 時間撹拌。減圧で溶媒を留去し，残渣に水を加え析出物を沪取，水洗。乾燥後，得られた粗生成物をメタノール

に溶かし，HPLC 分析を行った。分析結果は第２１図に示した。

(+)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid ((+)-(4b)) の光学純度の決定

化合物 (-)-4b と同様の方法により d-(+)-α-phenethylamine と反応させた後，HPLC 分析を行った。分析結果は第２１図に示した。

L-α-(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (L-(12)) の合成

L-α-(4-Chlorobenzoylamino)-1H-indole-3-propionic acid 20g を DMSO 25 ml に溶かし，濃塩酸 50 mlを室温撹拌下に一度に加えた。同温 2時間撹拌後，反応液を水にあけ，析出物を沪取，水洗。沪物を稀水酸化ナトリウム溶液に溶かし，再び濃塩酸を加えて酸性とし析出物を沪取，水洗。得られた粗生成物をシリカゲルカラム（クロロホルム：メタノール＝50:1）により精製した後メタノール－水より再結晶し，淡黄色粉末 2.4g (11 %) を得た。mp.133-135℃；$(\alpha)_D^{25}$ = -88.9° (c=1.0, MeOH)；NMR δ (DMSO-d_6):1.90-2.63(2H,m,CH_2),3.37-3.63(1H,m,CH_2CH),4.63-5.00(1H,m,3位-H),6.70-7.40(4H,m,ArH),7.47(2H,dd,J=2,9Hz,ArH),7.85(2H,dd,J=2,9Hz,ArH),8.83(1H,dd,J=8,9Hz,NHCO),10.35(1H,d,J=2Hz,1位-NH)；IR ν_{max}(KBr):1730(COOH),1720(COOH),1710(COOH),1700(COOH),1660(NHCO),1650(NHCO) cm^{-1}；

元素分析値：計算値 $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$・1/4 H_2Oとして C,59.51;H,4.30;N,7.71.測定値:C,59.43;H,4.14;N,7.62

D-α-(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (D-(12)) の合成

化合物 L-(12) と同様の方法により合成し，メタノール－水から再結晶して白色粉末を，D-α-(4-chlorobenzoylamino)-1H-indole-3-propionic acid から 21% の収率で得た。mp.136℃；NMR δ (DMSO-d_6):1.93-2.60 (2H,m,C$\underline{H}_2$),3.33-3.60(1H,m,CH_2C$\underline{H}$),4.60-4.97(1H,m,3位-H),6.73-7.42(4H,m,Ar$\underline{H}$),7.53(2H,dd,J=2,9Hz,Ar$\underline{H}$),7.91(2H,dd,J=2,9Hz,Ar$\underline{H}$),8.94(1H,dd,J=8,9Hz,N$\underline{H}$CO),10.42(1H,d,J=2Hz,1位-N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr): 1720(COOH),1710(COOH),1700(COOH),1660(NHCO),1650(NHCO) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$・3/4 H_2O としてC,58.07;H,4.20;N,7.52.測定値:C,58.06;H,4.21;N,7.65.

L-α-(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (L-(12)) の光学純度の決定

化合物 (-)-4b と同様の方法により d-(+)-α-phenethylamine と反応させた後，HPLC 分析を行った。分析結果は第２５図に示した。

D-α-(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (D-(12)) の光学純度の決定

化合物 (-)-4b と同様の方法により d-(+)-α-phenethylamine と反応させた後，HPLC 分析を行った。分析結果は第２５図に示した。

第六節　第四章第一節の実験

4-Bromomethyl-6-methoxy-2(1H)-quinolinone (43a) の合成

五酸化リン 18g にリン酸 18 ml を加えて調整したポリリン酸中に化合物 (42a) 6g を加え，油浴上110-120℃に 3時間加熱撹拌。反応液を氷水中にあけ，析出物を沪取，水洗しさらに 5% 炭酸水素ナトリウムで十分に洗浄，水洗。エタノール－水より再結晶し淡黄色針状晶 2.7g (48%) を得た。mp.248-250.5℃ (dec.); NMR δ ($CDCl_3$):4.39(3H,s,$OC\underline{H}_3$),5.49(2H,s,$C\underline{H}_2$),7.30(1H,s,3位 -$\underline{H}$),7.75-7.86(3H,m,Ar$\underline{H}$),12.40(1H,br s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1670(NHCO),1620(Ar); 元素分析値：計算値 $C_{11}H_{10}BrNO_2$ として C,49.28;H,3.76;N,5.22. 測定値：C,49.31;H,3.74;N,5.28.

4-Bromomethyl-8-methoxy-2(1H)-quinolinone (43b) の合成

五酸化リン 40g にリン酸 40 ml を加えて調整したポリリン酸中に化合物 (42a) 13.6g を加え，油浴上70-80℃に 3時間加熱撹拌。反応液を氷水中にあけ，析出物を沪取，水洗しさらに 5% 炭酸水素ナトリウムで十分に洗浄，水洗。エタノール－水より再結晶し，淡黄色針状晶 9.5g (75%) を得た。mp.223-224℃; NMR δ ($CDCl_3$): 3.92(3H,s,$OC\underline{H}_3$),4.88(2H,s,$C\underline{H}_2$),6.77(1H,s,3位 -$\underline{H}$),7.10-7.53(3H,m,Ar$\underline{H}$),8.67(1H,br s,N$\underline{H}$);

IR ν_{max} (KBr):1645(NHCO),1605(Ar); 元素分析値：計算値 $C_{11}H_{10}BrNO_2$ として C,49.28;H,3.76;N,5.22. 測定値：C,49.46;H,3.68;N,5.03.

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(8-methoxy-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (44b) の合成

金属ナトリウム 0.7g を無水エタノール 70 ml に溶かし室温撹拌下に diethyl acetamidomalonate 6.8g を加え 1時間撹拌。次に化合物 (43b) を加え油浴上 3時間加熱還流。溶媒留去後，残渣を塩化メチレンに溶かし有機層を水，飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウム乾燥。溶媒留去後，残渣をシリカゲルカラム分離（溶出液：塩化メチレン：メタノール＝50:1）。酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し白色粉末 10.1g (96%) を得た。mp.101-105℃; NMR δ ($CDCl_3$):1.30(6H,t,J=7Hz,$CH_2C\underline{H}_3$), 1.94(3H,s,$OC\underline{H}_3$),3.94(2H,s,$C\underline{H}_2$),4.18-4.35(4H,m, $C\underline{H}_2CH_3$),6.36(1H,s,3位-$\underline{H}$),6.96(1H,d,J=7.5Hz,Ar$\underline{H}$), 7.10(1H,t,J=7.5Hz,6位-$\underline{H}$),7.28(1H,d,J=7.5Hz,Ar$\underline{H}$), 9.18(1H,br s,N$\underline{H}$); IR ν_{max}(KBr):1740(COOEt),1660 (NHCO),1650(NHCO) cm^{-1}; 元素分析値：計算値 $C_{20}H_{24}N_2O_7 \cdot 3/2\ H_2O$として C,55.68;H,6.31;N,6.49. 測定値:C,55.89;H,6.06;N,6.56.

Ethyl 2-Acetylamino-2-ethoxycarbonyl-3-(6-methoxy-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionate (44a) の合成

化合物 (44b) と同様の方法により合成し，エタノー

ルから再結晶し無色プリズム状晶を化合物（43a）から70%の収率で得た。mp.207-208.5℃；NMR δ（$CDCl_3$）：1.16（6H,t,J=7Hz,$CH_2C\underline{H}_3$），1.71（3H,s,$OC\underline{H}_3$），3.57（2H,s,$C\underline{H}_2$），4.05（4H,q,J=7Hz,$C\underline{H}_2CH_3$），6.00（1H,s,3位-$\underline{H}$），6.86-7.23（3H,m,Ar$\underline{H}$），8.13（1H,s,N$\underline{H}$），11.46（1H,brs,N$\underline{H}$）；IR ν_{max}（KBr）：1735（COOEt），1660（NHCO），1650（NHCO）cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{20}H_{24}N_2O_7$ として C，59.40；H，5.98；N，6.93．測定値：C，58.92；H，5.92；N，6.86．

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(8-hydroxy-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid（14）の合成

化合物（44b）9g を 47% HBr 80 ml に加え油浴上10時間加熱還流。減圧で溶媒を濃縮乾固した後，残渣をエタノール 120 ml に懸濁し，炭酸カリウム 15.4g を水 180 ml に溶かした溶液を加え，さらに 4-chlorobenzoyl chloride 11.7g をアセトン 25 ml に溶かした溶液を，氷水浴上冷却撹拌下に滴下。同温 2時間撹拌した後，反応液を氷水中にあけ 10% 塩酸を用いて酸性とした後，析出物を沪取，水洗，乾燥。得られた粗の生成物をエタノール 30 ml に懸濁し，氷水浴上冷却撹拌下に塩化チオニル 1.5 ml を滴下。滴下後，油浴上 2時間加熱還流。溶媒留去後，残渣を塩化メチレンに溶かし，水洗後，硫酸ナトリウム乾燥。溶媒留去後，残渣をシリカゲルカラム分離（溶出液：塩化メチレン：メタノール＝50:1）。溶媒留去後，粗のエステル誘導体 4.5g（49%）

が得られた。次に，粗のエステル体 2g に 5% 水酸化カリウム－メタノール溶液 20 ml を加え，油浴上 2時間加熱還流。溶媒留去後，残渣を水に溶かし，10% 塩酸を用いて酸性とした後，析出物を沪取した後，再び希水酸化ナトリウム水溶液に溶かし，活性炭処理した。活性炭を沪過した後，沪液を 10% 塩酸を用いて酸性とし析出物を沪取，水洗。DMF－水より再結晶し白色粉末 1.65g (89%) を得た。mp.328-329℃；NMR δ (DMSO-d_6):3.12-3.57(2H,m,C$\underline{H}_2$),4.70-4.77(1H,m,C$\underline{H}$),6.45(1H,s,3位－H),6.94-7.32(3H,m,Ar$\underline{H}$),7.55(2H,d,J=8.5Hz,Ar$\underline{H}$),7.82(2H,d,J=8.5Hz,Ar$\underline{H}$),8.91(1H,d,J=8.5Hz,N$\underline{H}$),10.35(1H,br s,N$\underline{H}$),13.06(1H,br s,O$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):1715(COOH),1660(NHCO),1650 (NHCO) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{19}H_{15}ClN_2O_5$ として C,59.00;H,3.91;N,7.24.
測定値:C,59.04;H,3.66;N,7.03.

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(6-hydroxy-2(1H)-quinolinon-4-yl)propionic Acid (13) の合成

化合物 (14) と同様の方法により合成し，エタノール－水から再結晶し淡褐色粉末を化合物 (44a) から 19% の収率で得た。mp.315.5-318℃ (dec.);NMR δ (DMSO-d_6):3.00-3.50(2H,m,C$\underline{H}_2$),4.53-4.87(1H,m,C$\underline{H}$),6.37(1H,s,3位－$\underline{H}$),6.85-7.23(3H,m,Ar$\underline{H}$),7.44(2H,d,J=8.5Hz,Ar$\underline{H}$),7.77(2H,d,J=8.5Hz,Ar$\underline{H}$),8.83(1H,br d,J=8Hz,N$\underline{H}$),11.33(1H,br s,N$\underline{H}$)；IR ν_{max}(KBr):1720(COOH),1660(NHCO) cm^{-1}；元素分析値：計算値 $C_{19}H_{15}ClN_2$

O_5・1/2 H_2Oとして C,57.66;H,4.07;N,7.08. 測定値:C,57.68;H,3.95;N,6.99.

参考文献

1) F. Gunsburg, Arch. Physiol. Heilk., 11, 516 (1852).

2) H. Shay, Gastroenterology, 26, 316, (1954); H. Shay, D. C. H. Sun, Etiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer. In Gastroenterology (Ed. H. L. Bockus) Vol. 1. p.420, Saunders Co. (1953)

3) K. Schwarz, Beitr. Klin. Chir., 67, 97 (1910).

4) R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, et.al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975).

5) J. Bradshaw, R.T. Brittain, J. W. Clitherow, M. J. Daly, D. Jack, B. J. Price, and R. Stables, Brit. J. Pharmacol., 66, 464 (1979).

6) Y. Ishii, I. Yanagisawa, N. Ito, M. Takeda, Y. Isomura, Y. Hirata, and S. Tsukamoto, Belg. Pat., BE 882071 (1980) (CA. 94, 156916e)

7) V. W. Eberlein, G. Schmidt, A. Rueter, and E. Kutter, Arzneim. Forsch., 27, 356 (1977); A. Kitagawa, K. Kurahashi, M. Fujiwara, and H. Kohei, Arzneim. Forsch., 28, 2122 (1978); Y. Matsuo and A. Seki, Arzneim. Forsch., 29, 1028 (1979).

8) W. Lorenz et. al., Stimulus-secretion coupling in human and caine stomach, Role of histamine, Stimulus-secretion coupling in gastrointestinal tract (Ed. by M. Case and H. Goebell), p. 177, Mtp Press Ltd. (1977); M. I. Grossman and S.J. Konturec, Gastroenterology, 66, 517 (1974).

9) A. Bennett, C. Friedman, and J. R. Vane, Nature, 216, 873 (1967).

10) A. Bennett, Prostaglandins: Progress in Research (Ed. by S. M. M. Karim), p.248, Lancaster (1975); A. Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract (Ed. by L. R. Johnson), p. 1407, Raven Press, New York (1981)

11) S. H. Ferreira and J. R. Vane, Nature, 216, (1967).

12) P. J. Piper, J. W. Vane, and J. H. Wyllie, Nature, 225, 600 (1970), G. L. Hammond, L. H. Cronau, D. Whittaker, and C. N. Gillis, Surgery, 81, 716 (1977).

13) C. Pace-Asciak and L. S. Wolfe, Biochimica. Biophysica Acta, 218, 539 (1970); C. Pace-Asciak, Biochimica Biophysica Acta, 280, 161 (1972).

14) A. Bennett, I. F. Stamford, and W. G. Ungar, J. Physiol., 229, 349 (1973); L. Y. Cheung,

W. Jubiz, and J. G. Moore, J. Surg. Res., 20, 369 (1976).

15) A. Robert, J. E. Nezamis, C. Lancaster, and A. J. Hanchar, Gastroenterology, 77, 433 (1979).

16) T. P. Dousa, Pathogenesis of ulcer disease., Advances in ulcer disease (Ed. by K. H. Holtermullar and J. R. Malagelada), Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p.128-136 (1980).

17) C. Johansson and S. Bergstrom, Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 77, 21 (1982), T. A. Miller and E. D. Jacobson, 20, 75 (1979); F.G. Moody, C. A. Zalewsky, and K. R. Larsen, World J. Surg, 5, 153 (1981).

18) A. Robert, J. E. Nezamis, C, Lancaster, and A. J. Hanchar, Gastroenterology, 77, 433 (1979).

19) T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, H. Ueda, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., 31, 852 (1983).

20) T. Shimizu and M. Ishikawa, unpublished results.

21) K. Nakagawa, N. Murakami, S. Yoshizaki, M. Tominaga, H. Mori, Y. Yabuuchi, and S. Shintani, J. Med. Chem., 17, 529 (1974).

22) S. Yoshizaki, K. Tanimura, S. Tamada, Y. Yabuuchi, and K. Nakagawa, J. Med. Chem., 19,

1138 (1976).

23) T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., 31, 1151 (1983).

24) S. Okabe, K. Yakeuchi, K. Nakamura, and K. Takagi, J. Pharm. Pharmacol., 26, 605 (1974); Y. Suzuki, M. Ito, and Y. Sudo, Jpn. J. Pharmacol., 29, 829 (1979).

25) Y. Suzuki, M. Hayashi, M. Ito, and I. Yamaguchi, Jpn. J. Pharmacol., 26, 471 (1976).

26) W. F. Hahne, R. T. Jensen, G. F. Lemp, and J. D. Gardner, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 78, 6304 (1981); R. Magous and J. -P. Bali, Eur. J. Pharmacol., 82, 47 (1982); R. T. Jensen, S. W. Jones, and J. D. Gardner, Biochim. Biophys. Acta, 761, 269 (1983).

27) M. Uchida, F. Tabusa, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., 33, 3775 (1985).

28) K. Takagi, S. Okabe, and R. Saziki, Jpn. J. Pharmacol., 19, 418 (1969); S. Okabe and C. J. Pfeiffer, Digestive Diseases, 17, 619 (1972).

29) 内多　稔，田房　不二男，小松　真，森田　誠治，神辺　敏実，中川　量之，薬学雑誌，105, 1040, (1985).

30) M. Uchida, F. Tabusa, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., in accepted.

31) M. Uchida, F. Tabusa, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., 34, 4821 (1986).

32) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowski, and A. Robinson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, 1537.

33) M. Tominaga, E. Yo, H. Ogawa, and K. Nakagawa, Japan. Patent 56-181360 (1981).

34) S. Yoshizaki, S. Tamada, and E. Yo, Chem. Pharm. Bull., 26, 2267 (1978).

35) C. L. Stevens and C. H. Chang, J. Org. Chem., 27, 4392 (1962).

36) M. Hasegawa, Chem. Pharm. Bull., 1, 50 (1953).

37) K. Yamasaki, T. Kanbe, H. Ishiyama, and S. Morita, Abstracts of Papers, IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology, p.695 (1984); T. Kanbe, K. Yamasaki, H. Ishiyama, and S. Morita, Abstracts of Papers, IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology, p.696, (1984).

38) B. R. Brown, D. L. Hammick, and B. H. Thewlis, J. Chem. Soc., 1951, 1145.

39) H. Kimura, H. Sato, C. Tsuchiya, T. Chiba, and T. Kato, Chem. Pharm. Bull., 30, 552 (1982).

40) V. Boekelheide and W. L. Lehn, J. Org. Chem., 26, 428 (1961).

41) H. Hellmann, H. Piechota, and W. Schwiersch, Chem. Ber., 94, 757 (1961).

42) K. Szabo-Pusztay and L. Szabo, Synthesis, 1979, 276.

43) L. Horner and M. Jordan, Ann., 1978, 1518.