

4位に N^1, N^3, N^3 -トリアルキルプロパン-1,3-ジアミン側鎖を有する
新規キノリン類の合成と抗マラリア活性

Synthesis of novel antimalarial quinoline derivatives possessing a N^1, N^3, N^3 -
trialkylpropane-1,3-diamine substituent at the 4-position

鎌田正喜^{a,*}・大平正則^a・酒井杏奈^a・早川 潤^a・金 恵淑^b

Masaki KAMATA^{a,*}・Masanori OHDAIRA^a・Anna SAKAI^a・Jun HAYAKAWA^a・Hye-Sook KIM^b

Abstract: Novel quinoline derivatives possessing a N^1, N^3, N^3 -trialkylpropane-1,3-diamine substituent at the 4-position have been synthesized in one or two steps from 4,7-dichloroquinoline and 4-chloro-7-trifluoromethylquinoline. Some of these derivatives showed significant potency and high selectivity against *P. falciparum* (FCR-3 strain).

Key words: quinoline derivatives, antimalarial compounds, alkaloidal antimalarials, antimalarial drugs

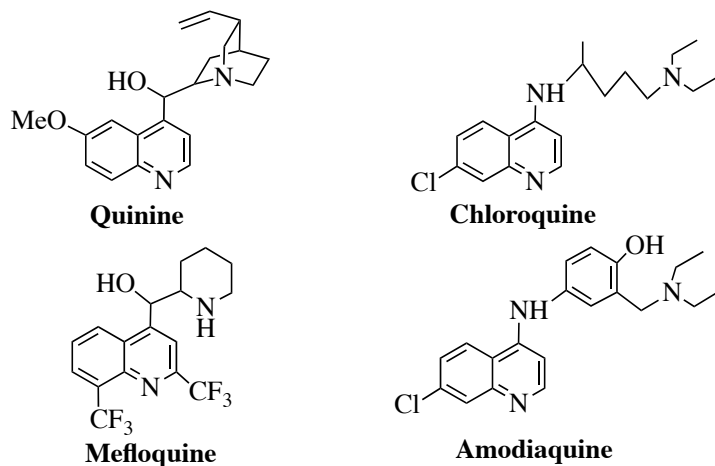
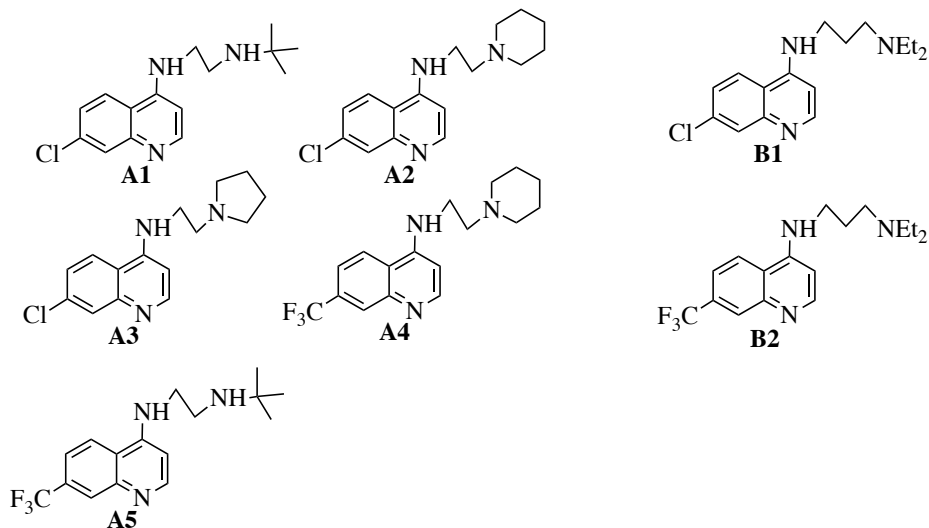
1. はじめに

キニーネやクロロキンなどのキノリン系抗マラリア剤が、長年にわたりマラリア化学療法の中核を担ってきた (Scheme 1) [1]。しかし、アルカロイド系抗マラリア剤に耐性を有するマラリア原虫 (*P. falciparum*) の出現と蔓延により、これらアルカロイド系薬剤の効果は急速に低下している。このような耐性マラリア原虫に対応すべく分子内のアミノアルキル側鎖を変えることにより、従来のマラリア剤の薬剤耐性を解消し、より活性の高いアルカロイド系化合物を創り出そうという研究が盛んに行われている [1]。マラリア原虫は赤血球内にあるヘモグロビンを自らの食胞に取り込み、ヘモグロビンのタンパク質部位であるグロビンを分解してヘム (Fe(II)) を放出する。放出されたヘムは即座にヘマチン (Fe(III)) へと酸化され、マラリア原虫を死に至らしめる酸化的ダメージとなる。これを回避するためマラリア原虫はヒスチジンに富むタンパク質を合成し、それを放出することによりヘマチン (Fe(III)) を不溶性結晶のヘモゾイン (Fe(III)) に変換する。ヘムを凝集してヘモゾインに変えるこの機構は、マラリア原虫特有の解毒機構である。アルカロイド系抗マラリア剤は、キノリン環の平面的な芳香族基構造の π - π スタッキングと水素結合によってヘムと結びつき、有毒なヘムを無毒なヘモゾインに変換する過程を阻害すると考えられている。アルカロイド系抗マラリア剤はマラリア原虫の食胞内に集まり、ヘムと相互作用することによって、ヘムからヘモゾインへの無毒化機構を妨害してマラリア原虫に致命的なダメージを与えると考えられている。最近の研究では、クロロキンの側鎖をより短いエタンジアミン [2] やプロパンジアミン [3] で置換した短鎖クロロキン誘導体が、クロロキン耐性種に対しても高い抗マラリア活性を示すことが明らかにされている (Scheme 2, 3) [2, 3]。

2021.10.25 受理

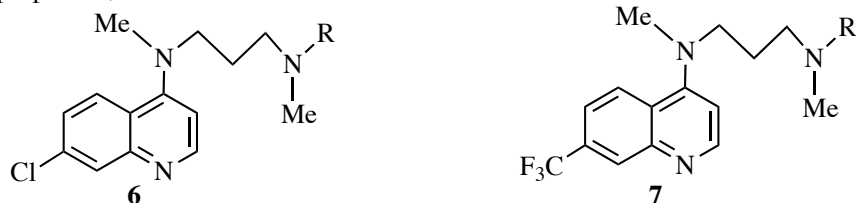
^a 新潟大学教育学部化学教室：Department of Chemistry, Faculty of Education, Niigata University, Niigata 950-2102, Japan.

^b 岡山大学大学院薬学研究科：Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.

Scheme 1 Quinoline antimalarial drugs possessing a various aminoalkyl group**Scheme 2** Short chain chloroquine analogues **A** [2] **Scheme 3** Short chain chloroquine analogues **B** [3]

2. 本論

本研究では、キノリンの7位にそれぞれクロロ基、トリフルオロメチル基を、そして、4位に3個のメチレン鎖で結ばれたジアミノアルキル基を有する新規なキノリン誘導体を合成することにした (Scheme 4)。3個のメチレン鎖の両末端にあるアミノ基 (N^1 , N^3) には、メチル基を1個ずつ導入したものを基本形にして、既存の短鎖誘導体 (Scheme 2, 3) とは区別化する目的 (クロロキンおよび既存の短鎖誘導体 (Scheme 2, 3) はすべて N^1 に水素原子が存在する) で、 N^1 に Me 基を導入して3級アミンに変換し、さらに N^3 にも Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, Pen 基を導入して3級アミンに変換することによって種々の新規なクロロキン誘導体 6-7 を合成することにした。各誘導体の合成方法および収率などは Table 1-6 に示した。合成した誘導体は、*in vitro* での抗マラリア活性評価および細胞毒性評価を実施することにした。

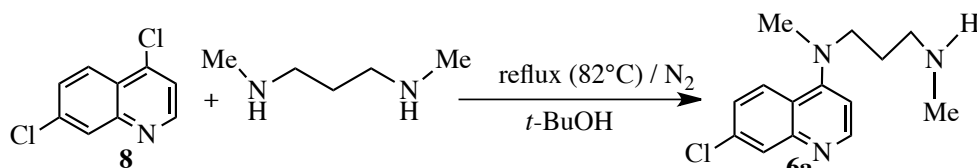
Scheme 4 Synthesis of novel antimalarial N^1 -(7-substituted-quinoline-4-yl)- N^1, N^3, N^3 -trialkylpropane-1,3-diamines

- 6a:** R = H
6b: R = CH₃ (Me)
6c: R = CH₂CH₃ (Et)
6d: R = CH₂CH₂CH₃ (Pr)
6e: R = CH(CH₃)₂ (*i*-Pr)
6f: R = CH₂CH₂CH₂CH₃ (Bu)
6g: R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (Pen)

- 7a:** R = H
7b: R = CH₃ (Me)
7c: R = CH₂CH₃ (Et)
7d: R = CH₂CH₂CH₃ (Pr)
7e: R = CH(CH₃)₂ (*i*-Pr)
7f: R = CH₂CH₂CH₂CH₃ (Bu)
7g: R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (Pen)

2-1. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン **6a** の合成

4,7-ジクロロキノリン **8** と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンの芳香族求核置換を利用して目的とする **6a** を合成するため種々の反応条件を検討した。溶媒としてメタノールやエタノールを使用すると、4位の塩素原子とアルコキシ基が求核置換反応を起こしてしまうため、立体障害の大きい *t*-ブタノールを溶媒にして加熱攪拌することにした。また、4,7-ジクロロキノリン **8** と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンのモル比は、キノリン **8** に対して N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンが 1 : 1 の場合、**8** とアミンが 2 : 1 で反応してダイマー形成するため、**8** とアミンを 1 : 5 で反応させる条件が良いことがわかった。加熱は、キノリン **8** がほぼ消費する 72 時間が最適であることが判明した。最終的に、目的とする **6a** が 89% の収率で得られることが明らかになった (Table 1)。

**Table 1.** Synthesis of N^1 -(7-chloroquinoline-4-yl)- N^1, N^3 -dimethylpropane-1,3-diamine **6a**

| Substrate ^a | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 6a (%) ^b | Shape of 6a |
|------------------------|-------------------|----------|-------------------------------------|--------------------|
| 8 | 72 | 97 | 89 | pale yellow oil |

^a**8** = 8 mmol, N^1, N^3 -dimethylpropane-1,3-diamine = 40 mmol, *t*-BuOH (bp. 82°C) = 40 ml.^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.**2-2.** N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン **7a** の合成

4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンの芳香族求核置換を利用して目的とする **7a** を合成するため種々の反応条件を検討した。溶媒としてメタノールやエタノールを使用すると、4位の塩素原子とアルコキシ基が求核置換反応を起こしてしまうため、立体障害の大きい *t*-ブタノールを溶媒にして加熱攪拌することにした。また、キノリン **9** と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジア

ミンのモル比は、上記 **2-1** の合成を参考にして、1 : 5 で反応することにした。加熱時間は、TLC で反応を追跡して、キノリン **9** がほぼ消費する 30 時間が最適であることがわかった。最終的に、目的とする **7a** が 91% の収率で得られることがわかった (Table 2)。

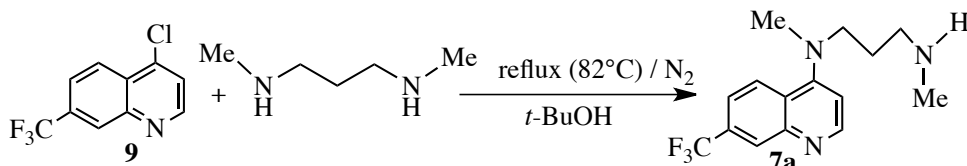


Table 2. Synthesis of *N*¹-(7-trifluoromethylquinoline-4-yl)-*N*¹,*N*³-dimethylpropane-1,3-diamine **7a**

| Substrate ^a | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 7a (%) ^b | Shape of 7a |
|------------------------|-------------------|----------|-------------------------------------|--------------------|
| 9 | 30 | 93 | 91 | yellow oil |

^a**9** = 8 mmol, *N*¹,*N*³-dimethylpropane-1,3-diamine = 40 mmol, *t*-BuOH (bp. 82°C) = 40 ml.

^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

2-3. *N*¹-(7-クロロキノリン-4-イル)-*N*¹,*N*³,*N*³-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン **6b** の合成

4,7-ジクロロキノリン **8** と *N*¹,*N*¹,*N*³-トリメチルプロパン-1,3-ジアミンの芳香族求核置換を利用して目的とする **6b** を合成するため種々の反応条件を検討した。溶媒としてメタノールやエタノールを使用すると、4位の塩素原子とアルコキシ基が求核置換反応を起こしてしまうため、立体障害の大きい *t*-ブタノールを溶媒にして加熱攪拌することにした。また、キノリン **8** と *N*¹,*N*¹,*N*³-トリメチルプロパン-1,3-ジアミンのモル比は、1 : 3 で反応させる条件が良いことがわかった。加熱還流は、24 時間以上加熱してもキノリン **8** が残るため 24 時間が最適であることがわかった。反応を処理して目的とする **6b** が 40%の収率 (未反応の **8** を 48% 回収) で得られることがわかった (Table 3)。

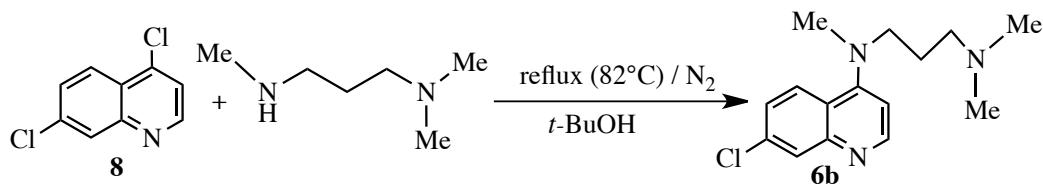


Table 3. Synthesis of *N*¹-(7-chloroquinoline-4-yl)-*N*¹,*N*³,*N*³-trimethylpropane-1,3-diamine **6b**

| Substrate ^a | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 6b (%) ^b | Shape of 6b |
|------------------------|-------------------|----------|-------------------------------------|--------------------|
| 8 | 24 | 52 | 40 | yellow oil |

^a**8** = 2 mmol, *N*¹,*N*¹,*N*³-trimethylpropane-1,3-diamine = 6 mmol, *t*-BuOH (bp. 82°C) = 10 ml.

^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

2-4. *N*¹-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)-*N*¹,*N*³,*N*³-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン **7b** の合成

4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** と *N*¹,*N*¹,*N*³-トリメチルプロパン-1,3-ジアミンの芳香族求核置換を利用して目的とする **7b** を合成するため種々の反応条件を検討した。溶媒としてメタノールやエタノールを使用すると、4位の塩素原子とアルコキシ基が求核置換反応を起こしてしまうため、立体障害の大きい *t*-ブタノールを使用して加熱攪拌することにした。また、キノリン **9** と *N*¹,*N*¹,*N*³-トリメチルプロパン

-1, 3-ジアミンのモル比は, 1 : 3 で反応させる条件が良いことがわかった。加熱は, 24 時間以上加熱してもキノリン **9** が残るため 24 時間が最適であることがわかった。反応を処理して目的とする **7b** が 61%の収率 (未反応の **9** を 26%回収) で得られることがわかった (Table 4)。

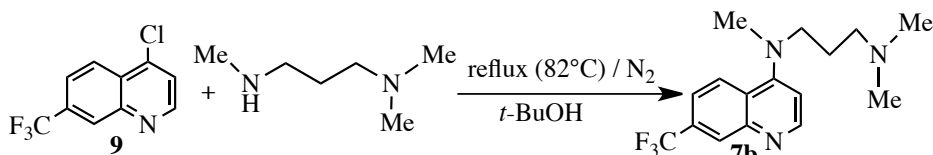


Table 4. Synthesis of N^1 -(7-trifluoromethylquinoline-4-yl)- N^1, N^3, N^3 -trimethylpropane-1,3-diamine **7b**

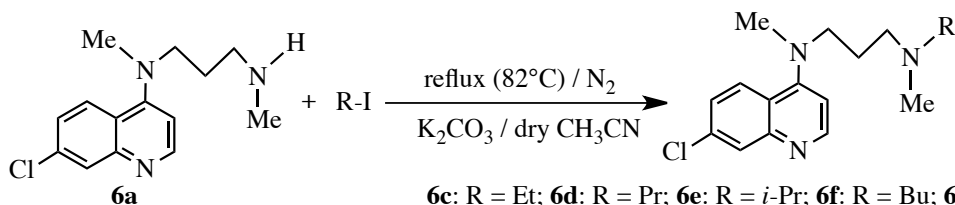
| Substrate ^a | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 7b (%) ^b | Shape of 7b |
|------------------------|-------------------|----------|-------------------------------------|--------------------|
| 9 | 24 | 74 | 61 | pale yellow oil |

^a**9** = 2 mmol, N^1, N^1, N^3 -trimethylpropane-1,3-diamine = 6 mmol, *t*-BuOH (bp. 82°C) = 10 ml.

^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

2-5. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチル- N^3 -アルキルプロパン-1, 3-ジアミン **6c-g** の合成

2-1 で合成した N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** を原料にして, 種々のヨウ化アルキル (EtI, PrI, *i*-PrI, BuI, PenI) と加熱還流して反応させることにより, N^3 位の水素とアルキルを置換して, 目的とする **6c-g** を合成することにした。種々の反応条件を検討したが, 4級アンモニウム塩が生成しないようにするため **6a** とヨウ化アルキルのモル比は, ほとんどの場合, 1 : 1.15 にするのが最適な条件であった。ただし, ヨウ化イソプロピルの場合は4級アンモニウム塩が生成しにくいので, 1 : 1.50 にした。溶媒は乾燥アセトニトリルを使用し, 生成するヨウ化水素を中和捕捉するために炭酸カリウムを加えた。加熱 (82 °C) 時間は, ヨウ化イソプロピルの場合を除いて2時間であった。ヨウ化イソプロピルの場合は立体障害が大きいため60時間程度の反応時間が必要であった。反応を処理して目的とする **6c-g** が 68-77%の収率で得られることがわかった (Table 5)。



6c: R = Et; **6d:** R = Pr; **6e:** R = *i*-Pr; **6f:** R = Bu; **6g:** R = Pen

Table 5. Synthesis of N^1 -(7-chloroquinoline-4-yl)- N^1, N^3, N^3 -trialkylpropane-1,3-diamines **6c-g**

| Substrate ^a | R-I (mmol) | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 6 (%) ^b | Shape of 6 |
|------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------------------------------------|-------------------|
| 6a | Et-I (1.15) | 2 | 100 | 6c: 68 | yellow oil |
| 6a | Pr-I (1.15) | 2 | 100 | 6d: 74 | yellow oil |
| 6a | <i>i</i> -Pr-I (1.50) | 60 | 99 | 6e: 76 | yellow oil |
| 6a | Bu-I (1.15) | 2 | 100 | 6f: 72 | yellow oil |
| 6a | Pen-I (1.15) | 2 | 100 | 6g: 77 | yellow oil |

^a**6a** = 1.00 mmol, RI = 1.15-1.50 mmol, K₂CO₃ = 1.00 mmol, CH₃CN (bp. 82°C) = 30 ml.

^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

2-6. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1,N^3,N^3 -ジメチル- N^3 -アルキルプロパン-1,3-ジアミン **7c-g** の合成

2-2 で合成した N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1,N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン **7a** を原料として、種々のヨウ化アルキル (EtI, PrI, *i*-PrI, BuI, PenI) と加熱還流して反応させることにより、 N^3 位の水素とアルキルを置換して、目的とする **7c-g** を合成することにした。種々の反応条件を検討したが、4級アンモニウム塩が生成しないようにするため **7a** とヨウ化アルキルのモル数比は、ほとんどの場合、1 : 1.15 にするのが最適であった。ただし、ヨウ化イソプロピルの場合は4級アンモニウム塩が生成しにくいので、1 : 1.50 にした。溶媒は乾燥アセトニトリルを使用し、生成するヨウ化水素を捕捉中和するために炭酸カリウムを加えた。加熱還流 (82 °C) 時間は、ヨウ化イソプロピルの場合を除いて2時間であった。ヨウ化イソプロピルの場合は立体障害が大きいので60時間程度の反応時間が必要であった。反応を処理して目的とする **7c-g** が76-91%の良好な収率で得られることがわかった (Table 6)。

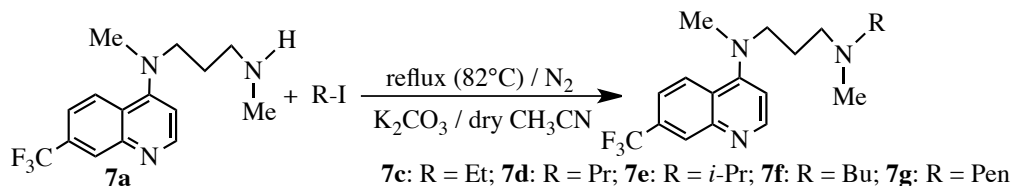


Table 6. Synthesis of N^1 -(7-trifluoromethylquinoline-4-yl)- N^1,N^3,N^3 -trialkylpropane-1,3-diamines **7c-g**

| Substrate ^a | R-I (mmol) | Reaction time (h) | Conv.(%) | Yield of 6 (%) ^b | Shape of 7 |
|------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------------------------------------|-------------------|
| 7a | Et-I (1.15) | 2 | 100 | 7c: 84 | yellow oil |
| 7a | Pr-I (1.15) | 2 | 100 | 7d: 88 | yellow oil |
| 7a | <i>i</i> -Pr-I (1.50) | 60 | 99 | 7e: 76 | yellow oil |
| 7a | Bu-I (1.15) | 2 | 100 | 7f: 91 | yellow oil |
| 7a | Pen-I (1.15) | 2 | 100 | 7g: 85 | yellow oil |

^a**7a** = 1.00 mmol, RI = 1.15-1.50 mmol, K₂CO₃ = 1.00 mmol, CH₃CN (bp. 82°C) = 30 ml.

^bIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

2-7. キノリン誘導体 **6a-g** および **7a-g** の抗マラリア活性と細胞毒性

これまでに合成したキノリン誘導体 **6a-g** および **7a-g** の抗マラリア活性と細胞毒性について評価試験を実施した。抗マラリア活性は、*in vitro* で *P. falciparum* (FCR-3 株：中程度のクロロキン耐性を持つ) を使用し、細胞毒性は FM3A (マウス乳がん細胞) を使用することにより、EC₅₀ 値を求めて評価した。また、選択毒性比は EC₅₀ (FM3A) / EC₅₀ (*P. falciparum*) を算出して評価した (Table 7)。その結果、 N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1,N^3 -ジメチル- N^3 -アルキルプロパン-1,3-ジアミン類 **6a-g** は、すべての誘導体で 25-94 nM という高い抗マラリア活性を持つことがわかった。また、これら誘導体の細胞毒性は 700-11000 nM でやや弱い毒性を示した。測定によって得られた抗マラリア活性と細胞毒性から算出した選択毒性比は、8-440 であった。**6a** (N^3 = H) を除くほとんどの誘導体で 66-440 程度の良好な選択毒性比を持つことがわかった。中でも **6b** および **6e** は選択毒性比がそれぞれ 440, 100 であり、極めて有望な抗マラリア剤候補あるいはリード化合物になり得ることが明らかになった。

一方、 N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1,N^3 -ジメチル- N^3 -アルキルプロパン-1,3-ジアミン類 **7a-g** は、すべての誘導体で 25-530 nM という中程度の抗マラリア活性を持つことがわかった。また、これらの誘導体の細胞毒性は 1300-18000 nM でやや弱い毒性を示した。測定によって得られた抗マラリア活性と細胞毒性から算出した選択毒性比は、8-720 であった。**7b** (N^3 = H) を除くほとんどの誘導体で 9-14 程度の低い選択毒性比であったが、**7b** は選択毒性比が 720 という極めて良好な値を持ち、合成したすべての誘導体の中で最も有望な抗マラリア剤候補あるいはリード化合物になり得ることが明らかになった。**6a-g**

Table 7. *In vitro* antimalarial activity of aminoalkylquinolines **6-7** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

| compound | EC ₅₀ (nM) | | Selectivity ^c |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
| | <i>P. falciparum</i> ^a | FM3A ^b | |
| 6a | 92 | 700 | 8 |
| 6b | 25 | 11000 | 440 |
| 6c | 94 | 6200 | 66 |
| 6d | 90 | 6500 | 72 |
| 6e | 56 | 5600 | 100 |
| 6f | 84 | 6900 | 82 |
| 6g | 69 | 4800 | 70 |
| ----- | | | |
| 7a | 112 | 1300 | 12 |
| 7b | 25 | 18000 | 720 |
| 7c | 490 | 6200 | 14 |
| 7d | 370 | 4400 | 12 |
| 7e | 450 | 3800 | 8 |
| 7f | 270 | 3100 | 11 |
| 7g | 530 | 4600 | 9 |
| Chloroquine | 18 | 32000 | 1780 |

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = EC₅₀ value (FM3A) / EC₅₀ value (*P. falciparum*).

および**7a-g**の誘導体から構造と活性に関する相関を見いだすならば、**6b**および**7b**のように N^1 および N^3 上に3個のメチル基が置換していることが、高い抗マラリア活性と低い細胞毒性を持つことと関係しており、結果的に高い選択毒性比を示す条件になっている。特に、細胞毒性を低下させるには N^3 上にアルキル基が2個置換していることが必須であり、その証拠に**6b-g**は**6a**に比べて7-16倍も毒性が低下している。また、**7b-g**は**7a**に比べて2.4-14倍も毒性が低下している。一方、**6b-g**および**7b-g**の中でも特に高い抗マラリア活性を発現するには、 N^3 上にメチル基を2個導入して**6b**および**7b**のような構造にすると、その抗マラリア活性が**6b**では2-4倍、**7b**では4.5-21倍に向上することがわかる。

3. 実験の部

3-1. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン**6a**の合成

攪拌子(全長1.0 cm, 直径0.5 cm)を入れた100 mLナス型フラスコに、4,7-ジクロロキノリン**8**(1.617 g, 8.0 mmol:和光純薬KK, 純度98%)と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(4.214 g, 40.0 mmol:Aldrich, 純度97%)を量りとり、*t*-BuOH(40 mL:和光純薬KK, 純度99%)を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け、110°Cの油浴で72時間の加熱還流を行った。その後、反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、500 mL分液ロートに移してジクロロメタン(100 mL)で抽出した。水相をさらにジクロロメタン(80 mL x 2)で抽出し、ジクロロメタン相を一緒にして、水(100 mL x 2)、飽和食塩水(100 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、真空乾燥して黄色油状物(2.2461 g)を得た。これをカラムクロマトグラフィー(全長55 cm, 直径3.5 cmのカラム管に高さ15 cmまでワコーゲルC-200を詰めたもの)、展開溶媒(Fr. 1-2=ジクロロメタン, Fr. 3-22=メタノール(2000 mL))で分離精製し、Fr. 1-2に4,7-ジクロロキノリン**8**(51.0 mg, 無色結晶, 回収率3%)を、Fr. 3-22に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン**6a**(1.9677 g, 黄色油状物, 収率93%(転化収率96%))を得た。

< **6a** の物理データ: $C_{14}H_{18}ClN_3$ [M.W.263.7658], yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.38(bs, 1H, NH), 1.90(quintet, 2H, J = 7.0 Hz), 2.42 (s, 3H, N-Me), 2.62 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.99 (s, 3H, N-Me), 3.34 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 1.9 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.4 Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 27.54 (t, 1C), 36.45 (q, 1C), 40.96 (q, 1C), 49.50 (t, 1C), 53.93 (t, 1C), 108.50 (d, 1C), 121.73 (s, 1C), 125.34 (d, 1C), 125.52 (d, 1C), 128.46 (d, 1C), 134.46 (s, 1C), 150.13 (s, 1C), 151.23 (d, 1C), 157.15 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3285, 3120, 3100, 3040, 3005, 2990, 2940, 2910, 2865, 2830, 1608, 1570, 1508, 1490, 1477, 1453, 1433, 1423, 1396, 1382, 1361, 1340, 1325, 1300, 1278, 1260, 1240, 1200, 1180, 1172, 1149, 1130, 1077, 1052, 1012, 987, 955, 908, 866, 842, 830, 819, 794, 770, 747, 692, 653, 640.

3-2. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^2 , N^3 , N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6b** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, 4, 7-ジクロロキノリン **8** (404.2 mg, 2.0 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) と N^2 , N^3 , N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン (726.3 mg, 6.0 mmol: Aldrich, 純度 96 %) を量りとり, *t*-BuOH (10 mL: 和光純薬 KK, 脱水 99.5 %) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 24 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (40 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (30 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (50 mL x 2), 飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (492.9 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 55 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に高さ 15 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-7 = ジクロロメタン, Fr. 8-30 = アセトン (2300 mL)) で分離精製し, Fr. 1-4 に原料の 4, 7-ジクロロキノリン **8** (189.6 mg, 無色結晶, 回収率 48 %) を, Fr. 10-30 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^2 , N^3 , N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6b** (223.9 mg, 淡黄色油状物, 収率 40 % (転化収率 77 %)) を得た。

< **6b** の物理データ: $C_{15}H_{20}ClN_3$ [M.W.277.7924], yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.87(quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 6H), 2.29 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.98 (s, 3H), 3.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 2.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.4 Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 25.63 (t, 1C), 40.86 (q, 1C), 45.50 (q, 2C), 54.08 (t, 1C), 57.01 (t, 1C), 108.50 (d, 1C), 121.78 (s, 1C), 125.30 (d, 1C), 125.63 (d, 1C), 128.53 (d, 1C), 134.47 (s, 1C), 150.21 (s, 1C), 151.28 (d, 1C), 157.21 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3050, 2955, 2870, 2825, 2800, 2780, 2740, 1609, 1575, 1500, 1461, 1434, 1420, 1380, 1358, 1300, 1263, 1238, 1224, 1214, 1180, 1133, 1100, 1079, 1041, 1013, 965, 943, 927, 880, 845, 824, 662, 632.

3-3. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -エチル- N^2 , N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6c** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^2 , N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** (263.8 mg, 1.00 mmol) とヨウ化エチル (183.03 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 2 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (215.3 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48 cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-13 = メタノール (1300 mL)) で分離精製し, Fr. 1-13 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -エチル- N^2 , N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6c** (198.9 mg, 黄色油状物, 収率 68 %) を得た。

< **6c** の物理データ: $C_{16}H_{22}ClN_3$ [M.W.291.8190], yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.88 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.19 (s, 3H, N-Me), 2.35 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.98 (s, 3H, N-Me), 3.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 1.9 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 12.27 (q, 1C), 25.29 (t, 1C), 40.72 (q, 1C), 41.51 (q, 1C), 51.36 (t, 1C), 54.04 (t, 1C), 54.47 (t, 1C), 108.35 (d, 1C), 121.65 (s, 1C), 125.16 (d, 1C), 125.60 (d, 1C), 128.42 (d, 1C), 134.34 (s, 1C), 150.12 (s, 1C), 151.20 (d, 1C), 157.11 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3067, 3030, 2969, 2840, 2792, 1605, 1573, 1498, 1469, 1432, 1417, 1378, 1297, 1220, 1180, 1129, 1096, 1074, 1044, 945, 878, 822, 771, 630.

3-4. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -プロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6d** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** (263.8 mg, 1.00 mmol) とヨウ化プロピル (199.5 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°Cの油浴で2時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (258.6 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-8=メタノール (800 mL)) で分離精製し, Fr. 1-8 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -プロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6d** (227.8 mg, 黄色油状物, 収率 74 %) を得た。

< **6d** の物理データ: $C_{17}H_{24}ClN_3$ [M.W.305.8456], pale yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.85 (t, 3H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.87 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.19 (s, 3H, N-Me), 2.25 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.99 (s, 3H, N-Me), 3.32 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 11.86 (q, 1C), 20.40 (t, 1C), 25.23 (t, 1C), 40.72 (q, 1C), 42.16 (t, 1C), 54.00 (t, 1C), 54.91 (t, 1C), 59.70 (t, 1C), 108.32 (d, 1C), 121.64 (s, 1C), 125.14 (d, 1C), 125.62 (d, 1C), 128.41 (d, 1C), 134.34 (s, 1C), 150.12 (s, 1C), 151.18 (d, 1C), 157.11 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3067, 3030, 2969, 2840, 2792, 1605, 1573, 1498, 1469, 1432, 1417, 1378, 1297, 1220, 1180, 1129, 1096, 1074, 1044, 945, 878, 822, 771, 630.

3-5. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -イソプロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6e** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** (263.8 mg, 1.00 mmol) とヨウ化イソプロピル (262.9 mg, 1.50 mmol: 東京化成 KK, 純度 97 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°Cの油浴で60時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (328.5 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-10=メタノール (1000 mL)) で分離精製し, Fr. 3-10 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -イソプロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6e** (233.2 mg, 黄色油状物, 収率 76 %) を得た。

< **6e** の物理データ: $C_{17}H_{24}ClN_3$ [M.W.305.8456], pale yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.95 (d, 6H, J = 7.3 Hz), 1.85 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.17 (s, 3H, N-Me), 2.37 (t,

2H, $J = 7.3$ Hz), 2.76 (septet, 1H, $J = 7.3$ Hz), 2.98 (s, 3H, N-Me), 3.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 17.75 (q, 2C), 25.88 (t, 1C), 36.71 (q, 1C), 40.77 (q, 1C), 50.46 (t, 1C), 53.32 (d, 1C), 54.02 (t, 1C), 108.31 (d, 1C), 121.68 (s, 1C), 125.15 (d, 1C), 125.69 (d, 1C), 128.46 (d, 1C), 134.37 (s, 1C), 150.19 (s, 1C), 151.22 (d, 1C), 157.20 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3066, 3030, 2964, 2838, 2871, 2844, 2978, 1605, 1573, 1498, 1460, 1432, 1417, 1378, 1296, 1220, 1129, 1075, 1041, 940, 877, 822, 770, 630.

3-6. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -ブチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6f** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** (263.8 mg, 1.00 mmol) とヨウ化ブチル (215.9 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°Cの油浴で2時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (279.9 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 4.5 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-6=メタノール (600 mL)) で分離精製し, Fr. 1-6 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -ブチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6f** (230.7 mg, 黄色油状物, 収率 72 %) を得た。

<**6f** の物理データ: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ [M.W.319.8721], pale yellow oil >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.19-1.45 (m, 4H), 1.87 (quintet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.18 (s, 3H, N-Me), 2.27 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.99 (s, 3H, N-Me), 3.32 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 14.06 (q, 1C), 20.62 (t, 1C), 25.25 (t, 1C), 29.45 (t, 1C), 40.74 (q, 1C), 42.17 (q, 1C), 54.00 (t, 1C), 54.93 (t, 1C), 57.51 (t, 1C), 108.36 (d, 1C), 121.68 (s, 1C), 125.16 (d, 1C), 125.63 (d, 1C), 128.45 (d, 1C), 134.36 (s, 1C), 150.15 (s, 1C), 151.21 (d, 1C), 157.13 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3068, 3030, 2955, 2870, 2792, 1606, 1573, 1498, 1461, 1432, 1417, 1378, 1297, 1234, 1198, 1128, 1096, 1074, 1041, 941, 878, 822, 630.

3-7. N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -ペンチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6g** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6a** (263.8 mg, 1.00 mmol) とヨウ化ペンチル (234.8 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 97 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°Cの油浴で2時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (328.5 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 4.5 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-10=メタノール (1000 mL)) で分離精製し, Fr. 1-10 に目的物である N^1 -(7-クロロキノリン-4-イル)- N^3 -ペンチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **6g** (258.6 mg, 黄色油状物, 収率 77 %) を得た。

<**6g** の物理データ: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ [M.W.333.8987], pale yellow oil >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 0.87 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.14-1.48 (m, 6H), 1.87 (quintet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.19 (s, 3H, N-Me), 2.28 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.35 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.99 (s, 3H, N-Me), 3.32 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 14.08 (q, 1C), 22.62 (t, 1C), 25.27 (t, 1C), 27.00 (t, 1C), 29.66 (t, 1C), 40.77 (q, 1C), 42.19 (q, 1C), 54.03 (t, 1C), 54.94 (t, 1C), 57.81 (t, 1C), 108.37 (d, 1C), 121.69 (s, 1C), 125.18 (d, 1C), 125.64 (d, 1C), 128.47 (d, 1C), 134.37 (s, 1C), 150.17 (s, 1C), 151.23 (d, 1C), 157.15 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3068, 3030, 2953, 2931, 2858, 2792, 1606, 1573, 1498, 1466, 1432, 1417, 1378, 1297, 1234, 1128, 1074, 1041, 944, 878, 822.

3-8. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7a** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 100 mL ナス型フラスコに, 4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** (1.891 g, 8.0 mmol:和光純薬 KK, 純度 98%) と N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (4.214 g, 40.0 mmol:Aldrich, 純度 97%) を量りとり, t -BuOH (40 mL: 和光純薬 KK, 純度 99%) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 30 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 500 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (100 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (80 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (100 mL x 2), 飽和食塩水 (100mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (2.5923 g) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 55cm, 直径 3.5 cm のカラム管に高さ 15 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-5=ジクロロメタン (500 mL), Fr. 6-25=メタノール (2000 mL)) で分離精製し, Fr. 1-2 に原料の 4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** (122.8.0 mg, 無色結晶, 回収率 7%) を, Fr. 6-25 に目的物である N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7a** (2.1762 g, 黄色油状物, 収率 91% (転化収率 98%)) を得た。

<**7a** の物理データ: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$ [M.W.297.3187], yellow oil >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.12(bs, 1H, NH), 1.92(quintet, 2H, J = 7.0 Hz), 2.42 (s, 3H, N-Me), 2.63 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 27.47 (t, 1C), 36.36 (q, 1C), 40.91 (q, 1C), 49.41 (t, 1C), 53.87 (t, 1C), 109.64 (d, 1C), 119.99 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}}$ = 32.2 Hz), 123.83 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}}$ = 270.5 Hz), 124.98 (s, 1C), 125.40 (d, 1C), 127.40 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}}$ = 4.5 Hz), 130.40 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}}$ = 32.2 Hz), 148.69 (s, 1C), 151.49 (d, 1C), 156.92 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3040, 2955, 2870, 2800, 1583, 1517, 1462, 1440, 1422, 1387, 1327, 1298, 1213, 1205, 1200, 1167, 1134, 1095, 1073, 1040, 950, 940, 907, 835, 684, 662, 638, 619, 610.

3-9. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3, N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7b** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, 4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** (472.7 mg, 2.0 mmol:和光純薬 KK, 純度 98%) と N^1, N^1, N^3 -トリメチルプロパンジアミン (726.3 mg, 6.0 mmol:Aldrich, 純度 96%) を量りとり, t -BuOH (10 mL: 和光純薬 KK, 脱水 99.5%) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 24 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (40 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (30 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (50 mL x 2), 飽和食塩水 (100mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (572.5 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 55cm, 直径 3.5 cm のカラム管に高さ 13 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-7=ジクロロメタン, Fr. 8-53=アセトン (2300 mL)) で分離精製し, Fr. 2-8 に原料の 4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン **9** (123.6 mg, 無色結晶, 回収率 27%) を, Fr. 17-53 に目的物である N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3, N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7b** (380.7 mg, 淡黄色油状物, 収率 61% (転化収率 84%)) を得た。

<**7b** の物理データ: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3$ [M.W.311.3453], pale yellow oil >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83-1.97(m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.91 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, J =

7.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 1.6 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 25.55 (t, 1C), 40.78 (q, 1C), 45.41 (q, 2C), 53.97 (t, 1C), 56.89 (t, 1C), 109.57 (d, 1C), 119.90 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 2.8$ Hz), 123.85 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 272.5$ Hz), 124.98 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 1.1$ Hz), 125.49 (d, 1C), 127.39 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 4.5$ Hz), 130.38 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 32.2$ Hz), 148.70 (s, 1C), 151.48 (d, 1C), 156.97 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3050, 2955, 2875, 2825, 2800, 2780, 2740, 1582, 1515, 1462, 1443, 1422, 1386, 1327, 1298, 1223, 1220, 1218, 1205, 1198, 1165, 1133, 1099, 1072, 1040, 1011, 967, 944, 870, 834, 715, 709, 700, 686, 662.

3-10. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -エチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7c** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7a** (297.3 mg, 1.00 mmol) とヨウ化エチル (183.0 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 2 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (351.0 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-12 = メタノール (1200 mL)) で分離精製し, Fr. 1-10 に目的物である N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -エチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7c** (273.3 mg, 黄色油状物, 収率 84 %) を得た。

< **7c** の物理データ: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$ [M.W.325.3719], pale yellow oil >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.90 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.20 (s, 3H, N-Me), 2.36 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.38 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 1.4 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 8.73 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 12.07 (q, 1C), 25.12 (t, 1C), 40.47 (q, 1C), 41.28 (q, 1C), 51.20 (t, 1C), 53.83 (t, 1C), 54.25 (t, 1C), 109.29 (d, 1C), 119.62 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 3.3$ Hz), 123.72 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 269.9$ Hz), 124.78 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 1.1$ Hz), 125.72 (d, 1C), 127.20 (d, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 3.8$ Hz), 130.11 (s, 1C, $J_{\text{C-F(q)}} = 32.2$ Hz), 148.53 (s, 1C), 151.30 (d, 1C), 156.78 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3073, 3042, 2970, 2946, 2874, 2843, 2795, 1631, 1580, 1514, 1460, 1421, 1385, 1328, 1296, 1203, 1157, 1127, 1096, 1068, 947, 902, 830, 740, 685.

3-11. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -プロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7d** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7a** (297.3 mg, 1.00 mmol) とヨウ化プロピル (199.5 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 2 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (392.2 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-8 = メタノール (800 mL)) で分離精製し, Fr. 1-8 に目的物である N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -プロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7d** (298.67 mg, 黄色油状

物, 収率 88 %) を得た。

<7d の物理データ: $C_{18}H_{24}F_3N_3$ [M.W.339.3985], pale yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.84 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.88 (quintet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.19 (s, 3H, N-Me), 2.24 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.35 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.35 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 1.6 Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 11.72 (q, 1C), 20.34 (t, 1C), 25.15 (t, 1C), 40.55 (q, 1C), 41.98 (q, 1C), 53.89 (t, 1C), 54.80 (t, 1C), 59.60 (t, 1C), 109.36 (d, 1C), 119.69 (d, 1C, $J_{C-F(q)} = 3.4$ Hz), 123.79 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 269.9$ Hz), 124.75 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 1.1$ Hz), 125.48 (d, 1C), 127.28 (d, 1C, $J_{C-F(q)} = 4.5$ Hz), 130.20 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 32.2$ Hz), 148.62 (s, 1C), 151.38 (d, 1C), 156.85 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3072, 3043, 2960, 2937, 2873, 2795, 1580, 1514, 1460, 1421, 1385, 1328, 1296, 1234, 1203, 1157, 1127, 1096, 1068, 946, 902, 830, 740, 685.

3-12. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -イソプロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 7e の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 7a (297.3 mg, 1.00 mmol) とヨウ化イソプロピル (260.19 mg, 1.50 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 60 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (332.4 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィ (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-11 = メタノール (1100 mL)) で分離精製し, Fr. 3-11 に目的物である N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -イソプロピル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 7e (257.94 mg, 黄色油状物, 収率 76 %) を得た。

<7e の物理データ: $C_{18}H_{24}F_3N_3$ [M.W.339.3985], pale yellow oil >

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.95 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.87 (quintet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.18 (s, 3H, N-Me), 2.39 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.76 (septet, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.35 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 1.6 Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.72 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 17.67 (q, 2C), 25.82 (t, 1C), 36.61 (q, 1C), 40.72 (q, 1C), 50.41 (t, 1C), 53.32 (d, 1C), 53.94 (t, 1C), 109.40 (d, 1C), 119.78 (d, 1C, $J_{C-F(q)} = 3.3$ Hz), 123.86 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 269.9$ Hz), 124.93 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 1.1$ Hz), 125.57 (d, 1C), 127.39 (d, 1C, $J_{C-F(q)} = 4.5$ Hz), 130.32 (s, 1C, $J_{C-F(q)} = 32.3$ Hz), 148.73 (s, 1C), 151.46 (d, 1C), 156.97 (s, 1C).

IR (neat) cm^{-1} : 3072, 3043, 2966, 2942, 2872, 2847, 2799, 1580, 1514, 1461, 1421, 1385, 1328, 1296, 1204, 1157, 1127, 1068, 1039, 941, 902, 830, 740, 685.

3-13. N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^3 -ブチル- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 7f の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, N^1 -(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)- N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 7a (297.3 mg, 1.00 mmol) とヨウ化ブチル (215.9 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 2 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、真空乾燥して黄色油状物 (341.5 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-11 = メタノール (1100 mL)) で分離精製し, Fr. 1-11 に目的物である *N*¹-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)-*N*³-ブチル-*N*¹, *N*³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7f** (321.6 mg, 黄色油状物, 収率 91 %) を得た。

< **7f** の物理データ: C₁₉H₂₆F₃N₃ [M.W.353.4250], pale yellow oil >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.18-1.45 (m, 4H), 1.88 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18 (s, 3H, N-Me), 2.27 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 1.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.73 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 13.87 (q, 1C), 20.48 (t, 1C), 25.13 (t, 1C), 29.35 (t, 1C), 40.49 (q, 1C), 41.98 (q, 1C), 53.84 (t, 1C), 54.76 (t, 1C), 57.37 (t, 1C), 109.32 (d, 1C), 119.64 (d, 1C, J_{C-F(q)} = 3.3 Hz), 123.77 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 269.9 Hz), 124.82 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 1.1 Hz), 125.46 (d, 1C), 127.24 (d, 1C, J_{C-F(q)} = 4.4 Hz), 130.17 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 32.2 Hz), 148.59 (s, 1C), 151.33 (d, 1C), 156.82 (s, 1C).

IR (neat) cm⁻¹: 3072, 3043, 2960, 2937, 2873, 2795, 1580, 1514, 1460, 1421, 1385, 1328, 1296, 1234, 1203, 1157, 1127, 1096, 1068, 946, 902, 830, 740, 685.

3-14. *N*¹-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)-*N*³-ペンチル-*N*¹, *N*³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7g** の合成

攪拌子 (全長 1.0 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに, *N*¹-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)-*N*³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7a** (297.3 mg, 1.00 mmol) とヨウ化ペンチル (232.4 mg, 1.15 mmol: 和光純薬 KK, 純度 98 %) を量りとり, 炭酸カリウム (138.9 mg, 1.00 mmol: 99.5 %) と乾燥アセトニトリル (30 mL) を加えた。還流冷却管の上部に塩化カルシウム管を取り付け, 110°C の油浴で 2 時間の加熱還流を行った。その後, 反応溶液を室温まで冷却してから飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 200 mL 分液ロートに移してジクロロメタン (70 mL) で抽出した。水相をさらにジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出し, ジクロロメタン相を一緒にして, 水 (30 mL x 3), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後, 真空乾燥して黄色油状物 (365.6 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 48cm, 直径 3.0 cm のカラム管に高さ 10 cm までワコーゲル C-200 を詰めたもの), 展開溶媒 (Fr. 1-11 = メタノール (1100 mL)) で分離精製し, Fr. 1-11 に目的物である *N*¹-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)-*N*³-ペンチル-*N*¹, *N*³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン **7g** (312.3 mg, 黄色油状物, 収率 85 %) を得た。

< **7g** の物理データ: C₂₀H₂₈F₃N₃ [M.W.367.4516], pale yellow oil >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.14-1.47 (m, 6H), 1.88 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18 (s, 3H, N-Me), 2.27 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.02 (s, 3H, N-Me), 3.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 1.6 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.73 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 13.87 (q, 1C), 22.43 (t, 1C), 25.11 (t, 1C), 26.87 (t, 1C), 29.49 (t, 1C), 40.49 (q, 1C), 41.97 (q, 1C), 53.81 (t, 1C), 54.72 (t, 1C), 57.63 (t, 1C), 109.30 (d, 1C), 119.62 (d, 1C, J_{C-F(q)} = 2.8 Hz), 123.77 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 269.9 Hz), 124.80 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 1.1 Hz), 125.44 (d, 1C), 127.21 (d, 1C, J_{C-F(q)} = 4.5 Hz), 130.13 (s, 1C, J_{C-F(q)} = 32.2 Hz), 148.59 (s, 1C), 151.31 (d, 1C), 156.80 (s, 1C).

IR (neat) cm⁻¹: 3072, 3042, 2955, 2933, 2859, 2794, 1580, 1514, 1460, 1421, 1385, 1328, 1296, 1204, 1157, 1128, 1068, 946, 902, 830, 740, 685.

4. おわりに

本研究で合成したすべての誘導体の中で **6b** および **7b** のように *N*¹ および *N*³ 上に 3 個のメチル基が置換しているものが, 最も有望な抗マラリア剤候補あるいはリード化合物になり得ることが明らかになった。これまで種々のクロロキン系アルカロイドが開発されているが, マラリア原虫の薬剤耐性化も同時に進行するため既存の薬剤が徐々に使用できなくなっているのが現状である。このような状況を打破するためにも常に新

しい薬剤の研究開発が必要である。最近では、天然有機化合物のアルテミシンに代表される非アルカロイド系環状過酸化物が即効性の高い新規抗マラリア剤として注目を集めている。しかし、これらの新規薬剤に対する耐性化を進行させないためにもアルカロイドとアルテミシン類との併用療法によって、マラリアを完治させることが重要になってきている。そのためには、環状過酸化物だけでなくアルカロイド系薬剤の新規開発も継続的に進めていく必要がある。本研究で得られた成果が、新規アルカロイド系抗マラリア剤の開発の一助になれば幸いである。

5. 参考文献

- [1] (a) G. R. Coatney, W. C. Cooper, N. B. Eddy, J. Greenberg, *Public Health Monogr.*, **1953**, *15*, 1-322; (b) K. H. Rieckmann, G. M. Trenholme, R. L. Williams, P. E. Carson, H. Frischer, R. E. Desjardins, *Bull. World Health Organ.*, **1974**, *51*, 375-377; (c) D. De, F. M. Krogstad, F. B. Cogswell, D. J. Krogstad, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1996**, *55*, 579-583; (d) P. M. O'Neill, A. Mukhtar, P. A. Stocks, L. E. Randle, S. Hindley, S. A. Ward, R. C. Storr, J. F. Bickley, I. A. O'Neil, J. L. Maggs, R. H. Hughes, P. A. Winstanley, P. G. Bray, B. K. Park, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 4933-4945; (e) R. G. Ridley, W. Hofheinz, H. Matile, C. Jaquet, A. Dorn, R. Masciadri, S. Jolidon, W. F. Richter, A. Guenzi, M. A. Girometta, H. Urwyler, W. Huber, S. Thaithong, W. Peters, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996**, *40*, 1846-1854; (f) C. H. Kaschula, T. J. Egan, R. Hunter, N. Basilico, S. Parapini, D. Taramelli, E. Pasini, D. Monti, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3531-3539.
- [2] P. A. Stocks, K. J. Raynes, P. G. Bray, B. K. Park, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4975-4983.
- [3] P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. K. Guy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1015-1018.