



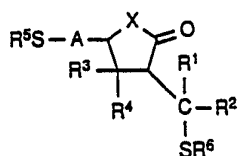
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

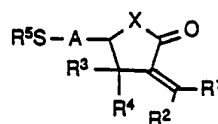
(51) 国際特許分類 5 C07D 207/26, 307/32 A61K 31/40, 31/365	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/12129 (43) 国際公開日 1992年7月23日 (23. 07. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00002 (22) 国際出願日 1992年1月7日 (07. 01. 92) (30) 優先権データ 特願平3/69583 1991年1月10日 (10. 01. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 三田四郎 (MITA, Shiro) [JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号 Hyogo, (JP) 河嶋洋一 (KAWASHIMA, Yoichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 中田勝彦 (NAKATA, Katsuhiko) [JP/JP] 〒633 奈良県桜井市大字箸中1165番地 Nara, (JP) (74) 代理人 弁理士 滝川敏雄 (TAKIKAWA, Toshio) 〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3-12 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), DK, ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), US 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : CYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称 環状化合物



[I]



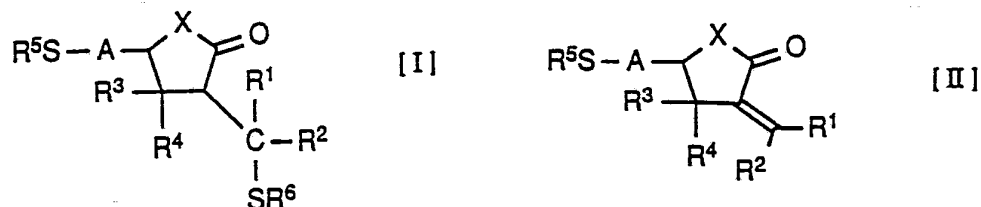
[II]

(57) Abstract

A novel compound (I) useful for treating diseases caused by immunopathy such as immunodeficiency or autoimmune disorder, and an intermediate (II) thereof, wherein R¹ and R² may be the same or different from each other and each represents hydrogen or lower alkyl; R³ and R⁴ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, carboxyl or lower alkoxy-carbonyl; R⁵ and R⁶ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkanoyl, (substituted) phenyl-lower alkyl, (substituted) phenylcarbonyl, trityl or tetrahydropyranyl; X represents O or NR⁷; R⁷ represents hydrogen, (substituted) lower alkyl, lower alkoxy, (substituted) phenyl-lower alkyl or (substituted) phenyl-lower alkoxy; and A represents linear or branched lower alkylene.

(57) 要約

本発明は、免疫不全や自己免疫疾患等、種々の免疫異常に起因する疾患の治療剤として有用な新規化合物 [I] およびその合成中間体 [II] を提供するものである。



[式中、 R^1 および R^2 は同一かまたは異なって、水素原子または低級アルキル基を示す。

R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示す。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、(置換)フェニル低級アルキル基、(置換)フェニルカルボニル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示す。

Xは酸素原子または NR^7 を示す。

R^7 は水素原子、(置換)低級アルキル基、低級アルコキシ基、(置換)フェニル低級アルキル基または(置換)フェニル低級アルコキシ基を示す。

Aは直鎖または分枝の低級アルキレンを示す。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルク	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

- 1 -

明 細 書

発 明 の 名 称 環 状 化 合 物

技 術 分 野

本発明は免疫不全や自己免疫疾患等、種々の免疫異常に起因する疾患の治療剤として有用な新規化合物およびその合成中間体を提供するものである。

背 景 技 術

近年、種々の免疫異常に起因する疾患や、抗癌剤の副作用等による免疫能の低下に関する研究が盛んになっており、その治療剤についての研究も数多くなされている。胸腺で産生されるサイムリンは、9個のアミノ酸で構成されるペプチドで、亜鉛とコンプレックスを形成して、低下した免疫機能を回復させる作用を示すことが知られており、免疫不全や自己免疫性疾患に有効な薬物となる可能性が示唆されている (Med. Oncol. & Tumor Pharmacother. 6, 25-29, 1989)。

しかしながら、サイムリンは胸腺で産生される微量物質であり、また、生体成分であるので、生体内にある分解酵素により分解されやすく、活性が保たれにくい。ため、実際に臨床の場に応用するには問題も多い。この問題を解決するには、生体に投与しても活性が保たれ、大量に得ることが可能な合成化合物を利用するのが好適である。ところが、サイムリン様活性を示す合成化合物についての研究は、ほとんどなされていない。

そこで、本発明者等は、亜鉛とコンプレックスを形成することに基づくサイムリンの効果発現機序に着目し、側鎖に硫黄原子を含む種々の新規化合物の合成研究を行ない、得られた化合物の効果を鋭意研究した。その結果、側鎖に硫黄原子を含むラクトンまたはラクタム化合物が優れた効果を有することを見い出した。

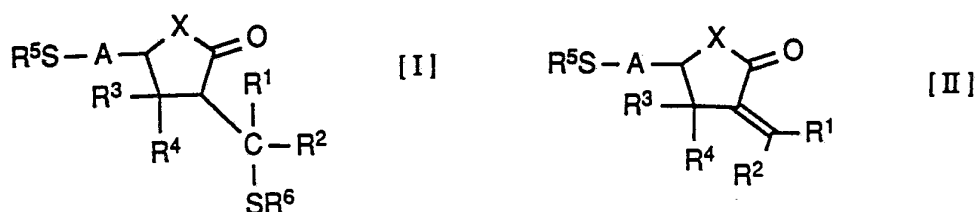
ラクトンまたはラクタム誘導体は、数多く研究されているが、側鎖に硫黄原子を含むものはほとんど知られていない。後述するように、本発明化合物 [I] の特

- 2 -

徴は、硫黄原子を含む側鎖を2個有する事にあるが、このようなラクトンまたはラクタム化合物については、全く報告されていない。

発明の開示

本発明は下記一般式〔I〕で表わされる化合物およびその塩類ならびにその合成中間体としての一般式〔II〕で表わされる化合物およびその塩類に関する。



〔式中、 R^1 および R^2 は同一かまたは異なって、水素原子または低級アルキル基を示す。

R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示す。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基、フェニルカルボニル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示し、該フェニル低級アルキル基およびフェニルカルボニル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

Xは酸素原子または NR^7 を示す。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基で置換されていても

- 3 -

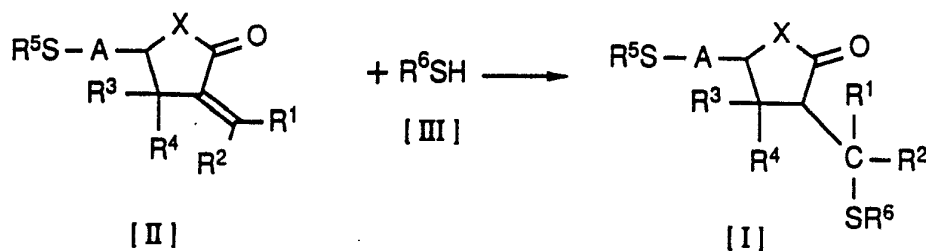
よく、また該フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基およびフェニル低級アルキルアミノ基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

Aは直鎖または分枝の低級アルキレンを示す。以下同じ。]

上記で規定したグループをさらに詳しく説明すると、低級アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ヘキシル、イソプロピル、ネオブチル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示し、低級アルケニルとは、ビニル、アリル、ヘキセニル等の二重結合を含む1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニルを示し、低級アルカノイルとは、アセチル、プロピオニル、ヘキサノイル、イソプロピオニル、ピバロイル等の2～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルカノイルを示し、低級アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、ネオブトキシ等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示し、低級アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ヘキサメチレン、(ジメチル)メチレン、(ジエチル)メチレン等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンを示し、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

塩類としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩等の医薬として許容される塩類が挙げられる。

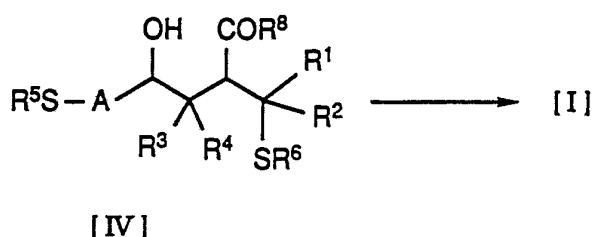
本発明化合物[I]の代表的な合成法は、



- 4 -

上記反応式で表わされるように、式〔Ⅱ〕で表わされる化合物と式〔Ⅲ〕で表わされるチオール化合物の付加反応による方法である。この付加反応はチオール化合物の二重結合への付加反応に用いられる条件が使用でき特に限定する必要はないが、*n*-ブチルリチウム等の触媒を用いるとスムーズに進行する。

Xが酸素原子で表わされる化合物、すなわちラクトン化合物の場合、式〔Ⅳ〕で表わされる化合物を閉環させる方法によっても得ることができる。



〔式中、 R^8 はアミノ基または低級アルコキシ基を示す。以下同じ。〕

これらの反応において、 R^5 または R^6 がSH基の保護基として用いられる場合には、通常用いられるSH基の保護基の脱離方法を用いて所望の段階で除去することができる。また逆に、得られる化合物がチオール化合物の場合には、 R^5 または R^6 で規定した基（但し、水素原子を除く）を汎用される方法で結合させてもよい。また、Xが NR^7 を示し、 R^7 がNH基の保護基として用いられる場合には、通常用いられるNH基の保護基の脱離方法を用いて所望の段階で除去することができる。また、 R^7 が保護基を有するアミノ基を含む場合、通常の保護基の脱離方法を用いて所望の段階で除去することができる。

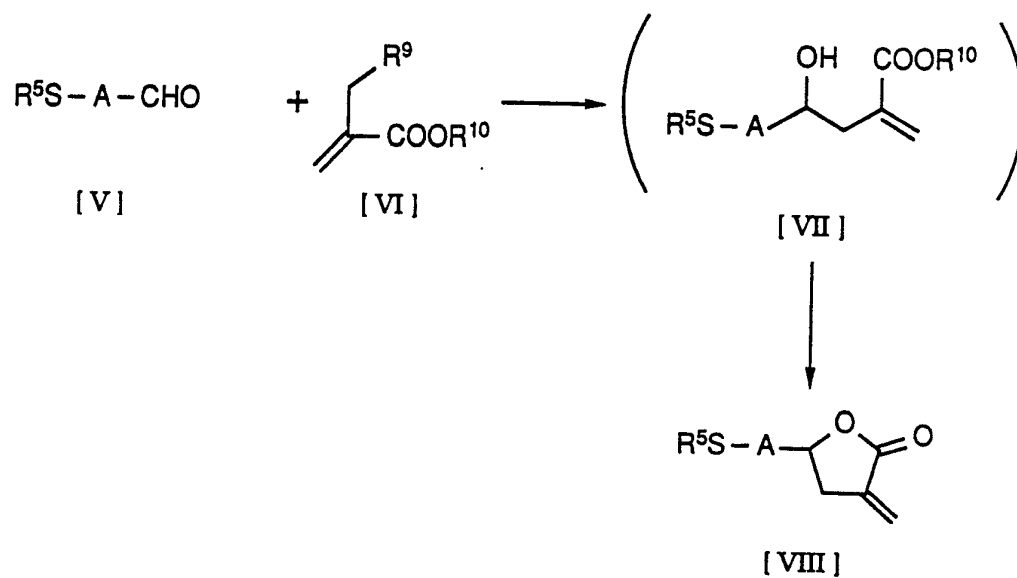
また、得られる化合物が、エステル基を含む場合、通常の方法により加水分解し、カルボン酸誘導体とすることができる。

次に、合成中間体である式〔Ⅱ〕で表わされる化合物の代表的な合成ルートを下記に示す。

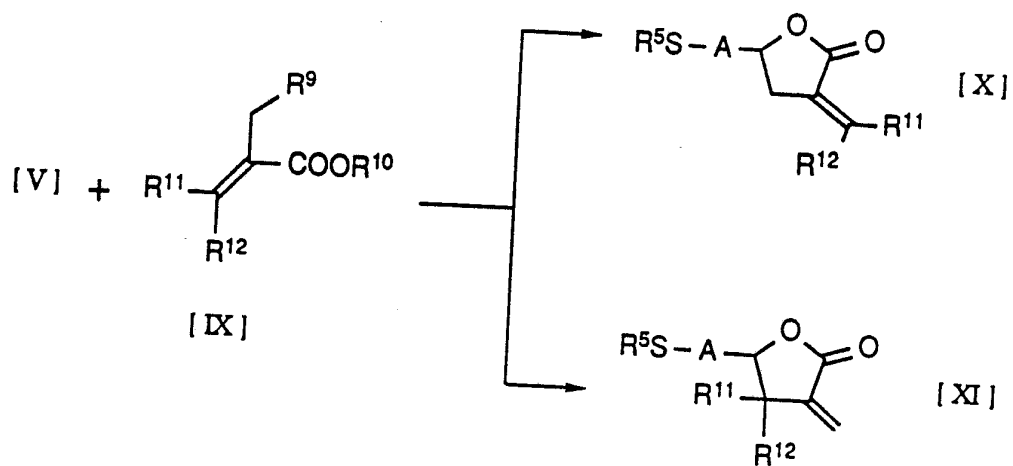
- 5 -

1) ラクトン化合物

a)

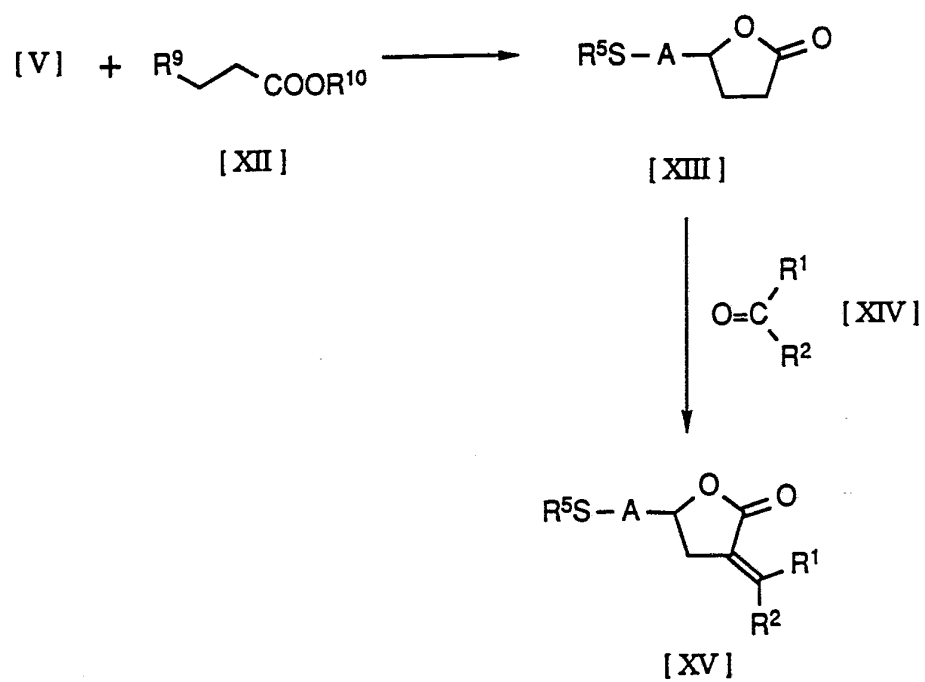


b)

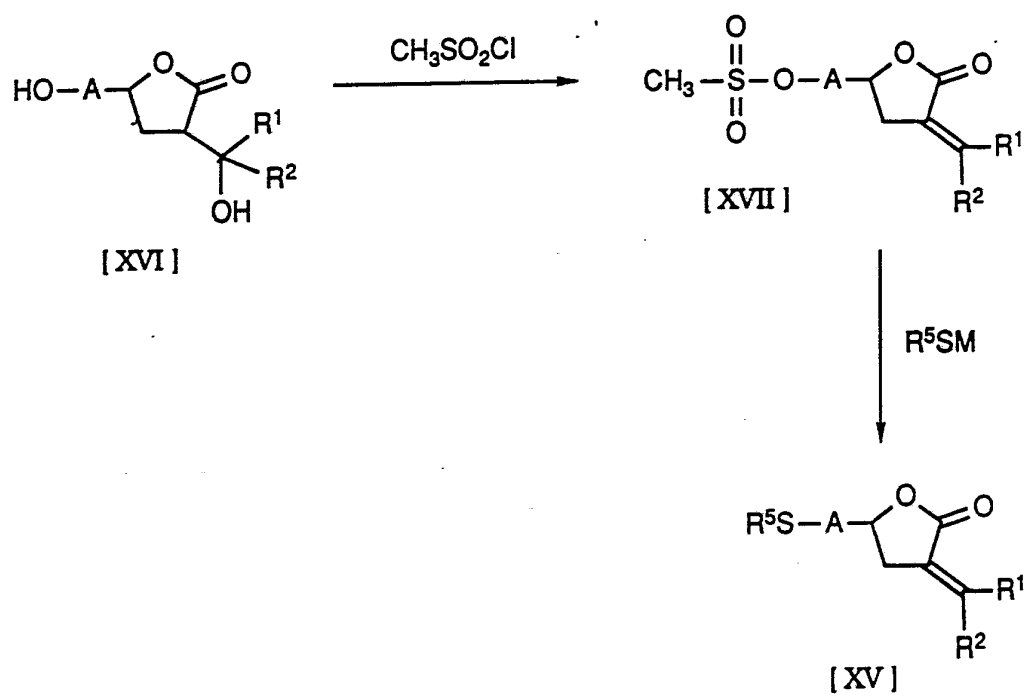


- 6 -

c)



d)



- 7 -

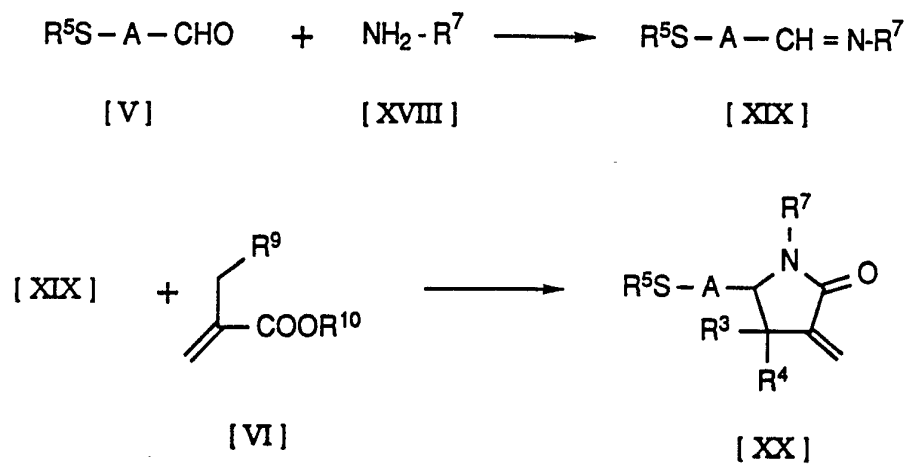
[式中、 R^9 はハロゲン原子、 R^{10} は低級アルキル基を示す。 R^{11} および R^{12} はそれぞれ R^1 と R^2 または R^3 と R^4 に相当する。以下同じ。]

上記反応において、式 [VII] で表わされる化合物は単離しても、単離しなくてもよい。

さらに、式 [VII] で表わされる化合物は、式 [VIII] の化合物に導くことなく、直接式 [III] で表わされるチオール化合物を反応させることによって本発明化合物 [I] とすることができる。

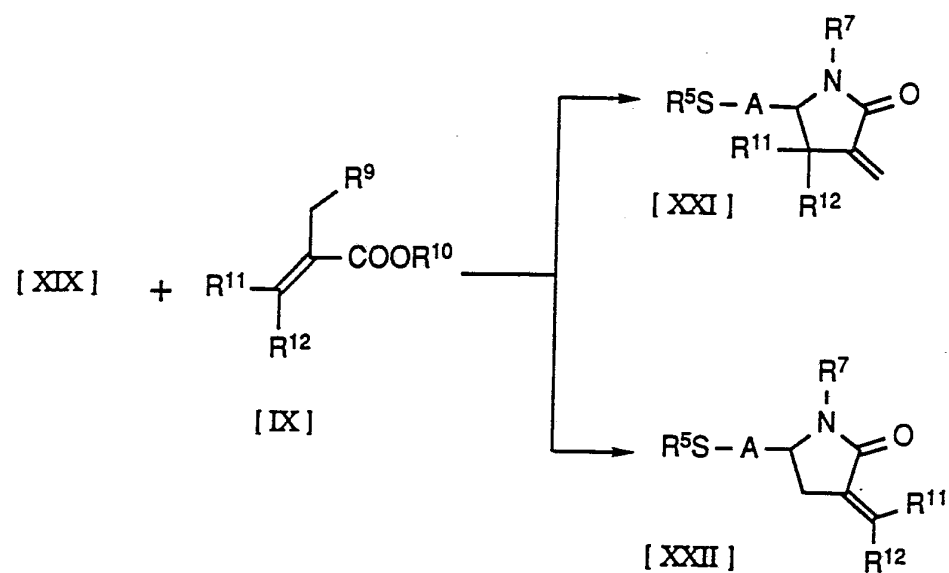
2) ラクトム化合物

a)

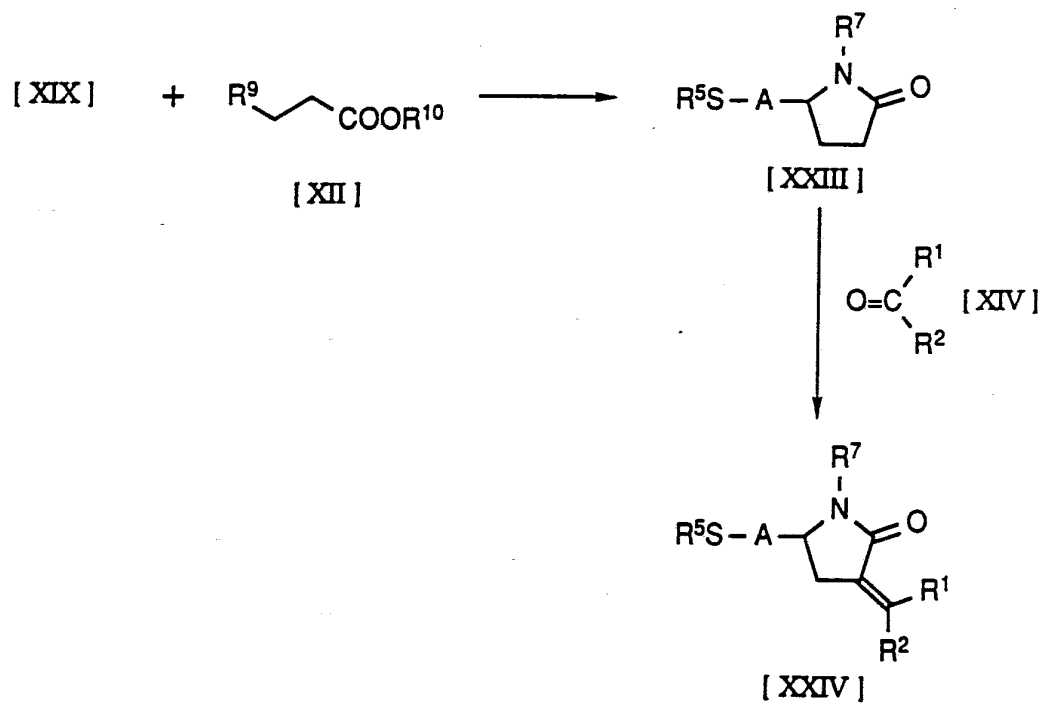


- 8 -

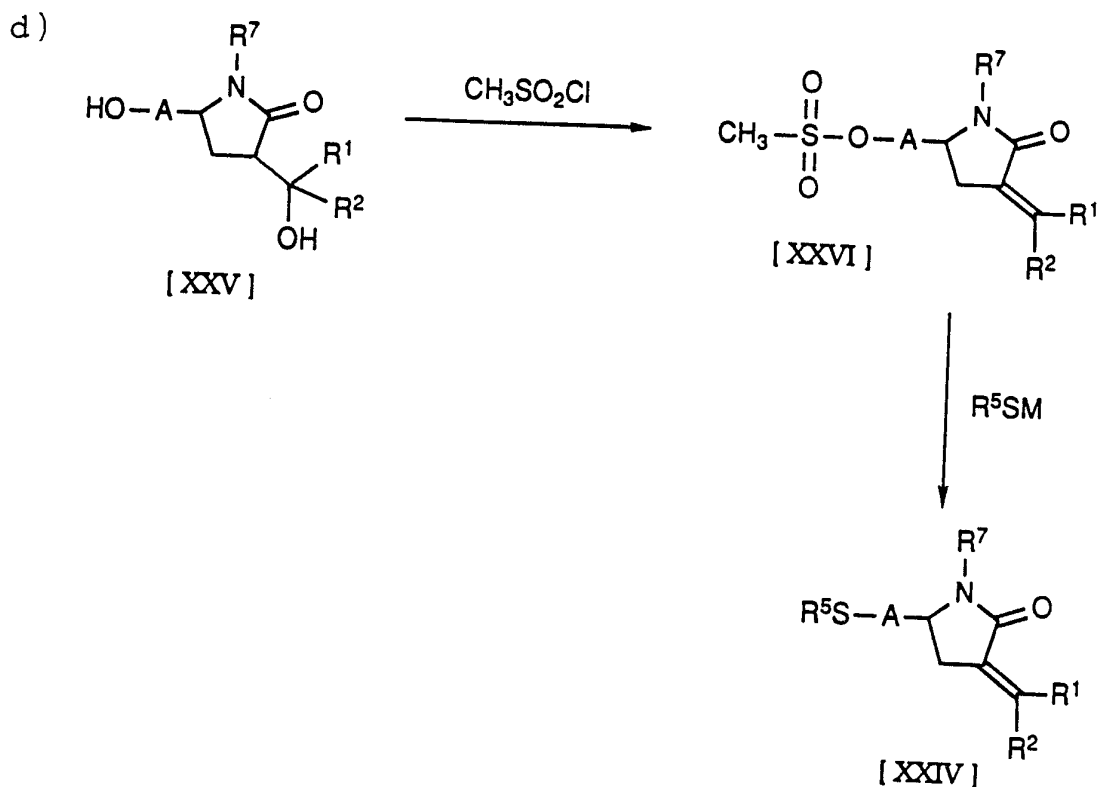
b)



c)



- 9 -

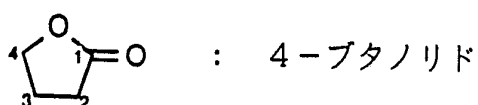
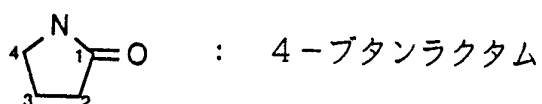


式 [XIX] の化合物は、単離が容易な場合は単離して次の反応に付するのが好ましいが、単離が容易でない場合、特に単離をせず次の反応に付することができる。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

本発明化合物 [I] および [II] には光学異性体、幾何異性体が存在し得るが、それらは全て本発明に含まれる。

本発明における化合物の命名は以下の図に従う。



尚、以後の化合物の名称において、シス、トランスとは、2位と4位の置換基が夫々シス、トランスの関係にあるものを示し、表示がないときはシス・トランスの混合物またはそれらの関係が特定されていないものを示す。

本発明化合物〔I〕はサイムリン様活性を示し、免疫不全や自己免疫疾患等、種々の免疫異常に起因する疾患の治療剤として有用なものである。胸腺で産生されるサイムリンは、9個のアミノ酸で構成されるペプチドが、亜鉛とコンプレックスを形成してなるもので、低下した免疫機能を回復させる作用を示すことが知られており、免疫不全や自己免疫性疾患に有効な薬物となる可能性が示唆されている。

しかしながら、サイムリンを臨床の場に応用するには種々の問題がある。そこで本発明者等は、サイムリンの効果発現機序に着目し、種々の新規化合物を合成してその効果を鋭意研究した結果、後述の薬理試験の項で示す様に、側鎖に硫黄原子を含むラクトンまたはラクタム化合物が優れたサイムリン様活性を示し、免疫不全や自己免疫疾患等、種々の免疫異常に起因する疾患の治療剤として有用であることを見出した。

免疫異常に起因する疾患には種々のものがあり、例えば慢性関節リウマチ、慢性肝炎、貧血、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症、低γグロブリン血症等が挙げられ、本発明化合物〔I〕はそれらの種々の疾患に対して有用であることが期待される。

本発明化合物〔I〕はサイムリンと同様、亜鉛とコンプレックスを形成して効果発現すると考えられるが、実際に臨床で用いる際は、生体内に存在する微量の亜鉛を利用し、コンプレックスを形成させることも可能であり、また塩化亜鉛等の亜鉛塩を併用投与してもよい。

本発明化合物〔I〕は経口または非経口投与することができる。投与剤型としては錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、注射剤等が挙げられ、通常の製剤方法として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、必要に応じて、乳糖、デンプン、

- 1 1 -

結晶セルロース、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤を用いて製剤化することができる。投与量は症状、剤型等により適宜選択されるが、通常1日1mg～1000mg、好ましくは1mg～200mgを1回または数回にわけ投与すればよい。

[実施例]

参考例 1

5-ベンジルチオ-4-ヒドロキシ-5-メチル-2-メチレンヘキサン酸
メチルエステル

塩化第一クロム (5.00g) の THF (50ml) 懸濁液に窒素雰囲気下氷冷撹拌しながら、2-ベンジルチオ-2-メチルプロピオンアルデヒド (3.00g) および2-ブロモメチルアクリル酸 メチルエステル (1.86ml) のテトラヒドロフラン (THF、50ml) 溶液を滴下する。滴下終了後氷冷下で30分、さらに室温で4時間撹拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100ml) を加えエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物3.60g (79%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 3440, 1718, 1628, 1437,
1200, 1144, 709

参考例 2

N-[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピリデン] ベンジルアミン

2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピオンアルデヒド (6.00g) のベンゼン (60ml) 溶液にモレキュラーシーブ (4A, 5g) およ

- 12 -

びベンジルアミン (3.15 g) を加え室温で攪拌する。反応液を室温でさらに5時間攪拌した後ろ過する。ろ液を減圧濃縮し標記化合物8.38 g (定量的)を得る。

IR (film, cm^{-1}) 2960, 2924, 2836, 1653,
1611, 1513, 1453, 1301, 1249, 1175,
1034, 733, 699

原料を替え、参考例2と同様に操作して以下の化合物を得る。

- N-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピリデン) ベンジルアミン

IR (film, cm^{-1}) 1654, 1602, 1494, 1452,
1363, 1028, 697

- N-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピリデン) -4-メトキシカルボニルベンジルアミン

IR (film, cm^{-1}) 2964, 1721, 1655, 1435,
1279, 1107, 756, 708

- ベンジルチオアセトアルデヒド オキシム O-ベンジリエーテル

IR (film, cm^{-1}) 3029, 2920, 1495, 1453,
1415, 1366, 1311, 1209, 1070, 1013,
916, 736, 698

- ベンジルチオアセトアルデヒド オキシム O-メチリエーテル

IR (film, cm^{-1}) 3028, 2937, 2817, 1494,
1453, 1414, 1088, 1071, 1030, 915,
770, 700

- N-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピリデン) エトキシカルボニルメチルアミン

IR (film, cm^{-1}) 2974, 1745, 1659, 1495,
1454, 1367, 1338, 1189, 1127, 1061,
1030, 713

- 13 -

- N - (2 - ベンジルチオ - 2 - メチルプロピリデン) - 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ペンチルアミン

IR (film, cm^{-1}) 3357, 2970, 2930, 2859,
1713, 1657, 1514, 1454, 1365, 1249,
1172, 712

実施例 1

4 - (1 - ベンジルチオ - 1 - メチルエチル) - 2 - メチレン - 4 - ブタノリド (化合物 1 - 1)

2 - ベンジルチオ - 2 - メチルプロピオンアルデヒド (3.26 g) の THF (80 ml) 溶液に亜鉛末 (塩酸にて活性化したもの、2.56 g) および少量のヨードを加え、この混液に 2 - ブロモメチルアクリル酸 メチルエステル (3.00 g) の THF (20 ml) 溶液を滴下する。超音波を当てつつ反応液を 3 時間攪拌後、セライトでろ過する。ろ液にエーテルを加え、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 4.31 g (97%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 1761, 1454, 1333, 1280,
1256, 1122, 998, 985, 711

原料を替え、実施例 1 と同様にして下記化合物を得る。

- 4 - (4 - メトキシベンジルチオメチル) - 2 - メチレン - 4 - ブタノリド (化合物 1 - 2)

IR (film, cm^{-1}) 3000, 2928, 2836, 1766,
1610, 1514, 1464, 1440, 1301, 1242,
1120, 1031, 834, 812

- 4 - (1 - トリチルチオ - 1 - メチルエチル) - 2 - メチレン - 4 - ブタノリド (化合物 1 - 3)

- 14 -

IR (film, cm^{-1}) 3057, 3019, 1766, 1444,
1280, 1120, 755, 701

- 4-ベンジルチオメチル-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-4)

IR (film, cm^{-1}) 3028, 2920, 1770, 1664,
1601, 1494, 1454, 1337, 1121, 1014,
703

- 4-tert-ブチルチオメチル-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-5)

IR (film, cm^{-1}) 2961, 1763, 1365, 1278,
1159, 1120, 1010

- 4-(1-tert-ブチルカルボニルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物1-6)

IR (film, cm^{-1}) 2971, 1771, 1724, 1676,
1123, 936, 810

- 4-(2-ベンジルチオエチル)-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-7)

- 4-(3-ベンジルチオプロピル)-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-8)

- 4-(4-ベンジルチオブチル)-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-9)

- 4-(1-メチル-2-ベンジルチオエチル)-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物1-10)

- 4-(1-エチル-1-ベンジルチオプロピル)-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物1-11)

- 4-メチルチオメチル-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物1-12)

- 15 -

- ・ 4-アリルチオメチル-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物 1-13)
- ・ 4-(4-メチルベンジルチオメチル)-2-メチレン-4-ブタノリド
(化合物 1-14)

実施例 2

4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-3-メトキシカルボニル-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物 2-1)

窒素雰囲気下、亜鉛末 (塩酸にて活性化したもの、0.67 g) の THF (15 ml) 懸濁液に、還流撹拌しながら、2-ベンジルチオ-2-メチルプロピオンアルデヒド (1.00 g) の THF (5 ml) 溶液を、次いで 2-ブロモメチルフマル酸 ジメチルエステル (1.28 g) の THF (5 ml) 溶液を滴下する。反応液をさらに 1.5 時間還流撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。この混液を冷却後、セライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出する。有機層を 1 N 塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.63 g (38%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 2970, 1769, 1731, 1668
1496, 1437, 1386, 1340, 1230, 1144,
1094, 1026, 1002

実施例 3

4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-エチリデン-4-ブタノリド (化合物 3-1)

および

4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-3-メチル-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物 3-2)

- 16 -

窒素雰囲気下、亜鉛末（塩酸にて活性化したもの、0.77 g）のTHF（20 ml）懸濁液に、超音波を当てながら30℃付近で攪拌しつつ、2-ベンジルチオ-2-メチルプロピオンアルデヒド（2.00 g）のTHF（10 ml）溶液を、次いで2-ブロモメチルクロトン酸 メチルエステル（2.19 g）のTHF（10 ml）溶液を滴下する。反応液をさらに室温で一夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。この混液をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出する。有機層を1 N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで分離、精製し、標記化合物を得る。

実施例 4

4-アセチルチオメチル-2-イソプロピリデン-4-ブタノリド

（化合物 4-1）

1) 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシメチル-4-ブタノリド（0.45 g）の塩化メチレン（8 ml）溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン（1.43 g）の塩化メチレン（1 ml）溶液を、次いでメタンスルホニルクロリド（1.01 g）の塩化メチレン（1 ml）溶液を加え、氷冷下さらに2時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、水、次いで飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、下記化合物0.36 g（60%）を得る。

2-イソプロピリデン-4-メタンスルホニルオキシメチル-4-ブタノリド

mp 50.9-54.8℃（酢酸エチル - n-ヘキサン）

IR (KBr, cm^{-1}) 1740, 1665, 1349, 1173,

983, 956, 938, 822

2) 上記で得られた2-イソプロピリデン-4-メタンスルホニルオキシメチ

- 17 -

ルー４－ブタノリド (57 mg) およびチオ酢酸 (39 mg) の無水DMF (2 ml) 溶液に、氷冷攪拌下カリウムtert-ブトキシド (29 mg) を加え室温で一夜攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、次いで飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物4-1) 25 mg (48%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 1747, 1694, 1667, 1268,
1189, 1134, 1025

実施例5

N-ベンジル-4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-1)

亜鉛末 (塩酸で活性化したもの、4.75 g) のTHF (75 ml) 懸濁液にN-[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピリデン] ベンジルアミン (7.60 g) および少量のヨードを加え60℃に保つ。次いで、この反応液に2-ブロモメチルアクリル酸 メチルエステル (4.77 g) のTHF (25 ml) 溶液を滴下する。滴下終了後15分間灌流、攪拌を続けた後室温まで冷却する。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる結晶をろ取し、標記化合物6.92 g (75%) を得る。

mp 87.4-88.5℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 2968, 2932, 1690, 1663,
1610, 1511, 1407, 1292, 1244, 1178,
1147, 1023, 913

原料を替え、実施例5と同様にして下記化合物を得る。

- 18 -

- N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-2)
IR (film, cm^{-1}) 3028, 2969, 2927, 1692, 1663, 1494, 1413, 1288, 1121, 921, 810, 703
- N-ベンジル-4-ベンジルチオメチル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-3)
IR (film, cm^{-1}) 3028, 2917, 1689, 1660, 1494, 1417, 1294, 1242, 703
- N-ベンジル-4-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-4)
IR (film, cm^{-1}) 3018, 2932, 1680, 1660, 1442, 1426, 1367, 1316, 1288, 1221, 1213
- 4-ベンジルチオメチル-N-イソプロピル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-5)
IR (film, cm^{-1}) 2971, 2930, 1684, 1660, 1494, 1454, 1413, 1363, 1297, 1216, 920, 703
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-エトキシカルボニルメチル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-6)
IR (film, cm^{-1}) 2977, 1745, 1698, 1664, 1495, 1425, 1290, 1199, 1026, 924, 810, 714
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-7)

- 19 -

IR (film, cm^{-1}) 3337, 2973, 2931, 2863,
1681, 1518, 1454, 1365, 1250, 1173,
919, 712

- N-(4-メトキシカルボニルベンジル)-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-8)

mp 97.0-102.1°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2959, 1714, 1684, 1656,
1281, 1111, 716

- N-ベンジルオキシ-4-ベンジルチオメチル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-9)

mp 74.1-74.9°C (イソプロピルエーテル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3030, 1701, 1658, 1492,
1454, 1397, 1290, 1020, 913, 762,
702

- 4-ベンジルチオメチル-N-メトキシ-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-10)

IR (film, cm^{-1}) 2936, 1715, 1661, 1602,
1494, 1428, 1288, 1034, 947, 798,
770, 704

- N-ベンジル-4-(3-ベンジルチオプロピル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-11)

- N-ベンジル-4-(4-ベンジルチオブチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-12)

- N-ベンジル-4-(2-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-13)

- N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-エチルプロピル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-14)

- 20 -

- N-ベンジル-4-(1-メチルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-15)
- 4-(1-アリルチオ-1-メチルエチル)-N-ベンジル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-16)
- N-ベンジル-4-[1-(4-メチルベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-17)
- N-(5-ベンジルアミノペンチル)-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-18)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(5-ジメチルアミノペンチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-19)
- N-(5-アミノペンチル)-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-20)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-メチルベンジル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-21)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-22)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-クロロベンジル)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-23)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-メチルベンジロキシ)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-24)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-メトキシベンジロキシ)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-25)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-N-(4-クロロベンジロキシ)-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物5-26)
- N-ベンジル-2-メチレン-(1-トリチルチオ-1-メチルエチル)-4-ブタンラクタム (化合物5-27)

- 21 -

実施例 6

N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-3-メトキシカルボニル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物 6-1)

窒素雰囲気下、亜鉛末 (塩酸にて活性化したもの、0.68 g) の THF (15 ml) 懸濁液に、還流撹拌しながら、N-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピリデン) ベンジルアミン (1.42 g) の THF (15 ml) 溶液を、次いで 2-ブロモメチルフマル酸 ジメチルエステル (1.28 g) の THF (10 ml) 溶液を滴下する。反応液をさらに 1.5 時間還流撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。この混液を冷却後、セライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出する。有機層を 1 N 塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

実施例 7

N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-3-メチル-2-メチレン-4-ブタンラクタム (化合物 7-1)

および

N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-エチリデン-4-ブタンラクタム (化合物 7-2)

窒素雰囲気下、亜鉛末 (塩酸にて活性化したもの、0.53 g) の THF (20 ml) 懸濁液に、超音波を当てながら 30℃ 付近で撹拌しつつ、2-ブロモメチルクロトン酸 メチルエステル (1.50 g) の THF (10 ml) 溶液を、次いで N-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピリデン) ベンジルアミン (2.00 g) の THF (10 ml) 溶液を滴下する。反応液をさらに室温で一夜撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。この混液をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出する。有機層を 1 N 塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲ

- 22 -

ルカラムクロマトで分離、精製し、標記化合物 7-1 を 1.03 g (40%)、
標記化合物 7-2 を 0.48 g (19%) 得る。

(化合物 7-1)

IR (film, cm^{-1}) 3029, 2967, 1692, 1660,
1454, 1418, 1306, 1191, 1123, 927,
810, 704

(化合物 7-2)

IR (film, cm^{-1}) 3028, 2969, 1673, 1454,
1410, 1250, 1121, 958, 744, 704

実施例 8

2, 4-ビス (4-メトキシベンジルチオメチル) -4-ブタノリド

4-メトキシベンジルメルカプタン (0.47 ml) の THF (6 ml) 溶液
に、窒素雰囲気下 -78℃ 付近で攪拌しながら、1.6 N の n-ブチルリチウム
/ n-ヘキサン (0.18 ml)、次いで 4-(4-メトキシベンジルチオメチル)
-2-メチレン-4-ブタノリド (化合物 1-2, 0.76 g) の THF (4 ml)
溶液を滴下し、滴下終了後 -78℃ でさらに 15 分間攪拌する。反応液
に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで戻した後、1 N 塩酸を加え酸性と
し酢酸エチルで抽出する。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後減圧濃縮し標記化合物を粗製油状物として得る (シス体および
トランス体の生成比は 2.2 : 1.0)。

シス体 (化合物 8-1)

mp 77.5 - 79.2℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 2912, 1763, 1609, 1514,
1458, 1445, 1306, 1242, 1177, 1025,
994, 835, 824

- 23 -

トランス体 (化合物 8-2)

mp 67.1-67.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 2936, 2908, 1762, 1609,
1514, 1457, 1445, 1305, 1242, 1176,
1026, 836, 824

原料を替え、実施例 8 と同様にして下記化合物を得る。

- ・ 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタノリド

シス体 (化合物 8-3)

IR (film, cm^{-1}) 1768, 1601, 1495, 1452,
1169, 969, 733, 703

トランス体 (化合物 8-4)

IR (film, cm^{-1}) 1765, 1601, 1495, 1452,
1186, 1158, 997, 733, 703

- ・ 4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-4-ブタノリド

シス体 (化合物 8-5)

IR (film, cm^{-1}) 1770, 1610, 1512, 1464,
1301, 1246, 1174, 1032, 834

トランス体 (化合物 8-6)

IR (film, cm^{-1}) 1758, 1609, 1515, 1252,
1235, 1167, 1031, 846

- ・ シス-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル)-4-ブタノリド
(化合物 8-7)

IR (film, cm^{-1}) 3027, 2919, 1770, 1601,
1494, 1453, 1346, 1169, 1011, 917,
770, 703

- 24 -

- ・ シス-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-3-メトキシカルボニル-4-ブタノリド (化合物8-8)
mp 84.8-86.1°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)
IR (KBr, cm^{-1}) 2969, 2931, 1767, 1721,
1602, 1494, 1454, 1439, 1326, 1261,
1186, 1167, 998, 698
- ・ シス-4-(1-トリチルチオ-1-メチルエチル)-2-トリチルチオメチル-4-ブタノリド (化合物8-9)
IR (film, cm^{-1}) 3055, 1775, 1594, 1490,
1444, 1166, 742, 700
- ・ 2,4-ビス(tert-ブチルチオメチル)-4-ブタノリド (化合物8-10)
IR (film, cm^{-1}) 2961, 1775, 1460, 1365,
1198, 1161, 1008
- ・ 2-tert-ブチルカルボニルチオメチル-4-(1-tert-ブチルカルボニルチオ-1-メチルエチル)-4-ブタノリド (化合物8-11)
IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3019, 2972, 1771, 1723,
1676, 1477, 1367, 938
- ・ 4-(2-ベンジルチオエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタノリド (化合物8-12)
- ・ 4-(3-ベンジルチオプロピル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタノリド (化合物8-13)
- ・ 4-(4-ベンジルチオブチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタノリド (化合物8-14)
- ・ 4-(2-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタノリド (化合物8-15)

- 25 -

- ・ 4 - (1 - ベンジルチオ - 1 - エチルプロピル) - 2 - ベンジルチオメチル - 4 - ブタノリド (化合物 8 - 16)
- ・ 4 - (1 - ベンジルチオ - 1 - メチルエチル) - 2 - (1 - ベンジルチオエチル) - 4 - ブタノリド (化合物 8 - 17)
- ・ 4 - (1 - ベンジルチオ - 1 - メチルエチル) - 2 - ベンジルチオメチル - 3 - メチル - 4 - ブタノリド (化合物 8 - 18)
- ・ 2, 4 - ビス (4 - メチルベンジルチオメチル) - 4 - ブタノリド (化合物 8 - 19)

実施例 9

2, 4 - ビス (メルカプトメチル) - 4 - ブタノリド

1) 2, 4 - ビス (4 - メトキシベンジルチオメチル) - 4 - ブタノリド (シス、トランス混合物、2.40 g) をメタノール (30 ml) および THF (10 ml) の混液に溶解し、この溶液に氷冷下アンモニアガスを 30 分間通じる。反応液を一夜室温で攪拌後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、下記化合物 2.36 g (94%) を得る。

4 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシベンジルチオ) - 2 - (4 - メトキシベンジルチオメチル) ペンタンアミド

IR (film, cm^{-1}) 3340, 3192, 2912, 1664,
1610, 1511, 1439, 1301, 1245, 1176,
1032, 832, 735

2) 上記のアミド (2.36 g) の THF (8 ml) 溶液を液体アンモニア (50 ml) に加え、窒素雰囲気下攪拌しながら金属ナトリウム (0.75 g) を少量づつ加える。反応終了後塩化アンモニウムを加えた後、アンモニアを留去する。残渣に THF (10 ml) と 2N 塩酸 (10 ml) を加え一夜室温で攪拌する。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、次いで飽和食塩

- 26 -

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物のシス体 0.16 g (17%)、トランス体 0.16 g (17%) および混合物 0.19 g (20%) を得る。

シス体 (化合物 9-1)

IR (film, cm^{-1}) 2936, 2564, 1770, 1449,
1416, 1349, 1296, 1168, 1008, 953,
897, 728

トランス体 (化合物 9-2)

IR (film, cm^{-1}) 2936, 2560, 1763, 1417,
1350, 1289, 1167, 1034, 987, 959

原料を替え、実施例 9-1) と同様に操作して下記化合物を得、

5-ベンジルチオ-2-ベンジルチオメチル-4-ヒドロキシ-5-メチルヘキサナムド

IR (film, cm^{-1}) 3336, 3192, 1666, 1602,
1496, 1453, 1299, 1070, 702

次いで、実施例 9-2) と同様に操作して下記化合物を得る。

4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタノリド

シス体 (化合物 9-3)

IR (film, cm^{-1}) 2564, 1767, 1462, 1347,
1193, 1168, 1003, 974

トランス体 (化合物 9-4)

IR (film, cm^{-1}) 2560, 1767, 1459, 1344,
1165, 1049, 1003

原料を替え、実施例 9-1) および 9-2) と同様に操作して下記化合物を得る。

- 27 -

- 4 - (2 -メルカプトエチル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタノリド
(化合物 9 - 5)
- 4 - (3 -メルカプトプロピル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタノリド
(化合物 9 - 6)
- 4 - (3 -メルカプトブチル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタノリド
(化合物 9 - 7)
- 4 - (2 -メルカプト - 1 -メチルエチル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -
ブタノリド (化合物 9 - 8)
- 4 - (1 -メルカプト - 1 -エチルプロピル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -
ブタノリド (化合物 9 - 9)
- 4 - (1 -メルカプト - 1 -メチルエチル) - 2 - (1 -メルカプトエチル
- 4 -ブタノリド (化合物 9 - 10)
- 4 - (1 -メルカプト - 1 -メチルエチル) - 3 -メチル - 2 -メルカプト
メチル - 4 -ブタノリド (化合物 9 - 11)

実施例 10

4 - (1 -ベンジルチオ - 1 -メチルエチル) - 2 -ベンジルチオメチル - 4
-ブタノリド

ベンジルメルカプタン (0.40 ml) の THF (5 ml) 溶液に、窒素雰囲気下氷冷攪拌しながら、1.6 N の n -ブチルリチウム / n -ヘキサン溶液 (0.10 ml) を加え、5 分後 5 -ベンジルチオ - 4 -ヒドロキシ - 5 -メチル - 2 -メチレンヘキサン酸 メチルエステル (1.00 g) の THF (5 ml) 溶液を加える。反応液をさらに 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 ml) を加え、エーテルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製して標記化合物のシス体 0.83 g (63%)、トランス体 0.41 g (31%) を得る。

- 28 -

シス体およびトランス体の物性は実施例8で得られた化合物8-3および化合物8-4の物性と同じであった。

実施例 11

シス-4-(1-アセチルチオ-1-メチルエチル)-2-アセチルチオメチル-4-ブタノリド (化合物11-1)

シス-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタノリド (化合物9-3、0.102 g) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に窒素雰囲気下氷冷撹拌しながら、トリエチルアミン (0.20 ml) および塩化アセチル (0.10 ml) を加え30分間撹拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) に入れエーテルで抽出する。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物0.133 g (93%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 1774, 1688, 1354, 1172,
1133, 1111, 999, 972, 952, 625

原料を替え、実施例11と同様に操作して以下の化合物を得る。

- シス-4-(1-ベンゾイルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンゾイルチオメチル-4-ブタノリド (化合物11-2)

IR (film, cm^{-1}) 2974, 1776, 1660, 1206,
1175, 911, 689

- 2, 4-ビス (4-メチルベンゾイルチオメチル) -4-ブタノリド
(化合物11-3)
- 2, 4-ビス (4-メトキシベンゾイルチオメチル) -4-ブタノリド
(化合物11-4)

- 29 -

実施例 12

4-(1-アリルチオ-1-メチルエチル)-2-アリルチオメチル-4-ブタノリド

4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタノリド (0.24 g) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、窒素雰囲気下アリルブロミド (1.0 ml) 及び N, N-(ジイソプロピル) エチルアミン (1.0 ml) を加え、一夜室温で攪拌する。反応液をエーテル (50 ml) で希釈し、2 N 塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製し、標記化合物のシス体 (化合物 12-1) 0.142 g (43%) 及びトランス体 (化合物 12-2) 0.170 g (51%) を得る。

シス体 (化合物 12-1)

IR (film, cm^{-1}) 1771, 1635, 1170, 992,
972, 920

トランス体 (化合物 12-2)

IR (film, cm^{-1}) 1771, 1635, 1159, 990,
920

原料を替え、実施例 12 と同様に操作して以下の化合物を得る。

- ・ シス-4-(1-メチルチオ-1-メチルエチル)-2-メチルチオメチル-4-ブタノリド (化合物 12-3)

IR (film, cm^{-1}) 2972, 2921, 1770, 1428,
1345, 1292, 1172, 1057, 999, 971

実施例 13

4-[1-メチル-1-(2-テトラヒドロピラニルチオメチル)エチル]-
2-(2-テトラヒドロピラニルチオメチル)-4-ブタノリド
(化合物 13-1)

- 30 -

4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンノリド(103mg)の無水エーテル(2ml)溶液に、窒素雰囲気下ジヒドロピラン(110mg)の無水エーテル(2ml)溶液を、次いで三弗化ホウ素ジエチルエーテル錯体(15mg)の無水エーテル(1ml)溶液を加え、室温でさらに一夜攪拌する。反応液をベンゼン、酢酸エチル混液で希釈し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物152mg(81%)を得る。

IR (film, cm^{-1}) 2938, 2860, 1770, 1188,
1170, 1036, 1006

実施例14

N-ベンジル-4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-4-ブタンラクタム

4-メトキシベンジルメルカプタン(2.98ml)のTHF(30ml)溶液に、窒素雰囲気下氷冷攪拌しながら、1.6Nのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン(5.73ml)を加え、10分間攪拌する。次いで、N-ベンジル-4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-メチレン-4-ブタンラクタム(化合物5-1、7.00g)のTHF(20ml)溶液を滴下し、氷冷下さらに30分間攪拌する。反応液に塩化アンモニウムを加えた後減圧濃縮する。濃縮残渣に水および酢酸エチルを加え有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物をシス体およびトランス体の混合物として9.66g(98.3%、シス体-トランス体生成比=5.7:1)を得る。この混合物よりシス体を結晶として単離。

シス体(化合物14-1)

mp 92.8-94.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

- 31 -

IR (KBr, cm^{-1}) 2964, 2928, 1677, 1609,
1510, 1406, 1300, 1239, 1174, 1029,
837, 732

原料を替え、実施例14と同様に操作して以下の化合物を得る。

- シス-N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-2)
mp 108.2-109.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)
IR (KBr, cm^{-1}) 3030, 1683, 1494, 1400,
1248, 1152, 952, 774, 747, 711
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-エトキシカルボニルメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-3)
IR (film, cm^{-1}) 2976, 2932, 1742, 1694,
1602, 1494, 1454, 1392, 1374, 1202,
1028, 960, 770, 709
- シス-N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-3-メチル-4-ブタンラクタム (化合物14-4)
IR (film, cm^{-1}) 3028, 2965, 2923, 1682,
1602, 1494, 1454, 1417, 1240, 1070,
1029, 702
- シス-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブタンラクタム (化合物14-5)
IR (film, cm^{-1}) 3340, 2973, 2930, 2862,
1681, 1514, 1454, 1365, 1250, 1171,
868, 770, 711
- シス-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-メトキシカルボニルベンジル)-4-ブタンラクタム

- 32 -

(化合物14-6)

IR (film, cm^{-1}) 3436, 2971, 1719, 1687,
1279, 753, 705

- ・ シス-N-ベンジルオキシ-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物14-7)

mp 57. 2-58. 1°C (イソプロピルエーテル-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3031, 2920, 1702, 1494,
1453, 1364, 1230, 1026, 978, 754,
700

- ・ シス-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -N-メトキシ-4-ブタンラクタム (化合物14-8)

IR (film, cm^{-1}) 3027, 2935, 1714, 1601,
1494, 1453, 1353, 1240, 1038, 984,
770, 704

- ・ トランス-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -N-メトキシ-4-ブタンラクタム (化合物14-9)

IR (film, cm^{-1}) 3027, 2918, 1714, 1601,
1494, 1453, 1353, 1241, 1047, 979,
770, 703

- ・ N-ベンジル-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物14-10)

IR (film, cm^{-1}) 3027, 2917, 1688, 1602,
1494, 1453, 1418, 1362, 1245, 702

- ・ シス-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -N-イソプロピル-4-ブタンラクタム (化合物14-11)

IR (film, cm^{-1}) 2970, 2920, 1681, 1494,
1453, 1418, 1355, 1071, 769, 703

- 33 -

- ・ トランス-2, 4-ビス (ベンジルチオメチル) -N-イソプロピル-4-ブタンラクタム (化合物14-12)
IR (film, cm^{-1}) 2969, 2929, 1682, 1494, 1453, 1417, 1365, 1269, 1225, 1129, 1071, 769, 703
- ・ シス-N-ベンジル-4-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-13)
mp 59.1-60.2°C (イソプロピルエーテル-酢酸エチル)
IR (KBr, cm^{-1}) 1679, 1494, 1433, 1270, 1196, 1120, 1070, 1024, 938, 768, 720, 698
- ・ トランス-N-ベンジル-4-(2-ベンジルチオ-2-メチルプロピル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-14)
mp 108.5-109.2°C (イソプロピルエーテル-酢酸エチル)
IR (KBr, cm^{-1}) 2968, 1679, 1495, 1453, 1364, 1257, 1167, 1072, 1028, 940, 755, 699, 670
- ・ N-ベンジル-4-(3-ベンジルチオプロピル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-15)
- ・ N-ベンジル-4-(4-ベンジルチオブチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-16)
- ・ N-ベンジル-4-(2-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-17)
- ・ N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-エチルプロピル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物14-18)
- ・ N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-3-メトキシカルボニル-4-ブタンラクタム

- 34 -

(化合物 14-19)

- N-ベンジル-2-ベンジルチオメチル-4-(1-メチルチオ-1-メチルエチル)-4-ブタンラクタム (化合物 14-20)
- N-ベンジル-4-(1-アリルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム (化合物 14-21)
- N-ベンジル-2-ベンジルチオメチル-4-[1-(4-メチルベンジルチオ)-1-メチルエチル]-4-ブタンラクタム (化合物 14-22)
- N-ベンジル-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-(1-ベンジルチオエチル)-4-ブタンラクタム (化合物 14-23)
- N-(5-ベンジルアミノペンチル)-4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-4-ブタンラクタム

(化合物 14-24)

- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(5-ジメチルアミノペンチル)-4-ブタンラクタム

(化合物 14-25)

- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-メチルベンジル)-4-ブタンラクタム (化合物 14-26)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-メトキシベンジル)-4-ブタンラクタム (化合物 14-27)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-クロロベンジル)-4-ブタンラクタム (化合物 14-28)
- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ブタンラクタム

(化合物 14-29)

- 4-(1-ベンジルチオ-1-メチルエチル)-2-ベンジルチオメチル-N-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-ブタンラクタム

(化合物 14-30)

- 35 -

- ・ 4 - (1 - ベンジルチオ - 1 - メチルエチル) - 2 - ベンジルチオメチル - N - (4 - クロロベンジルオキシ) - 4 - ブタンラクタム
(化合物 14 - 31)
- ・ N - ベンジル - 2 - ベンジルチオメチル - 4 - (1 - トリチルチオ - 1 - メチルプロピル) - 4 - ブタンラクタム (化合物 14 - 32)

実施例 15

シス - N - ベンジル - 4 - (1 - メルカプト - 1 - メチルエチル) - 2 - メルカプトメチル - 4 - ブタンラクタム (化合物 15 - 1)

シス - N - ベンジル - 4 - [1 - (4 - メトキシベンジルチオ) - 1 - メチルエチル] - 2 - (4 - メトキシベンジルチオメチル) - 4 - ブタンラクタム (化合物 14 - 1、500 mg) のトリフルオロ酢酸 (4 ml) 溶液にチオアニソール (0.66 ml) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.50 ml) を加え室温で2時間攪拌する。反応液を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混液に入れ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をエタノール (3 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (20 mg) を加え室温で30分間攪拌する。反応液に1 N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物 50 mg (18%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 2968, 2928, 2868, 2550,
1679, 1497, 1408, 1251, 1166, 733,
700

原料を替え、実施例 15 と同様に操作して以下の化合物を得る。

- ・ N - ベンジル - 2, 4 - ビス (メルカプトメチル) - 4 - ブタンラクタム
(化合物 15 - 2)

- 36 -

IR (film, cm^{-1}) 2930, 2555, 1682, 1495,
1427, 1360, 1305, 1081, 737, 703

- ・ シス-N-(4-カルボキシベンジル)-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム
(化合物15-3)

IR (film, cm^{-1}) 2971, 2620, 2570, 2503,
1682, 1613, 1410, 1257, 1177, 1021,
752

実施例 16

シス-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム (化合物16-1)

シス-N-ベンジル-4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-4-ブタンラクタム (化合物14-1、0.40 g) の THF (8 ml) 溶液を液体アンモニア (60 ml) に溶解し窒素雰囲気下金属ナトリウム (0.12 g) を少量づつ加える。反応液に塩化アンモニウムを加えた後アンモニアを留去し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出する結晶をろ取り標記化合物70 mg (46%) を得る。

mp 158.8-160.6°C (酢酸エチル-メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3188, 3076, 2968, 2864,
1691, 1390, 1375, 1298, 1257, 1143,
791

- ・ トランス-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム (化合物16-2)
N-ベンジル-4-[1-(4-メトキシベンジルチオ)-1-メチルエチル]-2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-4-ブタンラクタムのト

- 37 -

ランス体（シス体約20%混入）を用い、上記と同様に操作して標記化合物を得る。

mp 105.8-107.7°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3192, 3080, 2964, 2928,
1683, 1453, 1389, 1296, 1262, 802

原料を替え、実施例16と同様に操作して以下の化合物を得る。

- ・ シス-N-カルボキシメチル-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム (化合物16-3)

mp 104.7-105.5°C (イソプロピルエーテル-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 1750, 1649, 1430, 1370,
1352, 1295, 1266, 1199, 1126, 1074,
932, 852

- ・ シス-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-3-メチル-4-ブタンラクタム (化合物16-4)

mp 116.4-118.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3202, 3093, 2963, 2559,
1694, 1461, 1387, 1330, 1251, 1144,
1003, 792

- ・ シス-N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム (化合物16-5)

IR (film, cm^{-1}) 3341, 2974, 2932, 2864,
2546, 1682, 1520, 1455, 1418, 1366,
1251, 1172, 868, 736

- ・ シス-2,4-ビス(メルカプトメチル)-4-ブタンラクタム (化合物16-6)

- 38 -

IR (film, cm^{-1}) 3228, 2926, 2551, 1682,
1426, 1382, 1345, 1301, 1265, 1078,
913, 730

- 2, 4-ビス (メルカプトメチル) -4-ブタンラクタム
(化合物16-7)

IR (film, cm^{-1}) 2926, 2552, 1682, 1454,
1428, 1383, 1344, 1269, 1071, 702

- シス-2, 4-ビス (メルカプトメチル) -N-イソプロピル-4-ブタン
ラクタム (化合物16-8)

IR (film, cm^{-1}) 3469, 2970, 2932, 2545,
1674, 1422, 1364, 1271, 1217, 1130

- トランス-2, 4-ビス (メルカプトメチル) -N-イソプロピル-4-ブ
タンラクタム (化合物16-9)

IR (film, cm^{-1}) 3480, 2970, 2933, 2545,
1682, 1424, 1366, 1275, 1224, 1130,
1069, 714

- シス-4- (2-メルカプト-2-メチルプロピル) -2-メルカプトメチ
ル-4-ブタンラクタム (化合物16-10)

mp 107.9-111.7°C (イソプロピルエーテル-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3188, 3081, 2972, 2516,
1693, 1456, 1384, 1365, 1296, 1248,
1121, 804, 702

- 4- (3-メルカプトプロピル) -2-メルカプトメチル-4-ブタンラク
タム (化合物16-11)

- 4- (4-メルカプトブチル) -2-メルカプトメチル-4-ブタンラク
タム (化合物16-12)

- 39 -

- ・ 4 - (2 -メルカプト - 1 -メチルエチル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタンラクタム (化合物 16 - 13)
- ・ 4 - (1 -メルカプト - 1 -エチルプロピル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタンラクタム (化合物 16 - 14)
- ・ N - (5 -ジメチルアミノペンチル) - (1 -メルカプト - 1 -メチルエチル) - 2 -メルカプトメチル - 4 -ブタンラクタム (化合物 16 - 15)

実施例 17

シス - 4 - (1 -ベンジルチオ - 1 -メチルエチル) - 2 -ベンジルチオメチル - N - カルボキシメチル - 4 -ブタンラクタム (化合物 17 - 1)

4 - (1 -ベンジルチオ - 1 -メチルエチル) - 2 -ベンジルチオメチル - N - エトキシカルボニルメチル - 4 -ブタンラクタム (化合物 14 - 3、1.50 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、2N - KOH (6.4 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応液に希塩酸を加えて酸性とし、減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 0.94 g (67%) を得る。

mp 116.6 - 117.7°C (イソプロピルエーテル - 酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3023, 2966, 1693, 1495,
1455, 1385, 1298, 1247, 1168, 1069,
916, 769, 699

原料を替え、実施例 17 と同様に操作して以下の化合物を得る。

- ・ シス - 4 - (1 -ベンジルチオ - 1 -メチルエチル) - 2 -ベンジルチオメチル - N - (4 -カルボキシベンジル) - 4 -ブタンラクタム
(化合物 17 - 2)

mp 177.6 - 179.2°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3029, 2971, 2886, 1703,
1639, 1418, 1406, 1265, 748, 704

- 40 -

実施例 18

シス-N-(5-アミノペンチル)-4-(1-メルカプト-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム 塩酸塩
(化合物 18-1)

シス-N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-(1-メルカプトメチル-1-メチルエチル)-2-メルカプトメチル-4-ブタンラクタム (化合物 16-5、0.40 g) の THF (4 ml) 溶液に、6.5 N 塩化水素/ジオキサン (0.95 ml) を加え、室温で一夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.12 g (40%) を得る。

IR (film, cm^{-1}) 3428, 2968, 2538, 1664,
1459, 1391, 1248, 1121, 754, 664

実施例 19

N-ベンジル-2,4-ビス(メチルチオメチル)-4-ブタンラクタム
(化合物 19-1)

N-ベンジル-2,4-ビス(メルカプトメチル)-4-ブタンラクタム (化合物 15-2、0.53 g)、炭酸カリウム (0.32 g) およびヨウ化メチル (0.21 ml) をエタノール (5 ml) に入れ、室温で4時間攪拌する。反応液にエーテル (100 ml) を加え、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

原料を替え、実施例 19 と同様に操作して以下の化合物を得る。

- N-ベンジル-2,4-ビス(アリルチオメチル)-4-ブタンラクタム
(化合物 19-2)

実施例 20

- 41 -

N-ベンジル-2, 4-ビス (アセチルチオメチル) -4-ブタンラクタム
(化合物20-1)

N-ベンジル-2, 4-ビス (メルカプトメチル) -4-ブタンラクタム (化合物15-2、0.27g) およびトリエチルアミン (0.40ml) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、窒素雰囲気下氷冷撹拌しながら塩化アセチル (0.20ml) を加え、さらに30分間撹拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) に入れ、エーテルで抽出する。有機層を飽和塩化アンモニウム溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。原料を替え、実施例20と同様に操作して以下の化合物を得る。

- ・ N-ベンジル-2, 4-ビス (ベンゾイルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物20-2)
- ・ N-ベンジル-2, 4-ビス (4-メチルベンゾイルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物20-3)
- ・ N-ベンジル-2, 4-ビス (4-メトキシベンゾイルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物20-4)

実施例21

N-ベンジル-2, 4-ビス (2-テトラヒドロピラニルチオメチル) -4-ブタンラクタム (化合物21-1)

N-ベンジル-2, 4-ビス (メルカプトメチル) -4-ブタンラクタム (化合物15-2、134mg) の無水エーテル (2ml) 溶液に、窒素雰囲気下ジヒドロピラン (110mg) の無水エーテル (2ml) 溶液を、次いで三弗化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (15mg) の無水エーテル (1ml) 溶液を加え、室温でさらに一夜撹拌する。反応液をベンゼン、酢酸エチル混液で希釈し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムク

- 42 -

ロマトで精製し、標記化合物を得る。

[製剤例]

本発明化合物 [I] の製剤処方の一例を以下に示す。

(錠剤)

本発明化合物	1 m g
乳糖	1 0 5 m g
トウモロコシデンプン	3 8 m g
二酸化ケイ素	1 5 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース-L	5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
計	1 7 0 m g

本発明化合物	5 m g
乳糖	1 5 5 m g
トウモロコシデンプン	5 8 m g
二酸化ケイ素	3 0 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース-L	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
計	2 7 0 m g

(軟カプセル)

本発明化合物	5 0 m g
植物油	1 5 0 m g
ゼラチン皮膜	1 4 0 m g
計	3 4 0 m g

- 43 -

〔薬理試験〕

本発明化合物〔I〕のサイムリン様活性をJ. F. Bach等 (Bull. Inst. Pasteur, 76, 325 (1978))の方法に準じて調べた。

(実験方法)

胸腺摘出後約2週間経過したC57BL/6系雄性マウス(10週齢、1群4匹)の脾臓を摘出し、脾細胞浮遊液(1×10^8 cells/ml、Hank's溶液)を調製する。この調製液100 μ lに、被験化合物と塩化亜鉛を1:1のモル比でHank's溶液に溶解した液100 μ lを加え、37℃で30分間インキュベートした後、アザチオプリン(50 μ g/ml、Hank's溶液)50 μ lを加え、同温度でさらに60分間インキュベーションする。この溶液にsheep red blood cell(1×10^8 cells/ml、Hank's溶液)50 μ lを加え混和し、4℃で一夜インキュベーションする。次いで穏やかに振って混和した後、E-ロゼット形成細胞(E-RFC)を測定した。陽性対照としてサイムリンと塩化亜鉛を1:1のモル比で各々 1×10^{-14} Mの濃度となる様調製した溶液を用いて、被験化合物の場合と同様に操作した。

(結果)

サイムリン様活性を以下の式により求めた。

$$\frac{(\text{被験化合物のE-RFC}) - (\text{コントロールのE-RFC})}{(\text{陽性対照のE-RFC}) - (\text{コントロールのE-RFC})} \times 100 (\%)$$

本発明化合物の内、代表的な化合物例について測定したところ、それらはいずれも 10^{-7} M以下の濃度で50%以上のサイムリン様活性を示し、中でも、側鎖にチオール基を有する化合物群(例えば、実施例9、15、16等)に示されているような化合物群)は、特に高い活性を示した。さらに、チオール基がメチル、ベンジル等でマスクされている化合物群についても同様に高い活性が得られた。

- 4 4 -

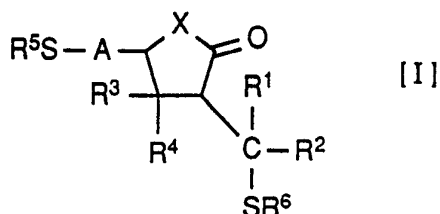
産業上の利用可能性

本発明は、サイムリン様活性を有し、免疫不全や自己免疫性疾患等、種々の免疫異常に起因する疾患の治療剤として有用な新規化合物およびその合成中間体を提供するものである。

- 45 -

請 求 の 範 囲

(1) 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。



[式中、 R^1 および R^2 は同一かまたは異なって、水素原子または低級アルキル基を示す。

R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示す。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基、フェニルカルボニル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示し、該フェニル低級アルキル基およびフェニルカルボニル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

Xは酸素原子または NR^7 を示す。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基で置換されていてもよく、また該フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基およびフェニル低級アルキルアミノ基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

Aは直鎖または分枝の低級アルキレンを示す。]

- 46 -

(2) R^1 および R^2 が同一かまたは異なって、水素原子またはメチル基を示し、 R^3 および R^4 が同一かまたは異なって、水素原子、メチル基、カルボキシ基またはメトキシカルボニル基を示し、

R^5 および R^6 が同一かまたは異なって、水素原子、メチル基、イソプロピル基、アリル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、ベンゾイル基、メチルベンゾイル基、メトキシベンゾイル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示し、

R^7 が水素原子、イソプロピル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、アミノペンチル基、ジメチルアミノペンチル基、 α -ブトキシカルボニルアミノペンチル基、ベンジルアミノペンチル基、メトキシ基、ベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、クロロベンジル基、カルボキシベンジル基、メトキシカルボニルベンジル基、ベンジルオキシ基、メチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基またはクロロベンジルオキシ基を示し、

Aがメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、(ジメチル)メチレン、(ジエチル)メチレン、(メチル)エチレンまたは(ジメチル)エチレンを示す請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子であって、Xが酸素原子である請求の範囲第1項記載の化合物。

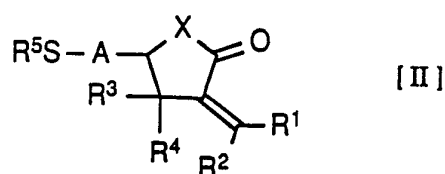
(4) Xが NR^7 であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が水素原子である請求の範囲第1項記載の化合物。

(5) Xが NR^7 であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子を示し、 R^7 が低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、カルボキシフェニル低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

- 47 -

(6) XがNR⁷であって、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶が水素原子を示し、R⁷がイソプロピル基、カルボキシメチル基、ベンジル基、カルボキシベンジル基またはアミノペンチル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

(7) 下記一般式〔II〕で表わされる化合物およびその塩類。



〔式中、R¹ および R² は同一かまたは異なって、水素原子または低級アルキル基を示す。

R³ および R⁴ は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示す。

R⁵ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基、フェニルカルボニル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示し、該フェニル低級アルキル基およびフェニルカルボニル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

Xは酸素原子またはNR⁷を示す。

R⁷ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基で置換されていてもよく、また該フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基およびフェニル低級アルキルアミノ基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

- 48 -

Aは直鎖または分枝の低級アルキレンを示す。]

(8) R^1 および R^2 が同一かまたは異なって、水素原子またはメチル基を示し、 R^3 および R^4 が同一かまたは異なって、水素原子、メチル基、カルボキシ基またはメトキシカルボニル基を示し、

R^5 がメチル基、イソプロピル基、アリル基、ベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、アセチル基、ピバロイル基またはトリチル基を示し、

R^7 がイソプロピル基、エトキシカルボニルメチル基、アミノペンチル基、ジメチルアミノペンチル基、 α -ブトキシカルボニルアミノペンチル基、ベンジルアミノペンチル基、メトキシ基、ベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、クロロベンジル基、メトキシカルボニルベンジル基、ベンジルオキシ基、メチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基またはクロロベンジルオキシ基を示し、

Aがメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、(ジメチル)メチレン、(ジエチル)メチレン、(メチル)エチレンまたは(ジメチル)エチレンを示す請求の範囲第7項記載の化合物。

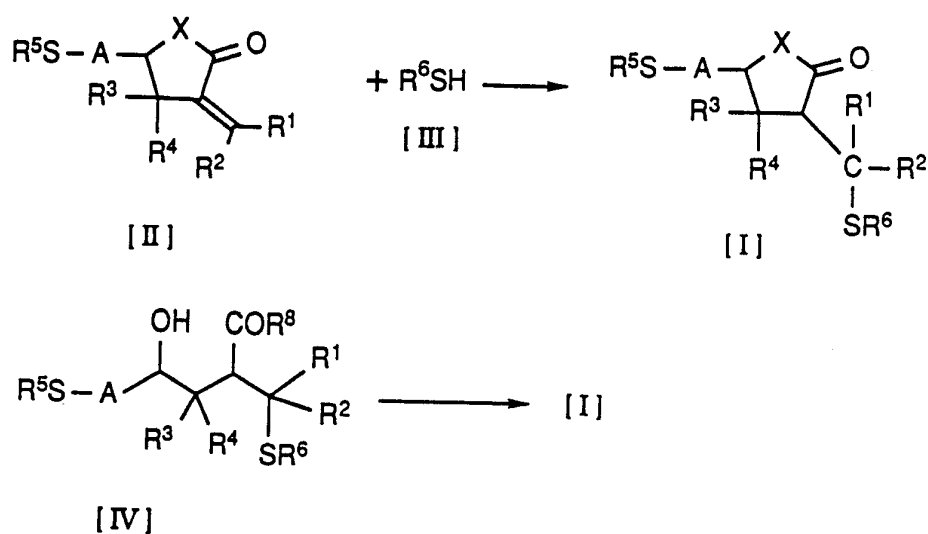
(9) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類からなる医薬組成物。

(10) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類の医薬としての用途。

(11) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類を有効成分とする免疫系疾患治療剤。

(12) 一般式 [I] で表わされる化合物またはその塩類を製造するに、式 [II] で表わされる化合物と式 [III] で表わされる化合物を反応させるか、式 [IV] で表わされる化合物を閉環させる方法であって、

- 49 -



R^5 、 R^6 および R^7 は、必要に応じて反応の前または後に、結合、脱離または加水分解することができる。

[式中、 R^1 および R^2 は同一かまたは異なって、水素原子または低級アルキル基を示す。

R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を示す。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基、フェニルカルボニル基、トリチル基またはテトラヒドロピラニル基を示し、該フェニル低級アルキル基およびフェニルカルボニル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

X は酸素原子または NR^7 を示す。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基で置換されていてもよく、また該フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基およびフェニル

- 50 -

ル低級アルキルアミノ基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基または低級アルコシカルボニル基で置換されているもよい。

R⁸ はアミノ基または低級アルコキシ基を示す。

Aは直鎖または分枝の低級アルキレンを示す。]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00002

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ C07D207/26, C07D307/32, A61K31/40, A61K31/365		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D207/26, C07D307/32, A61K31/40, A61K31/365	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	JP, A, 60-58973 (Mitsubishi Yuka Yakuhin K.K.), April 5, 1985 (05. 04. 85), & EP, A, 139206 & US, A, 4613613	1-12
A	JP, A, 56-104864 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 20, 1981 (20. 08. 81), (Family: none)	1-12
A	JP, B1, 41-6331 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), April 6, 1966 (06. 04. 66), (Family: none)	1-12
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
March 4, 1992 (04. 03. 92)	March 24, 1992 (24. 03. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP92/00002

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁵ C07D207/26, C07D307/32, A61K31/40, A61K31/365		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D207/26, C07D307/32, A61K31/40, A61K31/365	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 60-58973 (三菱油化薬品株式会社), 5. 4月. 1985 (05. 04. 85), &EP, A, 139206&US, A, 4613613	1-12
A	JP, A, 56-104864 (藤沢薬品工業株式会社), 20. 8月. 1981 (20. 08. 81), (ファミリーなし)	1-12
A	JP, B1, 41-6331 (杏林製薬株式会社), 6. 4月. 1966 (06. 04. 66), (ファミリーなし)	1-12
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
04. 03. 92	24.03.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 0 1 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	佐 野 豊 博