(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3749253号
(P3749253)
(45)発行日　平成18年2月22日(2006.2.22)　(24)登録日　平成17年12月9日(2005.12.9)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 519/00 (2006.01)　C07D 519/00　311
A61K 31/439 (2006.01)　A61K 31/439
A61P 31/18 (2006.01)　A61P 31/18

請求項の数 13　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願平7-518370
(86)(22)出願日　平成7年1月6日(1995.1.6)
(65)公表番号　特表平9-509407
(43)公表日　平成9年9月22日(1997.9.22)
(86)国際出願番号　PCT/GB1995/000019
(87)国際公開番号　WO1995/018808
(87)国際公開日　平成7年7月13日(1995.7.13)
審査請求日　平成13年12月14日(2001.12.14)
(31)優先権主張番号　9400411.6
(32)優先日　平成6年1月11日(1994.1.11)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者
アノーメッド　インコーポレイティド
カナダ国，ブリティッシュ　コロンビア　ブイ２ワイ　１エヌ５，ラングレー，シックスフォース　アベニュ　２０３５３，２００
(74)代理人
弁理士　青木　篤
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人
弁理士　中村　和広

最終頁に続く

(54)【発明の名称】環状ポリアミン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式：
Ｖ－Ｒ－Ａ－Ｒ’－Ｗ
｛式中、ＶとＷが、各々独立して、その環内に炭素原子と窒素原子だけを含み、かつ、１０～２０環員をもち、かつ、互いに２以上の炭素原子により隔てられた３～６個のアミン窒素をもつ、２環式又は３環式縮合環系であり、ここで、上記２環式系内の１の縮合環、及び上記３環式系内の２個の縮合環の各々が、互いに独立して、フェニレン又はピリジニレンであり、ここで、上記系の残部は、飽和されており；そしてここで、上記系は、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、カルボキシアミド、スルホン酸、ホスフェート、ヒドロキシ又はアルコキシ、により置換されることができ；
Ａが、１，３－又は１，４－フェニレンであり、そして
ＲとＲ’の各々が、上記２環式又は３環式縮合環系と上記成分Ａを隔てるメチレンである。｝により表される結合環状ポリアミン化合物、又はそれらの酸付加塩又は金属錯体。
【請求項２】
７，７’－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
７，７’－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス〔15－クロロ－３，７，11，

17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

７，７′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

７，７′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－13，16－ジエン－15－オンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

７，７′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

８，８′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

６，６′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

６，６′－〔１，３－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

17，17′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

請求項１に記載の化合物の製造方法であって、各々１の非保護環アミン窒素をもつ環状ポリアミンＶ′とＷ′による、全ての他のアミン窒素を保護しながらの、以下の式：

Ｘ－Ｒ－Ａ－Ｒ′－Ｘ

｛式中、Ｒ，Ｒ′とＡは先に定めたものと同じであり、そして各Ｘが、ポリアミンＶ′とＷ′の非保護窒素により置換されることができる活性置換基であり、そして、Br，Cl，Ｉ、メタンスルホネート、４－トリルスルホネート及びトリフルオロメタン・スルホネートから選ばれる。｝により表される化合物に対する求核攻撃、そしてその後の上記環アミン窒素の脱保護を含む前記方法。

【請求項１２】

医薬として許容される希釈剤又は担体と会合して又は混合されて、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物を活性成分として含む、抗HIV用医薬組成物。

【請求項１３】

単位投薬形態にある、請求項12に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、化学物質における改良に関する。より特に、本発明は、化合物及び医薬組成物に関する。特に本発明は、ヒト免疫不全ウイルス感染細胞に対してインビトロのテストにおいて活性をもつ組成物及び化合物に関する。

HIVによる感染により引き起こされる後天性免疫不全症候群（Aquired Immune Deficiency Syndrome（AIDS））として知られる疾患は、感染した団体に対するその疾患の効果及び

より広いセクションの集団に拡がるその疾患の危険性のために、広範な研究努力が払われてきた。一般的に、さまざまな化学療法処置が提唱され、そしていくつかの化合物が治療のための可能性のある基礎として現われてきたけれども、未だ、有効な代替物についての必要性が存在する。特に、大部分の治療薬、例えば、AZTとして知られる化合物は、細胞に対して高い毒性をもち、そしてより毒性の低い化合物の発見が望まれるであろう。ヒトにおいては、AZTに対する耐性の顕出が、追加の臨床的問題として同定されてきた。

我々は、HIV－１及び／又はHIV－２に感染した細胞のインビトロにおけるスクリーニングにおいて保護的な特性を示す一群の化合物を発見し、そしてAIDS及びAIDS関連合併症並びに他のウイルスそして特にレトロウイルス感染の治療に有用であることを示した。従って、本発明は、HIV－感染患者の治療のための医療組成物中での、以下に定める化合物の使用を提供する。本発明はさらに、HIV－感染患者の治療のための、医薬として許容される希釈剤又は賦形剤との組合せ又は会合における上記化合物を含んで成る医薬組成物を提供する。本発明は、HIV－感染患者の治療のための医薬の製造のための上記化合物の使用として規定されることもできる。本発明はさらに、HIV－感染患者の治療のための医薬組成物の製造方法であって、医薬として許容される希釈剤又は賦形剤と以下に規定する化合物を組合せ、そしてその患者への投与に好適な形態にその組成物を配合することを含んで成る方法を提供する。本発明は、上記化合物の有効投与量を上記患者に投与することを含んで成る、HIV－感染患者の治療方法をも提供する。治療は、観察された保護的特性の観点から、リスクのある患者の予防的処置を含むと解される。上記化合物の使用は、その化合物の有効投与量を細胞に投与することを含んで成る、HIVの増幅を防止し又は調節するためのHIV－感染又はHIV－挑戦ヒト細胞の治療方法として言及することもできる。

シクラムの２，２′－ダイマー（２，２′－dimer of cyclam）は、シクラム（１，４，８，11，テトラアザシクロテトラデカン）の合成における２％の副生成物として単離されると報告された（Barefield et al，JCS Chem Comm（1981），302）。この化合物は、水中で不溶性であるといわれた。我々は、この不溶性の２，２′－ビシクラムが、２Ｒ，２′Ｒと２Ｓ，２′Ｓエナンチオマーの混合物であると信じており；我々は、我々がXY２Ｒ，２′Ｓ異性体であると信じている可溶性ダイマーを特徴付けた。６，６′－ビシフラム異性体は、Fabbrizzi et al，Inorg Chem 25，2671(1986)により報告された。特定のＮ，Ｎ′－結合２環式化合物が、Ciampolini et al，Inorg Chem 26，3527(1987)により報告された。生物学的活性は、このような化合物については全く示唆されていない。

米国特許第4,156,683号は、哺乳類におけるナトリウム，カリウム及びカルシウム・レベルの調節において生物学的活性をもつといわれる、単環式及び２環式化合物について開示する。さらに、Ｎ－アルキル化単環式化合物の特定の群は、ヒヨコ線維芽細胞組織上での修飾HermannテストにおいてA_2インフルエンザ・ウイルスに対して活性をもつといわれている。また、より大きな安全性をもつ錯体を形成する好ましい化合物は、橋頭窒素原子間に３つの橋かけ鎖をもつもの、すなわち、縮合２環式化合物であるといわれている。

我々のUSP 5,021,409号とWO93／12096号は、インビトロ・テストにおいてHIV－１とHIV－２に対して活性であるものとして結合環状化合物について記載している。我々は、それらがHIVに対して潜在的な経口活性をもつことを示す興味ある物理化学的特性を特定の環状化合物が示すことを今般発見した。

本発明は、活性化合物として、以下の一般式（Ｉ）：

Ｖ－Ｒ－Ａ－Ｒ′－Ｗ　　（Ｉ）

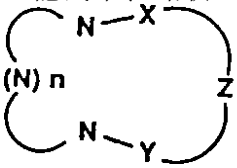
｛式中、ＶとＷが、独立して、９～32環員をもち、そして互いに２以上の炭素原子により分けられた環内の３～８アミン窒素をもち、そしてそれに縮合された１以上の芳香性複素芳香族環及び／又はその環内に取り込まれた窒素以外の複素原子をもつ環状ポリアミン部分であり、

Ａが、飽和又は不飽和直鎖又は分枝鎖の、芳香族又は複素芳香族部分であり、そして

ＲとＲ′が、互いに、上記環状ポリアミンと上記部分Ａの間に置かれた飽和又は不飽和アルキレン鎖又は複素原子含有鎖である。｝により表される結合環状化合物を提供する。

本発明は、式（Ｉ）の化合物の酸付加塩及び金属錯体をも包含する。

上記式中、環状ポリアミン部分ＶとＷは、以下の一般式（II）：



(II)

をもち、これは、炭素又は窒素非結合原子において、好適には、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオールアルキル及びいずれかの他の基であってその化合物の活性又は毒性に悪影響を及ぼさないがそのアミンの塩基性を減少させることができるもの、例えば、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、カルボキシアミド、スルホン酸、ホスフェートにより、置換され又は置換されないことができる。

上記基ＸとＹは、メチレン又はより低い塩基性を付与する基であることができ、そして好適な部分は、（電子吸引基をもつ）置換炭素、酸素（例えば、ヒドロキシルアミン）、カルボキシ（例えば、アミド）、カルボキシイミド（例えば、ヒドラジド）及び窒素（例えば、ヒドラジン）である。基Ｚは、複素原子であることができ、そして好適な原子は、窒素、酸素、硫黄又は芳香族、縮合芳香族、複素芳香族又は縮合複素芳香族基又は融合芳香族、例えば、ビフェニル又はビピリジルであり、そして５又は６員であることができる。芳香族基は、オルト、メタ又はパラ置換を介して上記巨大環に結合され、そしてＸとＹに直接的に結合されるか又は飽和、不飽和又は多不飽和炭素原子、好ましくは、１～６炭素、特に１～３炭素原子をもつアルキルを通じて結合されるかのいずれかであることができる。複素芳香族基は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、チアゾール、イミダゾール、オキサドールであることができる。芳香族と複素芳香族基の両方が、複数の非結合性位置において、電子供与性基、例えば、アルキル、チオ、チオアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミン及びそれらの誘導体、あるいは、電子吸引性基又は原子、例えば、ニトロ、ハロゲン、カルボキシル、カルボキシアミド、スルホン酸及びそれらの誘導体であって毒性又は活性に実質的に悪影響を及ぼさないものにより、置換されることができる。

ＶとＷは、同一又は非同一であることができる。但し、それらが同一であることは、便利である。

一般式（Ｉ）中の芳香族又は複素芳香族部分Ａは、結合基ＲとＲ′を通じてＶとＷをつなぐ。部分Ａは、フェニル又は縮合芳香族、例えば、ナフチル、複素環、例えば、ピリジル又はチオフェニル、縮合（fused）複素環、あるいは、それぞれ、融合（joined）芳香族、又は融合複素芳香族、例えば、ビフェニル又はビピリジルであることができる。部分Ａは、単一又は複数の非結合性位置において、電子供与性基、例えば、アルキル、チオ、チオアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミン及びそれらの誘導体、又は電子吸引性基又は原子、例えば、ニトロ、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシアミド、スルホン酸及びそれらの誘導体により置換されることもできる。

部分Ａは、また、脂肪族、分枝脂肪族、不飽和又は多不飽和であることができ、そして複素原子、例えば、窒素、酸素、硫黄を含む。好ましい鎖長は、１～10の原子、特に１～６の炭素をもつ。

結合基Ｒは、複素原子、例えば、Ｏ，Ｎ又はＳを含むことができ、そして飽和、不飽和又は多不飽和であることができ、そして好ましくは、１～12原子をもつ、アルキル又はシクロアルキル、より好ましくは、１～６炭素原子をもつアルキル、特に１～３原子をもつアルキルである。

本発明は、患者に投与された後に化合物を放出する、本結合環状化合物の保護された形態である“プロードラッグ（pro-drugs）”といわれることができるものをも含む。例えば、本化合物は、体液、例えば、血流中での加水分解によりはずれ、これ故に、活性化合物を放出し、又は、体液中で酸化又は還元されて本化合物を放出する保護基、例えば、ピリジンＮ－オキシドを担持することができる。プロードラッグについての討議は、“Smith and Williams'Introduction to the Principles of Drug Design", H J Smith, Wright, 2nd Edition, London 1988中に見られる。

本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、各々１の非保護環アミン窒素をもつ環状ポリアミンＶ′とＷ′による、全ての他の環窒素を保護しながらの、以下の式（III）：

Ｘ－Ｒ－Ａ－Ｒ′－Ｘ　　（III）

｛式中、Ｒ，Ｒ′とＡは先に定めたものと同じであり、そして各Ｘが、ポリアミンＶ′とＷ′の非保護窒素により置換されることができる活性置換基であり、そして好ましくは、Br，Cl，Ｉ、メタンスルホネート、４－トリルスルホネート及びトリフルオロメタン、スルホネートから選ばれる。｝により表される化合物に対する求核攻撃、そしてその後のその環アミン窒素の脱保護を含んで成る方法を提供する。

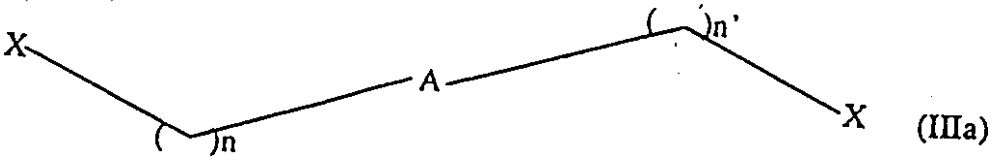
環状ポリアミンのアミン窒素を保護することは十分に通常の合成化学者の能力及び知識の範囲内にあり、そしてメタンスルホニル及び／又は４－トルスルホニル及び／又はジエチルホスホリルによる置換を使用することが好ましい。式（III）の化合物は、公知であり又は一般に知られた技術により合成されることができる。

反応は、好ましくは、溶媒、例えば、アセトニトリル又はジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はジオキサン中で、そして塩基、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムの存在中で行われる。反応は、一般に、室温～上昇温度において容易に起こり、保護されたアミン窒素原子をもつ結合基を与える。一般的に、生成物の混合物が得られるであろうし、そして我々は、シリカ・ゲル上のクロマトグラフィーが特に便利な分離方法であることを見い出している。

脱保護段階は、好適には、水性HBrと酢酸又は濃硫酸との混合物中で、又はジエチルホスホリルの場合には、酢酸中の塩化水素（ガス）の存在中で、保護された分子を還流することにより行われる。

式（II）の化合物が、２当量の保護されたポリアミンと反応するように、ＶとＷは同一であることが便利である。

ＶとＷが同一でなく、そして部分Ａが先に定めたように芳香族である場合には、以下の式（IIIａ）：

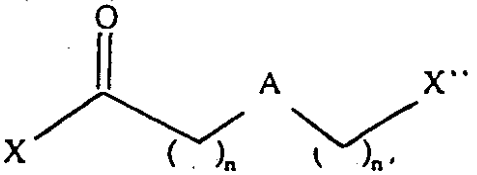


(IIIa)

｛式中、Ｘが、ハロゲン、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素、トシル又はメシルであり、そして各ｎ，ｎ′は、生成物中にＲ，Ｒ′鎖を作り出すような正の整数である。｝により表される化合物を、反応体として使用して、上記方法を修正することが適当である。

保護されたポリアミンＶ′を、第１に、５～10倍過剰の式（IIIａ）の化合物と反応させ、その後第２に、保護されたポリアミンＷ′とこの生成物を反応させる。両段階は、上記の条件を使用して、好ましくは、塩基、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムの存在中溶媒、例えば、アセトニトリルを使用して行われる。クロマトグラフィー精製の後、環アミン窒素を上記のように脱保護する。

ＶとＷが同一でなく、そして部分Ａが先に定めたように脱脂族である場合には、以下の式（IIIｂ）：



(IIIb)

｛式中、Ａが、先に定めたものと同じであり、
Ｘ′がハロゲン、好ましくは、臭素又は塩素であり、Ｘ″が、ハロゲン、好ましくは、臭素又はヨウ素、又はトシル又はメシルであり、そして
生成物中のＲ鎖を作り出すようにｎ＝０又は正の整数であり、
そして

生成物中のR鎖を作り出すようにｎ＝０又は正の整数である。｝により表される化合物を反応体として使用し、そして第１に、保護された環状ポリアミンＶ′と反応させ、そして第２に、保護された環状ポリアミンW′とその反応生成物を反応させ、その後、その鎖上のカルボニル基を還元し、そしてその後、その環アミン窒素を脱保護して、上記の方法を修正することが適当である。

第１段階の反応は、便利には、溶媒、例えば、トリエチルアミンを含むジクロロメタン又はクロロホルム中で行われ、そして第２段階の反応は、便利には、上記条件下、すなわち、溶媒中、そして塩基の存在中で、行われる。上記のように達成されることができる脱保護の前に、一般に知られたやり方で、還元剤、例えば、ボラン又は水素化アルミニウム・リチウムを使用して上記結合基上のカルボニル基を還元することが必要である。通常の合成化学者は、そのさまざまな段階及び可能な変法において本発明に係る方法を行うことができるであろう。

本化合物は、ウイルス感染、特にレトロウイルス感染及び特にHIV感染の治療について指示され、そして式（Ｉ）の化合物は、医薬組成物、そして製造方法及び上述の治療方法のための活性化合物として考えられるであろう。本発明のこれらの態様においては、式（Ｉ）の化合物の、メソ型、エナンチオマー及び分割された光学活性形態が包含されると理解されなければならない。

式（Ｉ）の化合物の、酸付加塩、例えば、ヒドロクロリド（塩酸塩）、及び非毒性の不安定性金属錯体も、本発明に係る活性化合物である。本文脈中非毒性とは、処置されない感染患者についての予後を参照して考慮されなければならない。銅と亜鉛錯体が好ましい。但し、他の金属、例えば、ニッケルが考慮されてもよく、一方、より近い安定性をもつ金属原子、例えば、コバルトとロジウムは、低選択性の傾向のためにあまり好ましくない。

これから、以下の調製的実施例により本発明説明する。

実施例１

ａ）Ｎ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノジプロピオニトリルジクロロメタン（50ml）中の３，３′－イミノジプロピオニトリル（2.0ｇ，16mmol）とトリエチルアミン（2.7ml）の溶液に、撹拌しながら、アルゴン下で、約30分間にわたりジクロロメタン（20ml）中のジエチルクロロホスフェート（2.8ｇ，16mmol）の溶液を滴下し、そして次に室温において一度撹拌に供した。この混合物を、ブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、無色油としてＮ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノジプロピオニトリル（2.7ｇ，64％）を得る。

ｂ）Ｎ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノビスプロピルアミン

メタノール（50ml、アンモニアで飽和）中のＮ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノジプロピオニトリル（1.0ｇ、４mmol）の溶液に、Raneyニッケル（5.0ｇ，過剰）を添加し、そしてその混合物を、45psi及び室温において48時間水添した。この触媒を、濾別し、そしてその溶媒を真空中留去して、無色の粘性油としてＮ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノビスプロピル・アミン（0.95ｇ，92％）を得た。

ｃ）Ｎ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，３′－イミノビスプロピルアミン

ジクロメタン（50ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－３，３′－イミノビスプロピルアミン（1.0ｇ，４mmol）とトリエチルアミン（1.2ml）の溶液に、撹拌しながら、約15分間にわたりジクロロメタン（25ml）中の塩化ｐ－トリエンスルホニル（1.6ｇ，７mmol）の溶液を滴下し、そして次に室温において一夜撹拌に供した。この混合物を、希塩酸（50ml）、飽和の水性重炭酸ナトリウム（50ml）及びブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で留去して、褐色油として粗生成物を得た。この粗生成物を溶出液としてジクロロメタン／メタノール（97／３）を使用してシリカ・ゲル上のカラム・クロマトマグラフィーにより精製して、白色固体としてＮ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，３′－イミノジプロピル・アミン（0.9ｇ，43％）を得た。

ｄ）７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11

，17－テトラアザ－ビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
一般手順：
アルゴン下55－60℃において撹拌された細かく粉砕された無水炭酸セシウム（4.1ｇ，13mmol，2.5当量）を含むDMF（150ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トルエン－スルホニル）－３，３′－イミノビスプロピルアミン（2.9ｇ，５mmol）の溶液に、３～４時間の期間にわたりDMF（75ml）中の２，６－ビス－（ジブロモメチル）ピリジン・ヒドロブロミド〔ME Haeg，BJ Whitlock and HW Whitlock，Jr．J Am Chem Soc，1989，111，692〕（1.78ｇ，５mmol，1.0当量）の溶液を滴下した。55－60℃において全部で25－30時間後、この混合物を、室温まで冷却に供し、そして減圧下蒸発乾固させた。その残渣を、ジクロロメタン（150ml）とブライン（150ml）との間で分画した。この有機層を分離し、そしてその水相を、さらに２部のジクロロメタンを用いて抽出した。併合有機抽出物を、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発乾固させて、薄褐色固体として粗生成物を得た。溶出液としてジクロロメタン／メタノール（98／２）を使用したシリカ・ゲル上のカラム・クロマトグラフィーにより、白色固体として、７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザ－ビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（2.1ｇ，60％）を得た。
ｅ）３，11－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザ－ビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
一般手順：
氷酢酸（2.5ml）中の７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（500mg）の溶液に、30％HBr／酢酸（Aldrich，1.5ml）を添加し、そしてその反応混合物を２〓時間室温において撹拌した。エーテル（100ml）を添加して上記生成物を沈殿させた。白色固体をフラスコの底に沈殿させ、そしてその上清溶液をデカントして除去した。次にその固体をエーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして残った微量のエーテルを減圧下で蒸発により除去した。この固体を、水酸化ナトリウム溶液（10ml，10Ｎ）とジクロロメタン（150ml）との間で分画し、そしてその有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、白色固体として３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（290mg，74％）を得た。
ｆ）７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，11－ビス（ｐ－トルエン－スルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕
一般手順：
アセトニトリル（30ml）中の３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（280mg，0.52mmol）の溶液に、α，α′－ジブロモ－ｐ－モシレン（68mg，0.26mmol，0.5当量）を添加して、そしてその混合物を激しく撹拌しながら一夜還流まで加熱した。この反応混合物を室温まで冷却に供し、次に蒸発させ、そしてその残渣をジクロロメタン（100ml）とブライン（50ml）の間で分画した。有機層を分離し、そしてその水層をさらに２部のジクロロメタンを用いて抽出した。この併合有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして減圧下蒸発乾固させ、そしてその残渣を溶出液としてメタノール／ジクロロメタン（98／２）を使用してシリカ・ゲル上のカラム・クロマトグラフィーにより精製して、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス〔３，11－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（297mg，97％）を得た。
化合物Ａの合成
７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン・ヘキサヒドロブロミ

ト・ヘキサヒドレート
酢酸（2.5ml）中の７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，11－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（150mg，0.13mmol）の溶液に、臭化水素酸（Aldrich 48％水溶液、15ml）を添加し、そしてその混合物を18時間撹拌しながら還流まで加熱した。この混合物を冷却に供し、そしてエーテル（50ml）を添加して生成物を沈殿させた。白色固体をフラスコの底に沈殿させ、そしてその上溝溶液をデカントして除去した。次にその固体をエーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして残った微量のエーテルを減圧下蒸発により除去して、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン・ヘキサヒドロブロミド・ヘキサヒドレート（60mg，39％）を得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.22（ｍ，８Ｈ），3.03（ｍ，８Ｈ），3.27（ｍ，８Ｈ），4.35（ｓ，４Ｈ），4.43（ｓ，８Ｈ），7.44（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝7.5Hz），7.49（ｓ，４Ｈ），7.85（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝7.5Ｈｚ）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；653（Ｍ＋HBr,13），651（Ｍ＋HBr,13），571（Ｍ＋１，48），339（58），235（100）。$C_{34}H_{68}N_8Br_6O_6$は：Ｃ，35.07；Ｈ，5.89；Ｎ，9.62；Br，41.17を要求し；実測：Ｃ，35.54；Ｈ，5.53；Ｎ，9.37；Br，40.04。

実施例２

４－クロロ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン
200mlの無水EtoH中のジメチル４－クロロピリジン－２，６－ジカルボキシレート（５ｇ，21.83mmol）（DG Markees and GW Kidder, J Am Chem Soc 1956, 78, 4130）の撹拌溶液にホウ化水素ナトリウム（3.31ｇ，87.33mmol）を添加し、そしてその混合物を16時間アルゴン雰囲気下で緩やかに還流した。この溶液を室温まで冷却し、そして蒸発乾固させた。酢酸エチル（50ml）とH_2O（50ml）を、その残渣に添加し、そしてその水相を、酢酸エチルで抽出し（Ｘ３），$MgSO_4$上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して白色固体を得て、これを４－クロロ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン（2.41ｇ，64％）として^{1}H NMRにより固定した。

４－クロロ－２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン
アルゴン雰囲気下100mlの無水ジクロロメタンと50mlの無水クロロホルム中０℃における４－クロロ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン（2.41ｇ，13.93mmol）とトリエチルアミン（7.8ml，55.72mmol）の撹拌溶液に、塩化メタンスルホニル（3.2ml，41.79mmol）を添加した。この溶液を30分間０℃において撹拌し、室温まで温め、そしてさらに36時間撹拌した。この反応混合物を、水（50ml）によりクエンチし、その水相をジクロロメタンにより抽出し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして真空中で濃縮して赤－オレンジ油を得た。残った油を、溶出液としてジクロメタンを使用してシリカ・ゲルの短プラグを通過させて、濃縮後に薄黄色の団体を得て、これを４－クロロ－２，６－ビス（クロロメタル）ピリジン（1.9ｇ，65％）として^{1}H NMRにより同定した。

15－クロロ－７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
実施例１ｄ中の一般手順を使用して：
Ｎ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，３′イミノビスプロピルアミン（1.8ｇ，3.13mmol）と４－クロロ－２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン（060mg，3.13mmol）を用いて、綿様白色固体として15－クロロ－７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（640mg，27％）を得た。

15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ－〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
実施例１ｅ中の一般手順を使用して：

15－クロロ－７－ジエトキシホスホリル－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザ－ビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（640mg，0.899mmol）を用いて、白色固体として15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタ－デカ－１（17），13，15－トリエン（440mg，85％）を得た。

７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－〔15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕

実施例１ｆ中の一般手順を使用して：

15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（430mg，0.746mmol）とα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（99mg，0.373mmol）を用いて、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－クロロ－３，11－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17ヘキサアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（280mg，60％）を得た。

化合物Ｂの合成

７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）ビス〔15－クロロ－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕ヘキサヒドロブロミド・モノアセテート

濃H_2SO_4（３ml）中の７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－ヘキサアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（270mg，0.215mmol）を、２時間110℃において撹拌した。暗褐色溶液を室温まで冷却し、そしてそのpHを10Ｎ　NaOHにより14に調整した。この水相を$CHCl_3$（20ml×３）で抽出し、その併合有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、そして真空中で濃縮して薄黄色油を得た。５mlの無水EtoH中のこの油の撹拌溶液に、HBr(g)を通して、薄白色沈殿を得た。室温において15分間撹拌した後、この固体を濾過により集めた。黄褐色固体を５ml のH_2O中に溶解し、活性を添加し（120mg）、そしてその溶液を30分間加熱した。熱溶液をセライトを通して溶出し、そして約２mlに濃縮した。氷酢酸を添加して白色沈殿を得て、これを濾過により集め、Et_2Oで洗浄し、そして真空中で乾燥させて、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－クロロ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17ヘキサアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ１（17），13，15－トリエン〕ヘキサヒドロ・ブロミド・モノアセテート（90mg，35％）を得た。

^1H NMR（D_2O）δ2.10－2.24（ｍ，８Ｈ），3.00－3.12（ｍ，８Ｈ），3.12－3.24（ｍ，８Ｈ），4.21（ｓ，４Ｈ），4.40（ｓ，８Ｈ），7.39（ｓ，４Ｈ），7.53（ｓ，４Ｈ）．^{13}C NMR（D_2O）：19.46，43.22，48.33，48.75，58.38，125.09，130.6，132.1，147.1，151.6。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；721（Ｍ＋HBr，51），719（Ｍ＋HBr，38），639（Ｍ＋１，100），372（18）．$C_{36}H_{58}N_8O_2Cl_2Br_6$はＣ，36.48；Ｈ，4.93；Ｎ，9.45；Cl，23.93；Br，53.94を要求する。実測：Ｃ，36.05；Ｈ，4.97；Ｎ，9.54；Cl，23.85；Br，53.75。

実施例３

４－メトキシ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン

200mlの無水EtoH中のジメチル４－メトキシピリジン－２，６－ジカルボキシレート（５ｇ，20.8mmol（D G Markees and GW Kidder，J Am Chem Soc 1956，78，4130）の撹拌溶液にホウ化水素ナトリウム（3.17ｇ，83.35mmol）を添加し、そしてその混合物を16時間アルゴン雰囲気下で緩やかに還流した。この溶液を室温まで冷却し、そして蒸発乾固させた。酢酸エチル（100ml）とH_2O（50ml）を、その残渣に添加し、そしてその水相を、酢酸エチルで抽出し（×３），$MgSO_4$上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して白色固体を得て、これを４－メトキシ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン（2.89ｇ，82％）として^1H NMRにより同定した。

４－メトキシ－２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン
アルゴン雰囲気下100mlの無水ジクロロメタンと50mlのクロロホルム中０℃における４－メトキシ－２，６－ビス（ヒドロキシメチル）ピリジン（2.89ｇ，17.10mmol）とトリエチルアミン（9.6ml，68.40mmol）の撹拌溶液に、塩化メタンスルホニル（3.9ml，51.30mmol）を添加した。この溶液を30分間０℃において撹拌し、室温まで温め、そしてさらに24時間撹拌した。
追加の塩化メタンスルホニル（1.5ml，19.38mmol）を添加し、そしてこの混合物を24時間50℃において撹拌した。この反応混合物を、水（50ml）によりクエンチし、その水相をCH_2Cl_2により抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ、そして濃縮してオレンジ油を得た。残った油を、溶出液としてジクロメタンを使用してシリカ・ゲルの短プラグを通過させて、濃縮後に薄黄色の固体を得て、これを、４－メトキシ－２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン（2.3ｇ，66％）として^{1}H NMRにより同定した。
７－ジエトキシホスホリル－15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
実施例１ｄ中の一般手順を使用して：
Ｎ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ′－ビス（ｐ－トリエンスルホニル）－３，３′－イミノビスプロピルアミン（1.8ｇ，3.13mmol）と４－メトキシ－２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン（650mg，3.13mmol）を用いて、綿様白色固体として７－ジエトキシホスホリル－15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（810mg，36％）を得た。
15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ－〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン
実施例１ｅ中の一般手順を使用して：
７－ジエトキシホスホリル－15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザ－ビシクロ〔11，３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（800mg，1.13mmol）を用いて、白色固体として15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（615mg，95％）を得た。
７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕
実施例１ｆ中の一般手順を使用して：
15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（610mg，1.066mmol）とα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（141mg，0.533mmol）を用いて、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，11－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17ヘキサアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（320mg，48％）を得た。
化合物Ｃの合成
７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）ビス〔15－メトキシ－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕ヘキサヒドロブロミド・ジヒドレート
濃H_2SO_4（2.5ml）中の７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，11－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－ヘキサアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（160mg，0.128mmol）を、２時間105℃において撹拌した。暗褐色溶液を室温まで冷却し、そしてそのpHを10Ｎ　NaOHにより14に調整した。この水相を$CHCl_3$（20ml×３）で抽出し、その併合有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、そして真空中で濃縮して薄黄色油を得た。５mlの無水EtoH中のこの油の撹

拌溶液に、HBr(g)を通して、薄白色沈殿を得た。室温において15分間撹拌した後、この固体を濾過により集めた。黄褐色固体を５mlのH_2O中に溶解し、活性を添加し（100mg）、そしてその溶液を30分間加熱した。熱溶液をセライトを通して溶出し、そして約２mlに濃縮した。氷酢酸を添加して白色沈殿を得て、これを濾過により集め、Et_2Oで洗浄し、そして真空中で乾燥させて、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕ヘキサヒドロブロミド・ジヒドレート（65mg，44％）を得た。

^1H NMR（D_2O）δ2.14－2.26（m，８H），3.00－3.10（m，８H），3.12－3.23（m，８H），3.80（s，６H），4.25（s，４H），4.35（s，８H），7.01（s，４H），7.43（s，４H）．^{13}C NMR（D_2O）δ19.25，42.98，48.21，49.12，55.99，58.26，110.80，130.46，132.16，151.63，167.99。マス・スペクトル（FAB）；m／e（相対強度）；713（M＋HBr，41），711（M＋HBr，40），631（M＋１，100），617（14），416（12），368（13），IR（KBr）：1607cm^{-1}（C＝C－OMe）。$C_{36}H_{64}N_8O_4Br_6$はC，37.52；H，5.60；N，9.72；Br，41.60を要求する。実測：C，37.64；H，5.45；N，9.69；Br，41.02。

化合物Ｄの合成

７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ－〔11．３．１〕－ヘプタデカ－13，16－ジエン－15－オン・オクタヒドロブロミド

酢酸（６ml）中の７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔15－メトキシ－３，11－（ｐ－トルエンスルホニル）－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ１（17），13，15－トリエン〕（150mg，0.12mmol）の撹拌溶液に、48％臭化水素酸（４ml）を添加し、そしてその溶液を46時間115℃において撹拌して白色沈殿を得た。この溶液を室温まで冷却し、そしてEt_2Oで希釈し、得られた白色固体を濾過により集め、氷酢酸及びEt_2Oで洗浄して、白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，７，11，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－13，16－ジエン－15－オン・オクタヒドロブロミド（95mg，64％）を得た。〕^1H NMR（$D_2$2）δ2.16－2.29（m，８H），3.06（t，８H，J＝7.6Hz），3.27（t，８H，J＝7.6Hz），4.31（s，８H），4.34（s，４H），6.85（s，４H），7.48（s，４H）．^{13}C NMR（D_2O）：δ19.1，42.94，48.20，49.03，58.30，112.19，130.29，132.24，151.63，165.71。マス・スペクトル（FAB）；m／e（相対強度）；685（M＋HBr，５），683（M＋HBr，５），603（M＋１，100），460（12），329（16）．IR（KBr）：1629cm^{-1}（C＝O）．$C_{34}H_{58}N_8O_2Br_8$はC，32.66；H，4.68；N，8.96；Br，51.13を要求する。実測：C，32.67；H，4.67；N，8.90；Br，51.08。

実施例４

ａ）Ｎ－ジエトキシホスホリルジエタノールアミン

ジクロロメタン（75ml）中のジエタノールアミン（5.0ｇ，48mmol）とトリエチルアミン（8.0ml）の溶液に、アルゴン下撹拌しながら、約15分間にわたりジクロロメタン（25ml）中のジエチルクロロホスフェート（8.2ｇ，48mmol）の溶液を滴下し、そして一夜室温において撹拌に供した。この混合物をブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、粘性油として粗生成物を得た。この油をエーテル（100ml）中に溶解させて、そして沈殿した白色固体を濾別した（トリエチルアミン・ヒドロクロリド）。このエーテル溶液を真空中で蒸発させて、無色の固体としてＮ－ジエトキシホスホリルジエタノールアミン（6.2ｇ，54％）を得た。

ｂ）Ｎ－ジエトキシホスホリルビス（２－メタンスルホニル）ジエタノールアミン

０－５℃に冷却した、ジクロロメタン（50ml）中のＮ－ジエトキシホスホリルジエタノールアミン（3.0ｇ，12mmol）とトリエチルアミン（5.2ml）の溶液に、撹拌しながら、約15分間にわたり、ジクロロメタン（25ml）中のメタンスルホニル・クロリド（3.0ｇ，26mmol）の溶液を滴下した。この混合物を室温において一夜撹拌し、飽和水性塩化アンモニウ

ム（50ml）とブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、薄褐色油としてＮ－ジエトキシホスホリルビス（２－メタンスルホニル）ジエタノールアミン（4.0ｇ，81%）を得た。

２，６－ビス（シアノメチル）ピリジン

ベンゼン／水（50ml／25ml）中の２，６－ビス（ブロモメチル）ピリジン・ヒドロブロミド（6.0ｇ，17mmol）、シアン化ナトリウム（5.1ｇ，104mmol）及びセチルトリメチルアンモニウム・ブロミド（633mg，1.7mmol）を４時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却に供し、そしてその有機相を分離した。この水層をベンゼン（50ml）とジクロロメタン（75ml）で抽出した。この併合有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて褐色固体を得て、これを溶出液としてジクロロメタン（500ml）を使用して塩基性アルミナを通しての濾過により精製して、白色固体として２，６－ビス（シアノメチル）ピリジン（2.4ｇ，86%）を得た。

２，６－ビス（２－アミノエチル）ピリジン

メタノール（75ml，アンモニアで飽和）中の２，６－ビス（シアノメチル）ピリジン（4.3ｇ，27mmol）の溶液に、Raney nickel（10.0ｇ、過剰）添加し、そしてその混合物を45psi及び室温において48時間水添した。触媒を濾別し、そしてその溶媒を真空中で蒸発させて、褐色粘性油（3.7ｇ，83%）として２，６－ビス（２－アミノエチル）ピリジンを得た。これを、さらに精製せずに使用した。２，６－ビス（Ｎ，Ｎ′－ｐ－トルエンスルホニル－２－アミノエチル）ピリジン

ジクロロメタン（75ml）中の２，６－ビス（２－アミノエチル）ピリジン（3.8ｇ，23mmol）とトリエチルアミン（7.0ml）の撹拌溶液に撹拌しながら、約15分間にわたり、ジクロロメタン（25ml）中のｐ－トリエンスルホニル・クロリド（8.7ｇ，49mmol）の溶液を滴下し、そして次に、室温において一夜撹拌に供した。この混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム（50ml）とブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、薄黄色粘性油として粗生成物を得た。この粗生成物を溶出液としてジクロロメタン／メタノール（98／２）を使用してシリカ・ゲル上でカラム・クロマトグラフィーにより精製し、これにより白色固体として２，６－ビス（Ｎ，Ｎ′－ｐ－トルエンスルホニル－２－アミノエチル）ピリジン（8.0ｇ，75%）を得た。

７－ジエトキシホスホリル－４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザ－シクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン

55℃において維持された炭酸セシウム（13.7ｇ，42mmol）を含むDMF（550ml）中の２，６－ビス（Ｎ，Ｎ′－ｐ－トルエンスルホニル－２－アミノエチル）ピリジン（5.7ｇ，12mmol）の撹拌溶液に、16～18時間の期間にわたりDMF（55ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－ビス（２－メタンスルホニル）ジエタノールアミン(4.8ｇ，12mmol）の溶液を添加した。この反応混合物を全部で30時間にわたり55℃において撹拌し、次に室温まで冷却に供し、そして真空中で蒸発させた。褐色残渣をジクロロメタン（700ml）とブライン（350ml）の間で分画した。この有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）。そして真空中で蒸発させて薄褐色固体として粗生成物を得た。溶出液として酢酸エチル／ヘキサン（70／30）を使用してシリカ・ゲル上でカラム・クロマトグラフィーにかけて、白色固体として７－ジエトキシホスホリル－４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（1.83ｇ，23%）を得た。

４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン

実施例１ｅ中の一般手順を使用して：

７－ジエトキシホスホリル－４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（1.5ｇ）を用いて、白色固体として、４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（1.2ｇ，92%）を得た。

７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラ・アザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕
実施例１ｆ中の一般手順を使用して：
４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕－ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン（1.1ｇ，２mmol）とα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（265mg，１mmol）を用いて、白色非晶質固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（900mg，84%）を得た。

化合物Ｅの合成
７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－４，７，10，17－テトラアザビシクロ－〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン・オクタヒドロブロミド・テトラヒドレート
７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，10－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ－１（17），13，15－トリエン〕（120mg）を濃硫酸（2.0ml）中に溶解し、そして３時間100℃において激しく撹拌した。得られた混合物を冷却し、そして水酸化ナトリウム溶液（10ml，10Ｎ）を用いて注意して塩基性にした。この溶液をジクロロメタン（２×100ml）により抽出し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、白色固体として遊離塩基を得た。この固体を酢酸（5.0ml）中に溶解し、そしてHBr／酢酸（30%，Aldrich）（0.5ml）を添加し、そしてその反応混合物を室温において５分間撹拌した。エーテル（50ml）を添加して生成物を沈殿させた。この白色固体をフラスコの底に沈殿させて、そしてその上清溶液をデカンテーションにより除去した。この固体をエーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして残った微量のエーテルを減圧下留去して白色固体として７，７′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－４，７，10，17－テトラアザビシクロ〔11．３．１〕ヘプタデカ１（17），13，15－トリエン・オクタヒドロブロミド・テトラヒドレート（88mg，72%）を得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.75（ｍ，８Ｈ），3.05－3.65（ｍ，28Ｈ），6.88（ｓ，４Ｈ），7.15（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝7.5Hz），7.65（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝7.5Hz）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；653（Ｍ＋HBr，22），651（Ｍ＋HBr，22），571（Ｍ＋１，31），339（21），235（100）。$C_{34}H_{66}N_8Br_8O_4$／0.5酢酸は：Ｃ，31.84；Ｈ，5.19；Ｎ，8.49；Br，48.42を要求する；実測：Ｃ，32.04；Ｈ，5.14；Ｎ，8.50；Br，48.25。

実施例５
Ｎ－ジエトキシホスホリル－ビス（３－メタンスルホニル）ジプロパノールアミンをジプロパノールアミン（D．B．et al J Am Chem Soc，1980，102，5073－5077）から、実施例４、手順ａとｂを使用して調製した。
８－ジエトキシホスホリル－４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン
一般手順：
アルゴン下55℃において維持された微粉砕無水炭酸セシウム（5.2ｇ，16mmol）を含むDMF（200ml）中の２，６－ビス（Ｎ，Ｎ′－ｐ－トルエンスルホニル－２－アミノ－エチル）ピリジン（2.2ｇ，５mmol）の撹拌溶液に、16－18時間の期間にわたりDMF（75ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－ビス（３－メタンスルホニル）ビプロパノールアミン（2.2ｇ，５mmol）の溶液を添加した。この反応混合物を全部で30時間にわたり55℃において撹拌し、次に冷却し、そして真空中で留去した。褐色残渣をジクロロメタン（250ml）とブライン（150ml）中で分画した。この有機層を分離し、そして乾燥させ（Na_2SO_4）、次に真空中で蒸発させて、褐色固体として粗生成物を得た。溶出液としてジクロロメタン／メタノール（97／３）を使用するシリカ・ゲル上のカラム・クロマトグラフィーにより、白色固体として、８－ジエトキシホスホリル－４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－

４，８，12，19－テトラアザ－シクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン（1.5ｇ，48％）を得た。
４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン
実施例１ｅ中の一般手順を使用して：
８－ジエトキシホスホリル－４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン（780mg）を用いて白色固体として４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン（700mg，97％）を得た。
８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン〕
実施例１ｆ中の一般手順を使用して：
４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕－ノナデカ－１（19），15，17－トリエン（543mg）とα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（124mg）を用いて、白色固体として８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）〕－４，８，12，19－テトラ－アザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン〕（460mg，83％）を得た。

化合物Ｆの合成

８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン・オクタヒドロブロミド・ヘプタヒドレート
酢酸（2.5ml）中の８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）〕－４，８，12，19－テトラアザビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ－１（19），15，17－トリエン〕（150ml）の溶液に、臭化水素酸（Aldrich，48％水性、1.5ml）を添加し、そしてその混合物を18時間加熱還流した。この混合物を冷却し、そしてエーテル（50ml）を添加して生成物を沈殿させた。この白色固体をフラスコ底に沈殿せしめ、そしてその上清溶液をデカンテーションにより除去した。次にこの固体をエーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして真空中乾燥させて白色固体（100mg，65％）として８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－４，８，12，19－テトラアザ・ビシクロ〔13．３．１〕ノナデカ１（19），15，17－トリエン・オクタヒドロブロミド・ヘプタヒドレートを得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.13（ｍ，８Ｈ），3.06－3.39（Ｍ，32Ｈ），4.41（ｓ，４Ｈ），7.13（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝7.5Hz），7.51（ｓ，４Ｈ），7.65（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝7.5Hz）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；709（Ｍ＋HBr，33），707（Ｍ＋HBr，33），627（Ｍ＋１，83），367（100）。$C_{38}H_{80}N_8Br_8O_7$は：Ｃ，32.59；Ｈ，5.76；Ｎ，8.00；Br，45.65を要求する；実測：Ｃ，32.44；Ｈ，5.28；Ｎ，7.49；Br，46.51。

実施例６

Ｎ－ジエトキシホスホリルビス（２－アジド）ジエチルアミン
Ｎ－ジエトキシホスホリルビス（２－メタンスルホニル）ジエタノールアミン（実施例４ｂ参照）（5.4ｇ，14mmol）を、アジ化ナトリウム（3.3ｇ，35mmol）を含むDMF（25ml）中に溶解し、そして18時間アルゴン下80℃において撹拌した。この反応混合物を冷却し、そして真空中で濃縮した。この褐色残渣を酢酸エチル（200ml）と水（200ml）の間で分画した。この有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして減圧下で蒸発させて、無色油としてＮ－ジエトキシ－ホスホリルビス（２－アジド）ジエチルアミン（2.7ｇ，68％）を得た。
Ｎ－ジエトキシホスホリル－２，２′－イミノビスエチルアミン
酢酸エチル（75ml）中の上記ジアジド（10.4ｇ，36mmol）の溶液に、炭素上パラジウム（

10%，5.0ｇ）を添加し、そしてこの混合物を18時間45psi及び室温において水添した。触媒を濾別し、そして溶媒を真空中留去して無色油としてＮ－ジエトキシホスホリル－２，２′－イミノビスエチルアミン（6.4ｇ，76%）を得た。

Ｎ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－２，２′－イミノビスエチルアミン

ジクロロメタン（100ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－２，２′－イミノビスエチルアミン（4.7ｇ，20mmol）とトリエチルアミン（5.8ml）の溶液に、撹拌しながら約15分間にわたりジクロロメタン（25ml）中のｐ－トルエン・スルホニル・クロリド（7.9ｇ，40mmol）の溶液を滴下し、そして次に一夜室温において撹拌に供した。この混合物を飽和水性炭酸ナトリウム（50ml）及びブライン（50ml）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、無色油としてＮ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－２，２′－イミノビスエチルアミン（10.2ｇ，95%）を得た。

６－ジエトキシホスホリル－３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザ－ビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエン

実施例１ｄ中の一般手順を使用して：

Ｎ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ′′－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－２，２′－イミノビス－エチルアミン（2.4ｇ，4.4mmol）と２，６－ビス－（ジブロモメチル）ピリジン・ヒドロブロミド（1.5ｇ，4.5mmol）を用いて、白色固体として６－ジエトキシホスホリル－３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエン（2.0ｇ，68%）を得た。

３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエン

実施例１ｅ中の一般手順を使用して：

６－ジエトキシホスホリル－３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザ－ビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11，13－トリエン（650mg）を用いて白色固体として３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン（411mg，80%）を得た。

６，６′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザ・ビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕

実施例１ｆ中の一般手順を使用して：

３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン（540mg，1.1mmol）及びα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（140mg，0.53mmol）を用いて白色固体として６，６′－〔１，４′－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエン－スルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕（400mg，67%）を得た。

化合物Ｇの合成

６，６′－〔１，４′－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン・ヘキサヒドロブロミド・トリヒドレート

６，６′－〔１，４′－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕（90mg）を濃硫酸（2.0ml）中に溶解し、そして３時間100℃において激しく撹拌した。得られた混合物を冷却し、そして水酸化ナトリウム溶液（10ml，10N）により注意して塩基性にした。この溶液を、ジクロロメタン（２×100ml）で抽出し、乾燥させて（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて、白色固体として遊離の塩基を得た。この固体を酢酸（5.0ml）中に溶解し、そしてHBr／酢酸（30%，Aldrich）（0.5ml）

を添加し、そしてその反応混合物を５分間室温において撹拌した。エーテル（50ml）を添加して生成物を沈殿させた。白色固体をフラスコ中の底に沈殿させて、そして上清をデカンテーションにより除去した。固体をエーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして残った微量のエーテルを減圧下蒸発により除去し、そして一夜真空中で乾燥させて白色固体として６，６′－〔１，４′－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕－ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン・ヘキサヒドロブロミド・トリヒドレート（25mg，33％）を得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.65（ｍ，８Ｈ），3.05（ｍ，８Ｈ），3.75（ｓ，４Ｈ），4.45（ｓ，８Ｈ），7.20（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝7.5Hz），7.26（ｓ，４Ｈ），7.85（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝7.5Hz）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；595（Ｍ＋HBr,９），593（Ｍ＋HBr,９），515（Ｍ＋１，57），440（48），223（100）。$C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$はＣ，34.18；Ｈ，5.16；Ｎ，10.62；Br，45.48を要求する；実測：Ｃ，34.25；Ｈ，5.17；Ｎ，10.56；Br，43.60。

実施例７

６，６′－〔１，３－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザ・ビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕

実施例１ｆ中の一般手順を使用して：

３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン（514mg，１mmol）とα，α′－ジブロモ－ｍ－キシレン（132mg，0.55mmol）を用いて白色固体として６，６′－〔１，３－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕（531mg，94％）を得た。

化合物Ｈの合成

６，６′－〔１，３－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン・ヘキサヒドロブロミド・トリヒドレート

６，６′－〔１，３－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス〔３，９－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン〕（100mg）を、実施例６（Ｇの合成）中に記載した手順を使用して濃硫酸により脱保護して、白色固体として１，１′－〔１，３－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，６，９，15－テトラアザビシクロ〔９．３．１〕ペンタデカ－１（15），11,13－トリエン・ヘキサヒドロブロミド・トリヒドレート（42mg，45％）を得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.66（ｍ，８Ｈ），3.11（ｍ，８Ｈ），3.76（ｓ，４Ｈ），4.45（ｓ，８Ｈ），7.26－7.29（ｍ，８Ｈ），7.78（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝7.5Hz）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；595（Ｍ＋HBr,９），593（Ｍ＋HBr,９），515（Ｍ＋１，100）；$C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$はＣ，34.18；Ｈ，5.16；Ｎ，10.63を要求する；実測：Ｃ，34.43；Ｈ，5.28；Ｎ，10.15。

実施例８

８－ジエトキシホスホリル－４，１２－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザ・テトラデカン

アルゴン下55℃において維持した炭酸セシウム（4.1ｇ，13mmol，2.5当量）を含むDMF（150ml）中のＮ－ジエトキシホスホリル－Ｎ′，Ｎ″－ビス（ｐ－トルエン－スルホニル）－３，３′－イミノビスプロピルアミン（2.9ｇ，５mmol）の撹拌溶液に、16－20時間の期間にわたりDMF（75ml）中の２－ブロモエチル・エーテル（Aldrich，1.16ｇ，５mmol）の溶液を滴下した。この反応混合物を全部で30時間にわたり55℃において撹拌し、次に室温まで冷却に供し、減圧下蒸発乾固させた。褐色残渣をジクロロメタン（150ml）とブライン（150ml）中で分画した。この有機層を分離し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、そして真空中で蒸発させて黄色油として粗生成物を得た。溶出液としてジクロロメタン／メタノール（97／３）を使用したカラム・クロマトグラフィーにより、無色油として、８－ジエト

キシホスホリル－４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン（1.1ｇ，79%）を得た。
４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン
実施例１ｅ中の一般手順を使用して：
８－ジエトキシホスホリル－４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザ－テトラデカ（750mg）を用いて白色固体として４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザ－テトラデカン（410mg，69%）を得た。
８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン〕
実施例１ｆ中の一般手順を使用して：
４，12－ビス（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン（403mg，0.79mmol）及びα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（105mg，0.40mmol）を用いて白色固体として８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン〕（393mg，89%）を得た。
化合物Ｊの合成
８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン－ヘキサヒドロ・ブロミド・トリヒドレート
酢酸（2.5ml）中の８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔４，12－ビス－（ｐ－トルエンスルホニル）－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラデカン〕（250mg）の溶液に、臭化水素酸（Aldrich，48%水性、1.5ml）を添加し、そしてこの混合物を18時間加熱還流した。この混合物を冷却に供し、そしてエーテル（50ml）を添加して生成物を沈殿させた。白色固体はフラスコの底に沈殿せしめ、そして上清溶液をデカンテーションにより除去した。次に固体を、エーテルを用いたデカンテーションにより３回洗浄し、そして残りの微量のエーテルを減圧下の蒸発により除去し、そして真空中で一夜乾燥させて、白色固体（221mg，62%）として８，８′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－１－オキサ－４，８，12－トリアザテトラ－デカンヘキサヒドロブロミド・トリヒドレートを得た。^{1}H NMR（D_2O）δ2.05（ｍ，８Ｈ），3.15－3.35（ｍ，24Ｈ），3.75（ｍ，８Ｈ），4.25（ｓ，４Ｈ），7.55（ｓ，４Ｈ）。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；587（Ｍ＋HBr，49），585（Ｍ＋HBr，49），506（Ｍ＋１，100），307（41）。$C_{28}H_{64}N_6Br_6O_5$は：Ｃ，32.20；Ｈ，6.18；Ｎ，8.05；Br，45.91を要求する。実測：Ｃ，31.73；Ｈ，5.86；Ｎ，7.42；Br，46.59。
実施例９
３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリクロロ－〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサン
アルゴン雰囲気下40mlのCH_2Cl_2中の０℃における３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリクロロ－〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサン（460mg，1.41mmol）（GL Rothermel，L Miao，AL Hill，L C Jackels，Inorg Chem，1992，31，4854）とトリエチルアミン（0.60ml，4.233mmol）の撹拌溶液に、15分間にわたり10mlのCH_2Cl_2中のｐ－トルエンスルホニル・クロリド（804mg，4.233mmol）の溶液を添加した。この溶液を30分間０℃において撹拌し、そして室温まで温め、そしてさらに４時間撹拌した。この反応混合物を飽和NH_4Cl（10ml）によりクエンチし、その水相をCH_2Cl_2により抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残渣を溶出液としてCH_2Cl_2中の５%MeOHを使用してシリカ・ゲル上でカラム・クロマトグラフィーにより精製して、白色固体として３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザ－トリシクロ〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサン（300mg，27%）を得た。

17，17′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン〕

実施例１ｆ中の一般手順を使用して：

３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ－〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン（300mg，0.381mmol）とα，α′－ジブロモ－ｐ－キシレン（50mg，0.19mmol）を用いて綿様白色固体として17，17′－〔１，４－フェニレンビス－（メチレン）〕ビス〔３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ－〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン（280mg，88％）を得た。

化合物Ｋの合成

17，17′－〔１，４－フェニレン－ビス（メチレン）〕ビス－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン・オクタヒドロブロミド

濃H_2SO_4（２ml）中の17，17′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス〔３，６，14－トリス（ｐ－トルエンスルホニル）－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン〕（280mg，0.166mmol）を２時間110℃において撹拌した。暗褐色溶液を室温まで冷却し、そしてpHを10Ｎ　NaOHの添加により14に調整した。この水相を$CHCl_3$（20ml，×３）で抽出し、併合有機相を$MgSO_4$上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して薄黄色油を得た。10mlの無水EtOH中の油の撹拌溶液に、HBr(g)を通過させて白色固体の沈殿を得た。室温において15分間撹拌した後、団体を濾別し、エーテルで洗浄し、そして真空中で乾燥させて白色固体として17，17′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－３，６，14，17，23，24－ヘキサアザトリシクロ－〔17．３．１．$1^{8,12}$〕テトラコサ－１（23），８，10，12（24），19，21－ヘキサエン・オクタヒドロブロミド（135mg，58％）を得た。^{1}H NMR（D_2O）δ3.73（ｓ，８Ｈ），3.94（ｓ，８Ｈ），4.38（ｓ，８Ｈ），4.45（ｓ，８Ｈ），6.86（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝8.6Hz），7.19－7.24（ｍ，６Ｈ），7.47（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝8.6Hz），7.56（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝8.6Hz），7.87（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝8.6Hz）。^{13}C NMR（D_2O）δ44.86，46.77，47.03，53.41，53.66，56.18，60.24，124.83，125.00，125.06，125.85，132.32，134.83，141.99，142.06，152.20，152.31，152.41。マス・スペクトル（FAB）；ｍ／ｅ（相対強度）；838（Ｍ＋HBr，４），836（Ｍ＋HBr，４），756（Ｍ＋１，14），429（20），307（60），215（100）。$C_{44}H_{66}N_{12}Br_8$はＣ，37.68；Ｈ，4.74；Ｎ，11.98；Br，45.58を要求する。実測：Ｃ，37.86；Ｈ，4.94；Ｎ，11.90；Br，45.33。

一般的な反応スキームを添付図面１～６において説明する。

本発明に係る化合物をMTT法（J Virol Methods 120：309－321〔1988〕）によるスクリーニングにおいてテストした。MT－４細胞（2.5×10^4／ウェル）を100$CCID_{50}$の濃度においてHIV－１（HTLV－IIIＢ）又はHIV－２（LAV－２ROD）により感染させ、そして上記ウィルスによる感染直後に添加された各種濃度のテスト化合物の存在中でインキュベートした。CO_2インキュベーター内で37℃において５日間の培養の後、生きた細胞の数をMTT（テトラゾリウム）法により評価した。本化合物の抗ウィルス活性及び細胞毒性を、それぞれ、以下の表中に、IC_{50}（μｇ／ml）とCC_{50}（μｇ／ml）として表す。可能性のある治療的有用性を。CC_{50}対IC_{50}の比に対応する選択係数（Selectivity Index（SI））を計算することにより評価した。本発明に係る化合物についての結果を以下、表１中に示す。

化合物Ｌは、１，１′－〔１，４－フェニレンビス（メチレン）〕ビス－１，４，８，11－テトラアザシクロテトラ－デカン・オクタヒドロブロミド・ジヒドレート（WO93／12096参照）である。

表 1

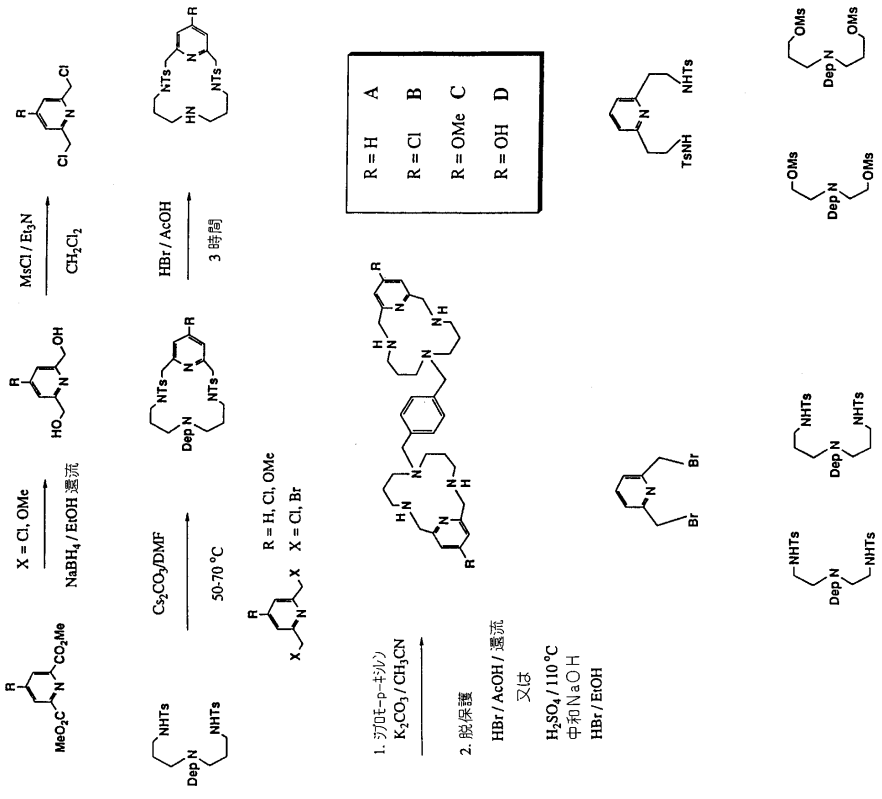
	HIV－1 (IIIB)			HIV－2 (ROD)		
CMPD	IC_{50} μg/ml	CC_{50} μg/ml	SI	IC_{50} μg/ml	CC_{50} μg/ml	SI
A	0.719	>250	348	3.51	>250	71
B	0.89	12.52	14	-	-	-
C	3.57	229	64	9.74	>250	26
D	>218	>218	<1	>250	>250	<1
E	0.0014	>250	1.76×10^5	0.001	>250	2.47×10^5
F	0.59	199	336	1.68	171	102
G	0.62	6.0	10	0.15	4.71	31
H	0.104	32.11	309	0.0027	30.70	1.12×10^4
J	4.62	>250	>54	2.15	>250	>116
K	4.59	4.59	<1	5.89	5.89	<1
L	0.0068	>250	3.37×10^4	0.009	>250	2.79×10^4

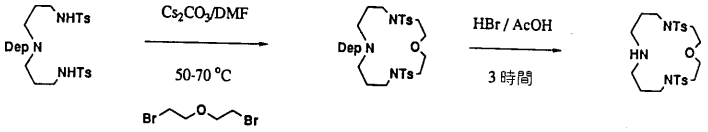
上記化合物を、各種pH値における標準的なテストにおいて、さらに調査して、オクタノールと水の間のそれらの分配係数を決定した。pH７－９において１（unity）よりも大きな分配係数は一般的に、その化合物が経口投与されたときに上部胃腸管を通して吸収されるであろうというよい指標であると考えられる。本発明に係る特定の化合物は、良好な分配係数をもつと共にHIVに対するひじょうに有意な活性を立証し、そしてそれ故、経口投与について指示される。

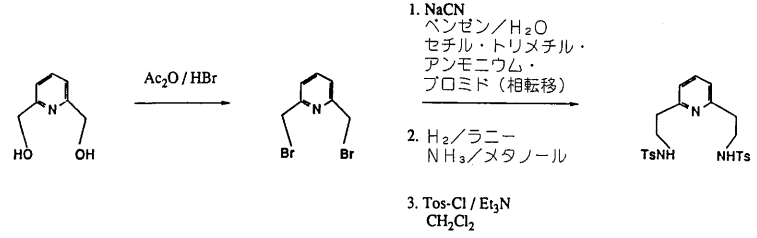
化合物	オクタノール／バッファー分配係数		
	pH 7	pH 8	pH 9
A		0.109	5.17
B	0.1	3.87	29.14
C		0.11	0.87
D		0.025	0.23
E	0.004	0.036	3.012
J	0.003	0.012	0.739
K		0.07	1.78
L	0.0016	0.005	0.16

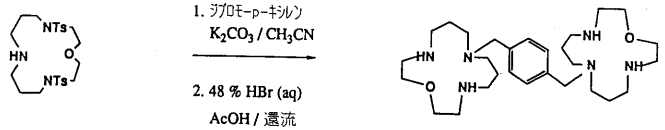
式（Ｉ）の化合物は、遊離の塩基形態又は医薬として許容される酸付加塩又は金属錯体の

形態において投与されることができる。このような塩及び錯体は、実施例中に記載したような慣用のやり方で調製されることができ、そしてその遊離塩基と同じオーダーの活性を示す。式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、医薬として許容される担体又は希釈剤と共に活性成分を含む慣用のやり方で製造されることができる。単位投薬形態は、例えば、遊離の塩基又は医薬として許容される酸付加塩の形態で約0.5mg～約100mgの式（Ｉ）の化合物を含む。経口投与のための医薬組成物はよく知られており、そして一般的に知られた原理に従って配合されることができる。このような組成物は、錠剤、カプセル又は糖衣剤のような固体の形態、あるいは例えば、シロップ又は懸濁液のような液体形態で存在することができる。



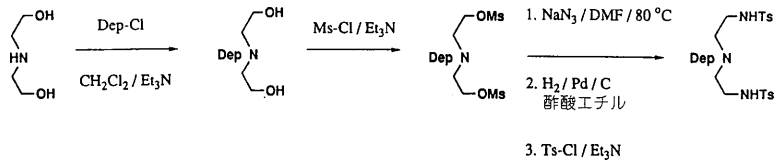


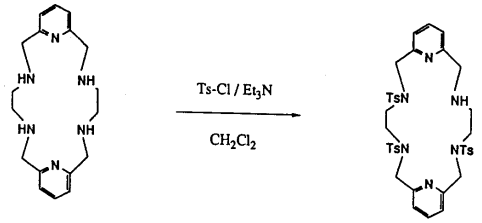




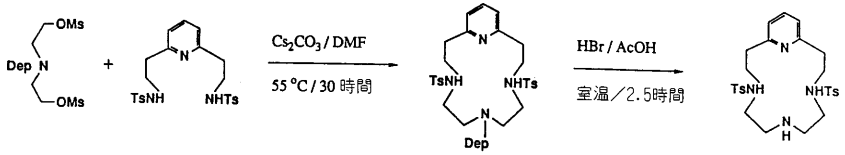
6 HBr 3 H_2O

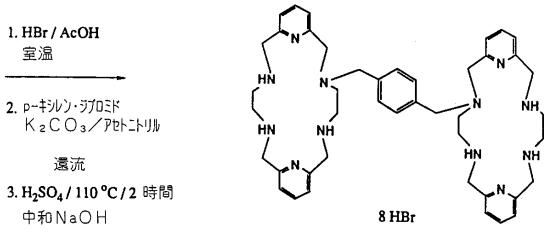
J





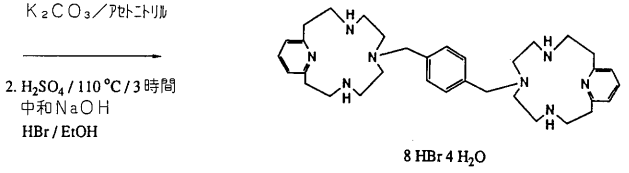
S. C. Jackels et al Inorg. Chem. 1992, 31, 4854





8 HBr

K



8 HBr 4 H_2O

E

フロントページの続き

(74)代理人
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 ブリッガー，グレイ，ジェイムス
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９０１０，ブライン マウル，ナンバー ６０９，モントゴメリ アベニュ ９００
(72)発明者 パマナバン，スリーニバサン
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９３４１，イグゾン，ロビン ドライブ １０３
(72)発明者 スケールジュ，レナート トニー
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９０１０，ブライン マウル，ナンバー エフ２６，ブライン マウル アベニュ ２７５

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第９３／０１２０９６（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第００４３４３８５（ＥＰ，Ａ１）
特開平２－１０４５８８（ＪＰ，Ａ）
Inorganica Chimica Acta，１９９３年，Vol.204，No.2 ，p.267-9
Bulletin of the Chemical Society of Japan，１９９０年，Vol.63，No.6，p.1587-91
Inorganica Chimica Acta，１９８３年，Vol.75，No.2，p.169-71

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D519/00 311
A61K 31/395
A61K 31/439
C07D273/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)