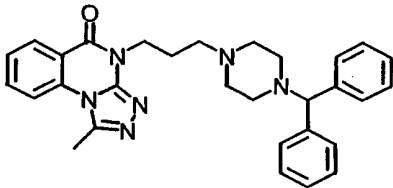
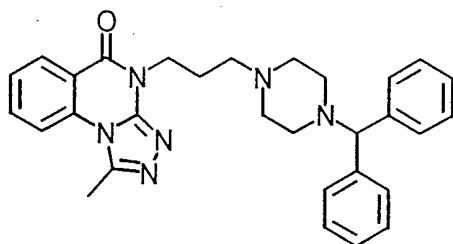




(51) 国際特許分類7 C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4545, 31/497, A61P 43/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/34278 (43) 国際公開日 2000年6月15日(15.06.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06792 (22) 国際出願日 1999年12月3日(03.12.99) (30) 優先権データ 特願平10/361862 1998年12月4日(04.12.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)[JP/JP] 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 高橋俊也(TAKAHASHI, Toshiya)[JP/JP] 〒251-0034 神奈川県藤沢市辻堂新町2-17-22-702 Kanagawa, (JP) 今岡孝之(IMAOKA, Takayuki)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 Kanagawa, (JP) 谷田 浩(TANIDA, Koh)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 東レ鎌倉山寮311 Kanagawa, (JP)		(71) 出願人 ; および (72) 発明者 森 紀子(MORI, Noriko)[JP/JP] 〒222-0002 神奈川県横浜市港北区師岡町343-23 Kanagawa, (JP) 金子正之(KANEKO, Masayuki)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-3-8 G-2 Kanagawa, (JP) 鳥居裕一(TORII, Yuichi)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-31-17 東レ津西社宅N102 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 谷川英次郎(TANIGAWA, Hidejiro) 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: TRIAZOLO DERIVATIVES AND CHEMOKINE INHIBITORS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT (54) 発明の名称 トリアゾロ誘導体並びにそれを有効成分とするケモカイン阻害剤  (26) (57) Abstract Novel triazolo derivatives including the one represented by formula (26), and pharmacologically acceptable salts thereof; and chemokine inhibitors containing the same as the active ingredient. These compounds are useful as remedies for allergic diseases including bronchial asthma and atopic dermatitis, inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, and autoimmune diseases including nephritis and ulcerative colitis, or anti-AIDS drugs.		

(57)要約

下記に代表される新規トリアゾロ誘導体並びにその薬理学的に許容される塩並びにそれを有効成分とするケモカイン阻害薬である。これは気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治療薬や慢性関節リウマチなどの炎症性疾患の治療薬、腎炎、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療薬、抗エイズ薬として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LJ リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア 旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

トリアゾロ誘導体並びにそれを有効成分とするケモカイン阻害剤

技術分野

5 本発明は、新規トリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩並びにそれを有効成分とするケモカイン阻害薬、さらに詳しくは CC ケモカイン阻害薬に関する。

背景技術

10 多くの炎症性疾患において、その炎症局所へマクロファージ、好中球、好酸球あるいはリンパ球のような、白血球の浸潤が観察されることは良く知られている。このような白血球の組織集積には、遊走因子と呼ばれる生理活性物質の関与が考えられる。中でも遊走性サイトカインとして知られているケモカインはこのような白血球浸潤のみならず、白血球の脱顆粒、活性酸素産生あるいは接着反応を誘導し、その遊走と活性化に中心的な役割を果たしていることが示
15 されている（例えば The New England Journal of Medicine 第 338 巻、436-445 頁、1998 年）。

 ケモカインはそのアミノ酸配列の特徴から 4 つのサブグループに分けられる。すなわち、C ケモカイン、CC ケモカイン、CXC ケモカイン、および CXXXXC ケモカインである（例えば Blood 第 90 巻、909-928 頁、1997 年）。C ケモカインの属
20 する Lymphotactin は、T リンパ球に対する遊走活性を示すのに対し、CC ケモカインは単球、リンパ球、好酸球、好塩基球あるいは NK 細胞というように、好中球以外の白血球に対して遊走活性を誘導することが知られている。また、CXC ケモカインは、主に好中球に、CXXXXC ケモカインは主に NK 細胞に対して遊走活性を示す（例えば The New England Journal of Medicine 第 338 巻、436-445 頁、1
25 998 年）。このような細胞特異性から、これらのケモカインのサブグループうち CC ケモカインは好酸球、単球、リンパ球の組織集積を伴う気管支喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や慢性関節リウマチ、サルコイドーシス、肺線維症、細菌性肺炎、腎炎、アテローム性動脈硬化症、潰瘍性大腸炎、乾癬、

ウイルス性髄膜炎、エイズなどの疾患において重要な役割を果たしていることが示唆される。例えば、CC ケモカインの一つである MIP-1 α のノックアウトマウスにおいては、インフルエンザウイルス感染により誘導される肺炎が軽度となる (Science 第 269 巻、1583-1585 頁、1995 年)。さらに、CC ケモカインの受容体の一つである CCR1 のノックアウトマウスでは、アトピー性疾患の発症に重要な寄与をするヘルパー2 型 T 細胞の応答が低下していること (The Journal of Experimental Medicine 第 185 巻、1959-1968 頁、1997 年)、CCR2 ノックアウトマウスでは、遅延型過敏症反応やヘルパー1 型 T 細胞の応答が低下することが明らかになっている (The Journal of Clinical Investigation 第 100 巻、2552-2561 頁、1997 年)。また、CC ケモカインの一つである eotaxin のノックアウトマウスでは、アレルギー性疾患の効果細胞として重要な役割を果たしている好酸球の組織集積が抑制されることが知られている (The Journal of Experimental Medicine 第 185 巻、785-790 頁、1997 年)。さらには、CC ケモカイン受容体である CCR5、および CCR3 はエイズウイルス感染の際の補助因子として働き、CC ケモカインである RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β はエイズウイルスの感染を防御することが報告されている (例えば Annual Review of Immunology 第 15 巻、675-705 頁、1997 年)。

従って、このようなケモカインの活性を抑制する薬剤はこれらの疾患の予防または治療薬として期待される。CC ケモカイン受容体 (CCR) は、現在のところ CCR1 から CCR10 までの 10 種が知られている (例えば、The New England Journal of Medicine 第 338 巻、436-445 頁、1998 年や DNA and Cell Biology 第 10 巻、1249-1256 頁、1997 年)。これらの受容体に作用する低分子化合物としては、CCR1 に対する阻害薬の報告はある (例えば公開特許公報平 9-249566 号) もものの、その他の受容体に作用する低分子化合物、およびその治療薬への応用例はいまだに報告されていない。

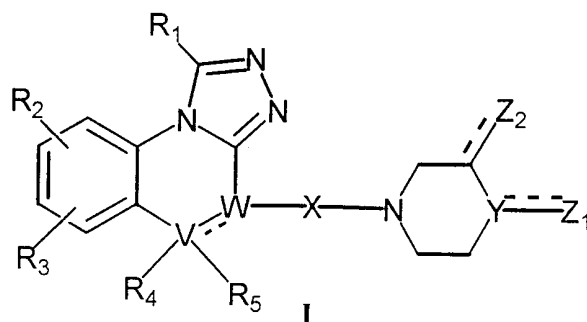
発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、ケモカイン、特に CC ケモカインの作用を抑制する物質を見い出すことにより、単球、リンパ球、好酸球、好塩基球また

はNK細胞などの白血球浸潤が原因となる炎症性疾患の予防、および治療を可能とすることにある。

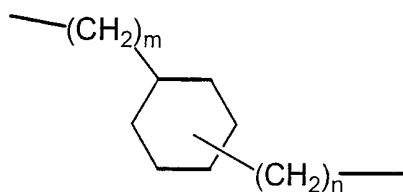
本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、特定の新規トリアゾロ誘導体、またはその薬理学的に許容し得る塩が、ケモカイン、特にCCケモカインの作用を阻害する活性を有することを発見し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式 I



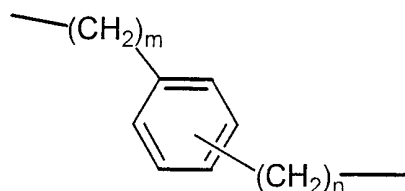
[式中、Wは、炭素原子、または窒素原子を表し、Xは、炭素数2～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数2～6のフッ素化アルキル基、

式 II



(式中、m、nは0～6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、シクロヘキサン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している)、

または式 III



(式中、m、nは0～6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、ベンゼン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している)

を表し、Yは、炭素原子、または窒素原子を表し、 $\cdot\cdot\cdot$ は、単結合、または二重結合を表し、 Z_1 、 Z_2 は、同時に存在してもしなくてもよく、炭素数6～18の

置換若しくは非置換シクロヘキシル基、インドール-3-イル基、イミダゾイル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、または $QCR_6R_7R_8$ で表され、 Z_1 、 Z_2 が $QCR_6R_7R_8$ で表される場合、 Q と R_6 は、あってもなくてもよく、 Q が存在する場合、 Q は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子から選択され、 R_6 が存在する場合、 R_6 は、水素、または水酸基を表し、 R_7 と R_8 は同じでも異なってもよく、水素、炭素数 1~6 の直鎖アルキル基、または炭素数 3~8 の分岐アルキル基、炭素数 0~6 のメチレン鎖を介して結合した、炭素数 6~16 の置換若しくは非置換フェニル基、炭素数 10~16 の置換若しくは非置換ナフチル基及び炭素数 6~16 の置換若しくは非置換シクロアルキル基から選択され、 V は、炭素原子、または窒素原子を表し、 R_1 は、炭素数 1~6 の直鎖アルキル基又はアリール基を表し、 R_2 と R_3 は、あってもなくてもよく、同じでも異なってもよく、それぞれ炭素数 1~6 の直鎖アルキル基、炭素数 1~6 の直鎖アルコキシ基、炭素数 3~8 の分岐アルキル基、炭素数 3~8 の分岐アルコキシ基、水酸基、クロロ基、ブロモ基、フッ素基、アミノ基、アルキル基の炭素数が 1~6 のモノアルキルアミノ基、各アルキル基の炭素数が 2~6 のジアルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、及びニトロ基から選択され、 V と W が炭素原子で、 V と W の結合が二重結合の場合、 R_4 は存在しなく、 R_5 は水素、炭素数 1~6 の直鎖アルキル基、炭素数 1~6 の直鎖アルコキシ基、炭素数 3~8 の分岐アルキル基、炭素数 3~8 の分岐アルコキシ基、または炭素数 0~6 のメチレン鎖を介して結合した、炭素数 6~16 の置換若しくは非置換フェニル基、炭素数 10~16 の置換若しくは非置換ナフチル基及び炭素数 6~16 の置換若しくは非置換シクロアルキル基から選択され、 V が窒素原子、 W が炭素原子で、 V と W の結合が二重結合の場合、 R_4 と R_5 は、ともに存在しなく、または V が炭素原子であり、 W は窒素原子でも炭素原子でもよく、 V と W の結合が単結合の場合、 R_4 と R_5 は、一緒になってカルボニル基を表し、上記置換フェニル基、置換ナフチル基、及び置換シクロアルキル基中の置換基は、1~5 個の炭素数 1~6 の直鎖アルキル基、炭素数 3~6 の分岐アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である]

で表されるトリアゾロ誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供する。
また、本発明は、上記本発明のトリアゾロ誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するケモカイン阻害薬を提供する。

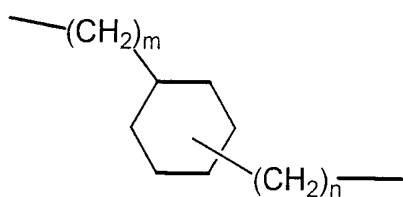
本発明のトリアゾロ誘導体又はその薬理的に許容される塩は、下記実施例
5 において具体的に示されるように、CCR1、CCR2、CCR3 等のケモカイン受容体を介するケモカイン、特に CC ケモカインの作用を阻害する。従って、本発明のトリアゾロ誘導体又はその薬理的に許容される塩は、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治療薬や慢性関節リウマチなどの炎症性疾患の治療薬、腎炎、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療薬、抗エイズ薬並び
10 にこれら以外のケモカインの関与すると考えられる種々の疾患に対し、予防及び治療に有効である。

発明を実施するための最良の形態

上述のように、本発明のトリアゾロ誘導体は上記式 I で表される。式 I 中、W
は、炭素原子、または窒素原子を表す。X は、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数 2~6 の直鎖アルキル基；または 1-
15 メチルエチル基、2-メチルエチル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 2-ジメチルエチル基、2, 2-ジメチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、3-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、3, 3-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 3-ジメチルプロピル基、1-
20 メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、4-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、4, 4-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1, 4-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2, 4-ジメチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メ
25 チルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5, 5-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 5-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2,

5-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、3, 5-ジメチルペンチル基、4, 5-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、6, 6-ジメチルヘキシル基、1, 2-ジメチルヘキシル基、1, 3-ジメチルヘキシル基、1, 4-ジメチルヘキシル基、1, 5-ジメチルヘキシル基、1, 6-ジメチルヘキシル基、2, 3-ジメチルヘキシル基、2, 4-ジメチルヘキシル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、2, 6-ジメチルヘキシル基、3, 4-ジメチルヘキシル基、3, 5-ジメチルヘキシル基、3, 6-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、5, 6-ジメチルヘキシル基などの炭素数 3~8 の分岐アルキル基；または、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1-フルオロブチル基、2-フルオロブチル基、3-フルオロブチル基、4-フルオロブチル基、1, 1-ジフルオロブチル基、2, 2-ジフルオロブチル基、3, 3-ジフルオロブチル基、4, 4-ジフルオロブチル基、1, 2-ジフルオロブチル基、1, 3-ジフルオロブチル基、1, 4-ジフルオロブチル基、2, 3-ジフルオロブチル基、2, 4-ジフルオロブチル基、1-フルオロヘキシル基、2-フルオロヘキシル基、3-フルオロヘキシル基、4-フルオロヘキシル基、5-フルオロヘキシル基、5-フルオロヘキシル基、1, 1-ジフルオロヘキシル基、2, 2-ジフルオロヘキシル基、3, 3-ジフルオロヘキシル基、4, 4-ジフルオロヘキシル基、5, 5-ジフルオロヘキシル基、6, 6-ジフルオロヘキシル基、1, 2-ジフルオロヘキシル基、1, 3-ジフルオロヘキシル基、1, 4-ジフルオロヘキシル基、1, 5-ジフルオロヘキシル基、1, 6-ジフルオロヘキシル基、2, 3-ジフルオロヘキシル基、2, 4-ジフルオロヘキシル基、2, 5-ジフルオロヘキシル基、2, 6-ジフルオロヘキシル基、3, 4-ジフルオロヘキシル基、3, 5-ジフルオロヘキシル基、3, 6-ジフルオロヘキシル基、4, 5-ジフルオロヘキシル基、4, 6-ジフルオロヘキシル基、5, 6-ジフルオロヘキシル基などの炭素数 2~6 のフッ素化アルキル基；

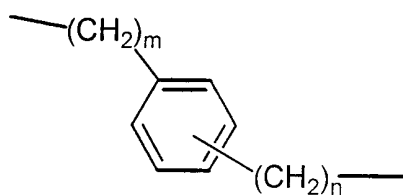
または式 II



II

(式中、 m 、 n はそれぞれ0~6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、シクロヘキサン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している) ;

または式 III



III

(式中、 m 、 n はそれぞれ0~6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、ベンゼン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している)

を表す。 Y は、炭素原子、または窒素原子を表わす。 $\cdot\cdot\cdot$ は、単結合、または二重結合を表す。

Z_1 、 Z_2 は、同時に存在してもいなくてもよく、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロヘキシル基、3, 3-ジメチルシクロヘキシル基、4, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2, 3-ジメチルシクロヘキシル基、2, 4-ジメチルシクロヘキシル基、2-フェニルシクロヘキシル基、3-フェニルシクロヘキシル基、4-フェニルシクロヘキシル基、2-ナフチルシクロヘキシル基、3-ナフチルシクロヘキシル基、4-ナフチルシクロヘキシル基、2-フェノキシシクロヘキシル基、3-フェノキシシクロヘキシル基、4-フェノキシシクロヘキシル基などの炭素数6~18の置換若しくは非置換シクロヘキシル基；またはインドール-3-イル基、イミダゾイル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基；または $QCR_6R_7R_8$ で表され、 Z_1 、 Z_2 が $QCR_6R_7R_8$ で表される場合、 Q と R_6 は、あってもなくてもよく、 Q が存在する場合、 Q は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子から選択され、 R_6 が存在する場合、 R_6 は、水素、または水酸基を表し、 R_7 と R_8 は同じでも異なってもよく、水素、またはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -

ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、
または1-メチルエチル基、2-メチルエチル基、1,1-ジメチルエチル基、1,2-ジ
メチルエチル基、2,2-ジメチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロ
ピル基、3-メチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピ
ル基、3,3-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,3-ジメチルプロ
ピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、4-メチル
ブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチ
ル基、4,4-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、
1,4-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2,4-ジメチルブチル基、1-メ
チルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチ
ル基、5-メチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル
基、3,3-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、5,5-ジメチルペンチ
ル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1,4-ジメチルペン
チル基、1,5-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペ
ンチル基、2,5-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、3,5-ジメチル
ペンチル基、4,5-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシ
ル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メ
チルヘキシル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジ
メチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、5,5-ジメチルヘキシル基、6,6-
ジメチルヘキシル基、1,2-ジメチルヘキシル基、1,3-ジメチルヘキシル基、1,4
-ジメチルヘキシル基、1,5-ジメチルヘキシル基、1,6-ジメチルヘキシル基、2,
3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,
6-ジメチルヘキシル基、3,4-ジメチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,
6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基、5,6-ジメチルヘキシル基な
どの炭素数3~8の分岐アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル
基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニル
ヘキシル基、2-メチルフェニル基、2-メチルベンジル基、2-(2-メチルフェニル
)エチル基、3-(2-メチルフェニル)プロピル基、4-(2-メチルフェニル)ブチル基、

5-(2-メチルフェニル)ペンチル基、6-(2-メチルフェニル)ヘキシル基、3-メチルフェニル基、3-メチルベンジル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、4-(3-メチルフェニル)プロピル基、4-(3-メチルフェニル)ブチル基、5-(3-メチルフェニル)ペンチル基、6-(3-メチルフェニル)ヘキシル基、4-メチルフェニル基、4-メチルベンジル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基、3-(4-メチルフェニル)プロピル基、4-(4-メチルフェニル)ブチル基、5-(4-メチルフェニル)ペンチル基、6-(4-メチルフェニル)ヘキシル基、2-プロピルフェニル基、2-プロピルベンジル基、2-(2-プロピルフェニル)エチル基、3-(2-プロピルフェニル)プロピル基、4-(2-プロピルフェニル)ブチル基、5-(2-プロピルフェニル)ペンチル基、6-(2-プロピルフェニル)ヘキシル基、3-プロピルフェニル基、3-プロピルベンジル基、2-(3-プロピルフェニル)エチル基、3-(3-プロピルフェニル)プロピル基、4-(3-プロピルフェニル)ブチル基、5-(3-プロピルフェニル)ペンチル基、6-(3-プロピルフェニル)ヘキシル基、4-プロピルフェニル基、4-プロピルベンジル基、2-(4-プロピルフェニル)エチル基、3-(4-プロピルフェニル)プロピル基、4-(4-プロピルフェニル)ブチル基、5-(4-プロピルフェニル)ペンチル基、6-(4-プロピルフェニル)ヘキシル基、2-シクロペンチルフェニル基、2-シクロペンチルベンジル基、2-(2-シクロペンチルフェニル)エチル基、3-(2-シクロペンチルフェニル)プロピル基、4-(2-シクロペンチルフェニル)ブチル基、5-(2-シクロペンチルフェニル)ペンチル基、6-(2-シクロペンチルフェニル)ヘキシル基、3-シクロペンチルフェニル基、3-シクロペンチルベンジル基、2-(3-シクロペンチルフェニル)エチル基、3-(3-シクロペンチルフェニル)プロピル基、4-(3-シクロペンチルフェニル)ブチル基、5-(3-シクロペンチルフェニル)ペンチル基、6-(3-シクロペンチルフェニル)ヘキシル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロペンチルベンジル基、2-(4-シクロペンチルフェニル)エチル基、3-(4-シクロペンチルフェニル)プロピル基、4-(4-シクロペンチルフェニル)ブチル基、5-(4-シクロペンチルフェニル)ペンチル基、6-(4-シクロペンチルフェニル)ヘキシル基、2-シクロヘキシルフェニル基、2-シクロヘキシルベンジル基、2-(2-シクロヘキシルフェニル)エチル基、3-(2-シクロヘキシルフェニル)プロピル基、4-(2-シ

クロヘキシルフェニル) ブチル基、5-(2-シクロヘキシルフェニル) ペンチル基、
6-(2-シクロヘキシルフェニル) ヘキシル基、3-シクロヘキシルフェニル基、3-
シクロヘキシルベンジル基、2-(3-シクロヘキシルフェニル) エチル基、3-(3-シ
クロヘキシルフェニル) プロピル基、4-(3-シクロヘキシルフェニル) ブチル基、
5 5-(3-シクロヘキシルフェニル) ペンチル基、6-(3-シクロヘキシルフェニル) ヘ
キシル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルベンジル基、2-(4-
シクロヘキシルフェニル) エチル基、3-(4-シクロヘキシルフェニル) プロピル基、
4-(4-シクロヘキシルフェニル) ブチル基、5-(4-シクロヘキシルフェニル) ペン
チル基、6-(4-シクロヘキシルフェニル) ヘキシル基、2-フェニル-フェニル基、
10 2-フェニル-ベンジル基、2-(2-フェニル-フェニル) エチル基、3-(2-フェニル
フェニル) プロピル基、4-(2-フェニル-フェニル) ブチル基、5-(2-フェニル-フェ
ニル) ペンチル基、6-(2-フェニル-フェニル) ヘキシル基、3-フェニル-フェニル
基、3-フェニル-ベンジル基、2-(3-フェニル-フェニル) エチル基、3-(3-フェニ
ル-フェニル) プロピル基、4-(3-フェニル-フェニル) ブチル基、5-(3-フェニル-
15 フェニル) ペンチル基、6-(3-フェニル-フェニル) ヘキシル基、4-フェニル-フェ
ニル基、4-フェニル-ベンジル基、2-(4-フェニル-フェニル) エチル基、3-(4-フ
ェニル-フェニル) プロピル基、4-(4-フェニル-フェニル) ブチル基、5-(4-フェ
ニル-フェニル) ペンチル基、6-(4-フェニル-フェニル) ヘキシル基、2-フェノキ
シ-フェニル基、2-フェノキシ-ベンジル基、2-(2-フェノキシ-フェニル) エチル
20 基、3-(2-フェノキシ-フェニル) プロピル基、4-(2-フェノキシ-フェニル) ブチ
ル基、5-(2-フェノキシ-フェニル) ペンチル基、6-(2-フェノキシ-フェニル) ヘ
キシル基、3-フェノキシ-フェニル基、3-フェノキシ-ベンジル基、2-(3-フェノ
キシ-フェニル) エチル基、3-(3-フェノキシ-フェニル) プロピル基、4-(3-フェ
ノキシ-フェニル) ブチル基、5-(3-フェノキシ-フェニル) ペンチル基、6-(3-フ
25 エノキシ-フェニル) ヘキシル基、4-フェノキシ-フェニル基、4-フェノキシ-ベ
ンジル基、2-(4-フェノキシ-フェニル) エチル基、3-(4-フェノキシ-フェニル)
プロピル基、4-(4-フェノキシ-フェニル) ブチル基、5-(4-フェノキシ-フェニル
) ペンチル基、6-(4-フェノキシ-フェニル) ヘキシル基等の炭素数0～6のメチ

レン鎖を介して結合した炭素数6～16の置換若しくは非置換フェニル基、またはナフチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基、2-メチルナフチル基、2-メチルナフチルメチル基、2-(2-メチルナフチル)エチル基、3-(2-メチルナフチル)プロピル基、4-(2-メチルナフチル)ブチル基、5-(2-メチルナフチル)ペンチル基、6-(2-メチルナフチル)ヘキシル基、3-メチルナフチル基、3-メチルナフチルメチル基、2-(3-メチルナフチル)エチル基、3-(3-メチルナフチル)プロピル基、4-(3-メチルナフチル)ブチル基、5-(3-メチルナフチル)ペンチル基、6-(3-メチルナフチル)ヘキシル基、4-メチルナフチル基、4-メチルナフチルメチル基、2-(4-メチルナフチル)エチル基、3-(4-メチルナフチル)プロピル基、4-(4-メチルナフチル)ブチル基、5-(4-メチルナフチル)ペンチル基、6-(4-メチルナフチル)ヘキシル基、2-プロピルナフチル基、2-プロピルナフチルメチル基、2-(2-プロピルナフチル)エチル基、3-(2-プロピルナフチル)プロピル基、4-(2-プロピルナフチル)ブチル基、5-(2-プロピルナフチル)ペンチル基、6-(2-プロピルナフチル)ヘキシル基、3-プロピルナフチル基、3-プロピルナフチルメチル基、2-(3-プロピルナフチル)エチル基、3-(3-プロピルナフチル)プロピル基、4-(3-プロピルナフチル)ブチル基、5-(3-プロピルナフチル)ペンチル基、6-(3-プロピルナフチル)ヘキシル基、4-プロピルナフチル基、4-プロピルナフチルメチル基、2-(4-プロピルナフチル)エチル基、3-(4-プロピルナフチル)プロピル基、4-(4-プロピルナフチル)ブチル基、5-(4-プロピルナフチル)ペンチル基、6-(4-プロピルナフチル)ヘキシル基、2-シクロペンチルナフチル基、2-シクロペンチルナフチルメチル基、2-(2-シクロペンチルナフチル)エチル基、3-(2-シクロペンチルナフチル)プロピル基、4-(2-シクロペンチルナフチル)ブチル基、5-(2-シクロペンチルナフチル)ペンチル基、6-(2-シクロペンチルナフチル)ヘキシル基、3-シクロペンチルナフチル基、3-シクロペンチルナフチルメチル基、2-(3-シクロペンチルナフチル)エチル基、3-(3-シクロペンチルナフチル)プロピル基、4-(3-シクロペンチルナフチル)ブチル基、5-(3-シクロペンチルナフチル)ペンチル基、6-(3-シクロペンチルナフチル)ヘキシル基、4-シクロ

ペンチルナフチル基、4-シクロペンチルナフチルメチル基、2-(4-シクロペンチルナフチル)エチル基、3-(4-シクロペンチルナフチル)プロピル基、4-(4-シクロペンチルナフチル)ブチル基、5-(4-シクロペンチルナフチル)ペンチル基、6-(4-シクロペンチルナフチル)ヘキシル基、2-シクロヘキシルナフチル基、2-シクロヘキシルナフチルメチル基、2-(2-シクロヘキシルナフチル)エチル基、3-(2-シクロヘキシルナフチル)プロピル基、4-(2-シクロヘキシルナフチル)ブチル基、5-(2-シクロヘキシルナフチル)ペンチル基、6-(2-シクロヘキシルナフチル)ヘキシル基、3-シクロヘキシルナフチル基、3-シクロヘキシルナフチルメチル基、2-(3-シクロヘキシルナフチル)エチル基、3-(3-シクロヘキシルナフチル)プロピル基、4-(3-シクロヘキシルナフチル)ブチル基、5-(3-シクロヘキシルナフチル)ペンチル基、6-(3-シクロヘキシルナフチル)ヘキシル基、4-シクロヘキシルナフチル基、4-シクロヘキシルナフチルメチル基、2-(4-シクロヘキシルナフチル)エチル基、3-(4-シクロヘキシルナフチル)プロピル基、4-(4-シクロヘキシルナフチル)ブチル基、5-(4-シクロヘキシルナフチル)ペンチル基、6-(4-シクロヘキシルナフチル)ヘキシル基、2-フェニルナフチル基、2-フェニルナフチルメチル基、2-(2-フェニルナフチル)エチル基、3-(2-フェニルナフチル)プロピル基、4-(2-フェニルナフチル)ブチル基、5-(2-フェニルナフチル)ペンチル基、6-(2-フェニルナフチル)ヘキシル基、3-フェニルナフチル基、3-フェニルナフチルメチル基、2-(3-フェニルナフチル)エチル基、3-(3-フェニルナフチル)プロピル基、4-(3-フェニルナフチル)ブチル基、5-(3-フェニルナフチル)ペンチル基、6-(3-フェニルナフチル)ヘキシル基、4-フェニルナフチル基、4-フェニルナフチルメチル基、2-(4-フェニルナフチル)エチル基、3-(4-フェニルナフチル)プロピル基、4-(4-フェニルナフチル)ブチル基、5-(4-フェニルナフチル)ペンチル基、6-(4-フェニルナフチル)ヘキシル基、2-フェノキシナフチル基、2-フェノキシナフチルメチル基、2-(2-フェノキシナフチル)エチル基、3-(2-フェノキシナフチル)プロピル基、4-(2-フェノキシナフチル)ブチル基、5-(2-フェノキシナフチル)ペンチル基、6-(2-フェノキシナフチル)ヘキシル基、3-フェノキシナフチル基、3-フェノキシナフチルメ

チル基、2-(3-フェノキシ-ナフチル)エチル基、3-(3-フェノキシ-ナフチル)プロピル基、4-(3-フェノキシ-ナフチル)ブチル基、5-(3-フェノキシ-ナフチル)ペンチル基、6-(3-フェノキシ-ナフチル)ヘキシル基、4-フェノキシ-ナフチル基、4-フェノキシ-ナフチルメチル基、2-(4-フェノキシ-ナフチル)エチル基、3-(4-フェノキシ-ナフチル)プロピル基、4-(4-フェノキシ-ナフチル)ブチル基、5-(4-フェノキシ-ナフチル)ペンチル基、6-(4-フェノキシ-ナフチル)ヘキシル基などの炭素数0~6のメチレン鎖を介して結合した炭素数10~16の置換若しくは非置換ナフチル基、またはシクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、2-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、2-メチルシクロヘキシルエチル基、2-メチルシクロヘキシルプロピル基、2,2-ジメチルシクロヘキシル基、2,2-ジメチルシクロヘキシルメチル基、2-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)エチル基、2,3-ジメチルシクロヘキシル基、2,3-ジメチルシクロヘキシルメチル基、2-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)エチル基、3,3-ジメチルシクロヘキシル基、3,3-ジメチルシクロヘキシルメチル基、2-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)エチル基、2-シクロペンチル-シクロヘキシル基、3-シクロペンチル-シクロヘキシル基、4-シクロペンチル-シクロヘキシル基、2-シクロヘキシル-シクロヘキシル基、3-シクロヘキシル-シクロヘキシル基、4-シクロヘキシル-シクロヘキシル基、2-フェニル-シクロヘキシル基、3-フェニル-シクロヘキシル基、4-フェニル-シクロヘキシル基、2-フェノキシ-シクロヘキシル基、3-フェノキシ-シクロヘキシル基、4-フェノキシ-シクロヘキシル基、2-ベンジル-シクロヘキシル基、3-ベンジル-シクロヘキシル基、4-ベンジル-シクロヘキシル基、2-ベンジロキシ-シクロヘキシル基、3-ベンジロキシ-シクロヘキシル基、4-ベンジロキシ-シクロヘキシル基、2-ナフチル-シクロヘキシル基、3-ナフチル-シクロヘキシル基、4-ナフチル-シクロヘキシル基、4-ナフチル-シクロヘキシルメチル基、2-(4-ナフチル-シクロヘキシル)エチル基、3-(4-ナフチル-シクロヘキシル)プロピル基、4-(4-ナフチル-シクロヘキシル)ブチル基、5-(4-ナフチル-シクロヘキシル)ペンチル基、6-(4-ナフチル-シクロヘキシル)

ヘキシル基などの炭素数0～6のメチレン鎖を介して結合した炭素数6～16の置換若しくは非置換シクロアルキル基を表す。

Vは、炭素原子、または窒素原子を表わす。R₁は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基を表す。R₂とR₃は、あってもなくてもよく、同じでも異なってもよく、それぞれメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基；またはメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基の炭素数1～6の直鎖アルコキシ基；または1-メチルエチル基、2-メチルエチル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 2-ジメチルエチル基、2, 2-ジメチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、3-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、3, 3-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 3-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、4-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、4, 4-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1, 4-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2, 4-ジメチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5, 5-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 5-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2, 5-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、3, 5-ジメチルペンチル基、4, 5-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、6, 6-ジメチルヘキシル基、1, 2-ジメチルヘキシル基、1, 3-ジメチルヘキシル基、1, 4-ジメチルヘキシル基、1, 5-ジメチルヘキシル基、

1, 6-ジメチルヘキシル基、2, 3-ジメチルヘキシル基、2, 4-ジメチルヘキシル基、
2, 5-ジメチルヘキシル基、2, 6-ジメチルヘキシル基、3, 4-ジメチルヘキシル基、
3, 5-ジメチルヘキシル基、3, 6-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、
5, 6-ジメチルヘキシル基などの炭素数 3~8 の分岐アルキル基；または 2-メチル
5 エトキシ基、2, 2-ジメチルエトキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、3-メチル
プロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、3, 3-ジメチルプロピルオ
キシ基、2, 3-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、3-メチル
ブチルオキシ基、4-メチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3
-ジメチルブチルオキシ基、4, 4-ジメチルブチルオキシ基、2, 3-ジメチルブチル
10 オキシ基、2, 4-ジメチルブチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチ
ルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、5-メチルペンチルオキシ基、
2, 2-ジメチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルペンチルオキシ基、4, 4-ジメチ
ルペンチルオキシ基、5, 5-ジメチルペンチルオキシ基、2, 3-ジメチルペンチル
オキシ基、2, 4-ジメチルペンチルオキシ基、2, 5-ジメチルペンチルオキシ基、3,
15 4-ジメチルペンチルオキシ基、3, 5-ジメチルペンチルオキシ基、4, 5-ジメチル
ペンチルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、3-メチルヘキシルオキシ基、4
-メチルヘキシルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、6-メチルヘキシルオキ
シ基、2, 2-ジメチルヘキシルオキシ基、3, 3-ジメチルヘキシルオキシ基、4, 4-
ジメチルヘキシルオキシ基、5, 5-ジメチルヘキシルオキシ基、6, 6-ジメチルヘ
20 キシルオキシ基、2, 3-ジメチルヘキシルオキシ基、2, 4-ジメチルヘキシルオキ
シ基、2, 5-ジメチルヘキシルオキシ基、2, 6-ジメチルヘキシルオキシ基、3, 4-
ジメチルヘキシルオキシ基、3, 5-ジメチルヘキシルオキシ基、3, 6-ジメチルヘ
キシルオキシ基、4, 5-ジメチルヘキシルオキシ基、5, 6-ジメチルヘキシルオキ
シ基などの炭素数 3~8 の分岐アルコキシ基；または水酸基、クロロ基、ブromo
25 基、フッ素基、アミノ基、炭素数 1~6 のモノアルキルアミノ基、各アルキル
基の炭素数 2~6 のジアルキルアミノ基、トリフルオロメチル基又はニトロ基
を表す。

V と W が炭素原子で、V と W の結合が二重結合の場合、 R_4 は存在しなく、 R_5

は水素、またはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル
チル基、*n*-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基；またはメトキシ基、エ
トキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-
ヘキシルオキシ基の炭素数1~6の直鎖アルコキシ基；または1-メチルエチル基、
5 2-メチルエチル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 2-ジメチルエチル基、2, 2-ジメ
チルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、3-メチルプロピル
基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、3, 3-ジメチルプロピ
ル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 3-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、
2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、4-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチ
10 ル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、4, 4-ジメチルブチル基、
1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1, 4-ジメチルブチル基、2, 3-
ジメチルブチル基、2, 4-ジメチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペ
ンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルペンチル基、1,
1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4,
15 4-ジメチルペンチル基、5, 5-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1,
3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 5-ジメチルペンチル基、2,
3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2, 5-ジメチルペンチル基、3,
4-ジメチルペンチル基、3, 5-ジメチルペンチル基、4, 5-ジメチルペンチル基、1
-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキ
20 シル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、
2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、
5, 5-ジメチルヘキシル基、6, 6-ジメチルヘキシル基、1, 2-ジメチルヘキシル基、
1, 3-ジメチルヘキシル基、1, 4-ジメチルヘキシル基、1, 5-ジメチルヘキシル基、
1, 6-ジメチルヘキシル基、2, 3-ジメチルヘキシル基、2, 4-ジメチルヘキシル基、
25 2, 5-ジメチルヘキシル基、2, 6-ジメチルヘキシル基、3, 4-ジメチルヘキシル基、
3, 5-ジメチルヘキシル基、3, 6-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、
5, 6-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基；または2-メチル
エトキシ基、2, 2-ジメチルエトキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、3-メチル

プロピルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、3,3-ジメチルプロピルオキシ基、2,3-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、3-メチルブチルオキシ基、4-メチルブチルオキシ基、2,2-ジメチルブチルオキシ基、3,3-ジメチルブチルオキシ基、4,4-ジメチルブチルオキシ基、2,3-ジメチルブチル
5 オキシ基、2,4-ジメチルブチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、5-メチルペンチルオキシ基、2,2-ジメチルペンチルオキシ基、3,3-ジメチルペンチルオキシ基、4,4-ジメチルペンチルオキシ基、5,5-ジメチルペンチルオキシ基、2,3-ジメチルペンチル
10 オキシ基、2,4-ジメチルペンチルオキシ基、2,5-ジメチルペンチルオキシ基、3,4-ジメチルペンチルオキシ基、3,5-ジメチルペンチルオキシ基、4,5-ジメチルペンチルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、3-メチルヘキシルオキシ基、4-メチルヘキシルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、6-メチルヘキシルオキシ
15 シ基、2,2-ジメチルヘキシルオキシ基、3,3-ジメチルヘキシルオキシ基、4,4-ジメチルヘキシルオキシ基、5,5-ジメチルヘキシルオキシ基、6,6-ジメチルヘキシルオキシ基、2,3-ジメチルヘキシルオキシ基、2,4-ジメチルヘキシルオキシ基、2,5-ジメチルヘキシルオキシ基、2,6-ジメチルヘキシルオキシ基、3,4-ジメチルヘキシルオキシ基、3,5-ジメチルヘキシルオキシ基、3,6-ジメチルヘ
20 キシルオキシ基、4,5-ジメチルヘキシルオキシ基、5,6-ジメチルヘキシルオキシ基などの炭素数3~8の分岐アルコキシ基；またはフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、2-メチルフェニル基、2-メチルベンジル基、2-(2-メチルフェニル)エチル基、3-(2-メチルフェニル)プロピル基、4-(2-メチルフェ
25 ニル)ブチル基、5-(2-メチルフェニル)ペンチル基、6-(2-メチルフェニル)ヘキシル基、3-メチルフェニル基、3-メチルベンジル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、4-(3-メチルフェニル)プロピル基、4-(3-メチルフェニル)ブチル基、5-(3-メチルフェニル)ペンチル基、6-(3-メチルフェニル)ヘキシル基、4-メチルフェニル基、4-メチルベンジル基、2-(4-メチルフェニル)エチル基、3-(4-メチルフェニル)プロピル基、4-(4-メチルフェニル)ブチル基、5-(4-メチルフェ

ニル)ペンチル基、6-(4-メチルフェニル)ヘキシル基、2-プロピルフェニル基、
2-プロピルベンジル基、2-(2-プロピルフェニル)エチル基、3-(2-プロピルフェ
ニル)プロピル基、4-(2-プロピルフェニル)ブチル基、5-(2-プロピルフェニル)
ペンチル基、6-(2-プロピルフェニル)ヘキシル基、3-プロピルフェニル基、3-
5 プロピルベンジル基、2-(3-プロピルフェニル)エチル基、3-(3-プロピルフェニ
ル)プロピル基、4-(3-プロピルフェニル)ブチル基、5-(3-プロピルフェニル)ペ
ンチル基、6-(3-プロピルフェニル)ヘキシル基、4-プロピルフェニル基、4-プ
ロピルベンジル基、2-(4-プロピルフェニル)エチル基、3-(4-プロピルフェニル
)プロピル基、4-(4-プロピルフェニル)ブチル基、5-(4-プロピルフェニル)ペン
10 チル基、6-(4-プロピルフェニル)ヘキシル基、2-シクロペンチルフェニル基、2
-シクロペンチルベンジル基、2-(2-シクロペンチルフェニル)エチル基、3-(2-
シクロペンチルフェニル)プロピル基、4-(2-シクロペンチルフェニル)ブチル基、
5-(2-シクロペンチルフェニル)ペンチル基、6-(2-シクロペンチルフェニル)ヘ
キシル基、3-シクロペンチルフェニル基、3-シクロペンチルベンジル基、2-(3-
15 シクロペンチルフェニル)エチル基、3-(3-シクロペンチルフェニル)プロピル基、
4-(3-シクロペンチルフェニル)ブチル基、5-(3-シクロペンチルフェニル)ペン
チル基、6-(3-シクロペンチルフェニル)ヘキシル基、4-シクロペンチルフェニ
ル基、4-シクロペンチルベンジル基、2-(4-シクロペンチルフェニル)エチル基、
3-(4-シクロペンチルフェニル)プロピル基、4-(4-シクロペンチルフェニル)ブ
20 チル基、5-(4-シクロペンチルフェニル)ペンチル基、6-(4-シクロペンチルフェ
ニル)ヘキシル基、2-シクロヘキシルフェニル基、2-シクロヘキシルベンジル基、
2-(2-シクロヘキシルフェニル)エチル基、3-(2-シクロヘキシルフェニル)プロ
ピル基、4-(2-シクロヘキシルフェニル)ブチル基、5-(2-シクロヘキシルフェニ
ル)ペンチル基、6-(2-シクロヘキシルフェニル)ヘキシル基、3-シクロヘキシル
25 フェニル基、3-シクロヘキシルベンジル基、2-(3-シクロヘキシルフェニル)エ
チル基、3-(3-シクロヘキシルフェニル)プロピル基、4-(3-シクロヘキシルフェ
ニル)ブチル基、5-(3-シクロヘキシルフェニル)ペンチル基、6-(3-シクロヘキ
シルフェニル)ヘキシル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルベ

ンジル基、2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチル基、3-(4-シクロヘキシルフェニル)プロピル基、4-(4-シクロヘキシルフェニル)ブチル基、5-(4-シクロヘキシルフェニル)ペンチル基、6-(4-シクロヘキシルフェニル)ヘキシル基、2-フェニル-フェニル基、2-フェニル-ベンジル基、2-(2-フェニル-フェニル)エチル基、
5 3-(2-フェニルフェニル)プロピル基、4-(2-フェニル-フェニル)ブチル基、5-(2-フェニル-フェニル)ペンチル基、6-(2-フェニル-フェニル)ヘキシル基、3-フェニル-フェニル基、3-フェニル-ベンジル基、2-(3-フェニル-フェニル)エチル基、3-(3-フェニル-フェニル)プロピル基、4-(3-フェニル-フェニル)ブチル基、
10 5-(3-フェニル-フェニル)ペンチル基、6-(3-フェニル-フェニル)ヘキシル基、4-フェニル-フェニル基、4-フェニル-ベンジル基、2-(4-フェニル-フェニル)エチル基、3-(4-フェニル-フェニル)プロピル基、4-(4-フェニル-フェニル)ブチル基、5-(4-フェニル-フェニル)ペンチル基、6-(4-フェニル-フェニル)ヘキシル基、2-フェノキシ-フェニル基、2-フェノキシ-ベンジル基、2-(2-フェノキシ-フェニル)エチル基、3-(2-フェノキシ-フェニル)プロピル基、4-(2-フェノキシ-フェニル)ブチル基、5-(2-フェノキシ-フェニル)ペンチル基、6-(2-フェノキシ-フェニル)ヘキシル基、3-フェノキシ-フェニル基、3-フェノキシ-ベンジル基、2-(3-フェノキシ-フェニル)エチル基、3-(3-フェノキシ-フェニル)プロピル基、4-(3-フェノキシ-フェニル)ブチル基、5-(3-フェノキシ-フェニル)ペンチル基、6-(3-フェノキシ-フェニル)ヘキシル基、4-フェノキシ-フェニル基、
15 4-フェノキシ-ベンジル基、2-(4-フェノキシ-フェニル)エチル基、3-(4-フェノキシ-フェニル)プロピル基、4-(4-フェノキシ-フェニル)ブチル基、5-(4-フェノキシ-フェニル)ペンチル基、6-(4-フェノキシ-フェニル)ヘキシル基などの炭素数0～6のメチレン鎖を介して結合した炭素数6～16の置換若しくは非置換フェニル基、またはナフチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基、2-メチルナフチル基、2-メチルナフチルメチル基、2-(2-メチルナフチル)エチル基、3-(2-メチルナフチル)プロピル基、4-(2-メチルナフチル)ブチル基、
20 5-(2-メチルナフチル)ペンチル基、6-(2-メチルナフチル)ヘキシル基、3-メチ

ルナフチル基、3-メチルナフチルメチル基、2-(3-メチルナフチル)エチル基、3-
-(3-メチルナフチル)プロピル基、4-(3-メチルナフチル)ブチル基、5-(3-メチ
ルナフチル)ペンチル基、6-(3-メチルナフチル)ヘキシル基、4-メチルナフチル
基、4-メチルナフチルメチル基、2-(4-メチルナフチル)エチル基、3-(4-メチル
5 ナフチル)プロピル基、4-(4-メチルナフチル)ブチル基、5-(4-メチルナフチル)
ペンチル基、6-(4-メチルナフチル)ヘキシル基、2-プロピルナフチル基、2-プ
ロピルナフチルメチル基、2-(2-プロピルナフチル)エチル基、3-(2-プロピルナ
フチル)プロピル基、4-(2-プロピルナフチル)ブチル基、5-(2-プロピルナフチ
ル)ペンチル基、6-(2-プロピルナフチル)ヘキシル基、3-プロピルナフチル基、
10 3-プロピルナフチルメチル基、2-(3-プロピルナフチル)エチル基、3-(3-プロピ
ルナフチル)プロピル基、4-(3-プロピルナフチル)ブチル基、5-(3-プロピルナ
フチル)ペンチル基、6-(3-プロピルナフチル)ヘキシル基、4-プロピルナフチル
基、4-プロピルナフチルメチル基、2-(4-プロピルナフチル)エチル基、3-(4-プ
ロピルナフチル)プロピル基、4-(4-プロピルナフチル)ブチル基、5-(4-プロピ
15 ルナフチル)ペンチル基、6-(4-プロピルナフチル)ヘキシル基、2-シクロペンチ
ルナフチル基、2-シクロペンチルナフチルメチル基、2-(2-シクロペンチルナフ
チル)エチル基、3-(2-シクロペンチルナフチル)プロピル基、4-(2-シクロペン
チルナフチル)ブチル基、5-(2-シクロペンチルナフチル)ペンチル基、6-(2-シ
クロペンチルナフチル)ヘキシル基、3-シクロペンチルナフチル基、3-シクロペ
20 ンチルナフチルメチル基、2-(3-シクロペンチルナフチル)エチル基、3-(3-シク
ロペンチルナフチル)プロピル基、4-(3-シクロペンチルナフチル)ブチル基、5-
(3-シクロペンチルナフチル)ペンチル基、6-(3-シクロペンチルナフチル)ヘキ
シル基、4-シクロペンチルナフチル基、4-シクロペンチルナフチルメチル基、2
-(4-シクロペンチルナフチル)エチル基、3-(4-シクロペンチルナフチル)プロピ
25 ル基、4-(4-シクロペンチルナフチル)ブチル基、5-(4-シクロペンチルナフチル
)ペンチル基、6-(4-シクロペンチルナフチル)ヘキシル基、2-シクロヘキシルナ
フチル基、2-シクロヘキシルナフチルメチル基、2-(2-シクロヘキシルナフチル
)エチル基、3-(2-シクロヘキシルナフチル)プロピル基、4-(2-シクロヘキシル

ナフチル) ブチル基、5-(2-シクロヘキシルナフチル) ペンチル基、6-(2-シクロ
ヘキシルナフチル) ヘキシル基、3-シクロヘキシルナフチル基、3-シクロヘキシ
ルナフチルメチル基、2-(3-シクロヘキシルナフチル) エチル基、3-(3-シクロヘ
キシルナフチル) プロピル基、4-(3-シクロヘキシルナフチル) ブチル基、5-(3-
5 シクロヘキシルナフチル) ペンチル基、6-(3-シクロヘキシルナフチル) ヘキシル
基、4-シクロヘキシルナフチル基、4-シクロヘキシルナフチルメチル基、2-(4-
シクロヘキシルナフチル) エチル基、3-(4-シクロヘキシルナフチル) プロピル基、
4-(4-シクロヘキシルナフチル) ブチル基、5-(4-シクロヘキシルナフチル) ペン
チル基、6-(4-シクロヘキシルナフチル) ヘキシル基、2-フェニル-ナフチル基、
10 2-フェニル-ナフチルメチル基、2-(2-フェニル-ナフチル) エチル基、3-(2-フェ
ニルナフチル) プロピル基、4-(2-フェニル-ナフチル) ブチル基、5-(2-フェニル
-ナフチル) ペンチル基、6-(2-フェニル-ナフチル) ヘキシル基、3-フェニル-ナ
フチル基、3-フェニル-ナフチルメチル基、2-(3-フェニル-ナフチル) エチル基、
3-(3-フェニル-ナフチル) プロピル基、4-(3-フェニル-ナフチル) ブチル基、5-(
15 3-フェニル-ナフチル) ペンチル基、6-(3-フェニル-ナフチル) ヘキシル基、4-フ
ェニル-ナフチル基、4-フェニル-ナフチルメチル基、2-(4-フェニル-ナフチル)
エチル基、3-(4-フェニル-ナフチル) プロピル基、4-(4-フェニル-ナフチル) ブ
チル基、5-(4-フェニル-ナフチル) ペンチル基、6-(4-フェニル-ナフチル) ヘキ
シル基、2-フェノキシ-ナフチル基、2-フェノキシ-ナフチルメチル基、2-(2-フ
20 ェノキシ-ナフチル) エチル基、3-(2-フェノキシ-ナフチル) プロピル基、4-(2-
フェノキシ-ナフチル) ブチル基、5-(2-フェノキシ-ナフチル) ペンチル基、6-(2
-フェノキシ-ナフチル) ヘキシル基、3-フェノキシ-ナフチル基、3-フェノキシ-
ナフチルメチル基、2-(3-フェノキシ-ナフチル) エチル基、3-(3-フェノキシ-ナ
フチル) プロピル基、4-(3-フェノキシ-ナフチル) ブチル基、5-(3-フェノキシ-
25 ナフチル) ペンチル基、6-(3-フェノキシ-ナフチル) ヘキシル基、4-フェノキシ-
ナフチル基、4-フェノキシ-ナフチルメチル基、2-(4-フェノキシ-ナフチル) エ
チル基、3-(4-フェノキシ-ナフチル) プロピル基、4-(4-フェノキシ-ナフチル)
ブチル基、5-(4-フェノキシ-ナフチル) ペンチル基、6-(4-フェノキシ-ナフチル)

)ヘキシル基などの炭素数0～6のメチレン鎖を介して結合した炭素数10～16
 の置換若しくは非置換ナフチル基；またはシクロヘキシル基、シクロヘキシル
 メチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキ
 シルブチル基、2-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、
 5 2-メチルシクロヘキシルエチル基、2-メチルシクロヘキシルプロピル基、2,2-
 ジメチルシクロヘキシル基、2,2-ジメチルシクロヘキシルメチル基、2-(2,2-ジ
 メチルシクロヘキシル)エチル基、2,3-ジメチルシクロヘキシル基、2,3-ジメチ
 ルシクロヘキシルメチル基、2-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)エチル基、3,3-
 ジメチルシクロヘキシル基、3,3-ジメチルシクロヘキシルメチル基、2-(3,3-ジ
 10 メチルシクロヘキシル)エチル基、2-シクロペンチル-シクロヘキシル基、3-シ
 クロペンチル-シクロヘキシル基、4-シクロペンチル-シクロヘキシル基、2-シ
 クロヘキシル-シクロヘキシル基、3-シクロヘキシル-シクロヘキシル基、4-シ
 クロヘキシル-シクロヘキシル基、2-フェニル-シクロヘキシル基、3-フェニル-
 シクロヘキシル基、4-フェニル-シクロヘキシル基、2-フェノキシ-シクロヘキ
 15 シル基、3-フェノキシ-シクロヘキシル基、4-フェノキシ-シクロヘキシル基、2-
 -ベンジル-シクロヘキシル基、3-ベンジル-シクロヘキシル基、4-ベンジル-シ
 クロヘキシル基、2-ベンジルオキシ-シクロヘキシル基、3-ベンジルオキシ-シ
 クロヘキシル基、4-ベンジルオキシ-シクロヘキシル基、2-ナフチル-シクロヘ
 キシル基、3-ナフチル-シクロヘキシル基、4-ナフチル-シクロヘキシル基、4-
 20 ナフチル-シクロヘキシルメチル基、2-(4-ナフチル-シクロヘキシル)エチル基、
 3-(4-ナフチル-シクロヘキシル)プロピル基、4-(4-ナフチル-シクロヘキシル)
 ブチル基、5-(4-ナフチル-シクロヘキシル)ペンチル基、6-(4-ナフチル-シクロ
 ヘキシル)ヘキシル基などの炭素数0～6のメチレン鎖を介して結合した炭素数
 6～16の置換若しくは非置換シクロアルキル基を表す。

25 Vが窒素原子、Wが炭素原子で、VとWの結合が二重結合の場合、R₄とR₅は
 ともに存在しなく、またはVが炭素原子であり、Wは窒素原子でも炭素原子でも
 よく、VとWの結合が単結合の場合、R₄とR₅は、一緒になってカルボニル基を
 表す。

なお、上記各置換基の説明において、置換フェニル基、置換ナフチル基、及び置換シクロアルキル基中の置換基は、1～5個の炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～6の分岐アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

5 また、各置換基の定義において、ある基が「存在しない」、「ない」とは、「構造式の中に記載されない」ことを意味し、実際に原子が存在しない場合と水素原子が存在する場合の両者が包含される。例えば、式1において、 Z_1 が存在しない場合、Yに結合している Z_1 が構造式には記載されないのであるから、Yには1個又は2個の水素原子が結合することを意味する。また、例えば、式
10 1において、VとWが二重結合の場合、 R_4 は存在せず、水素原子も存在しない。いずれに該当するのかは化学常識に従い容易かつ明確に理解できる。

本発明の化合物の具体例として、以下の化合物を挙げることができる。

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

15 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(3-インドール-3-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジクロロ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル)

20 プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジフルオロ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

25 2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジヒドロキシ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11-(トリフルオロメチル)-7-(3-(4-インドール-2-イルピ

ペリジル) プロピル)-3, 13-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジクロロ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-
5 ペンタエン-8-オン、

11-アミノ-2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-ブromo-ジクロロ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3-メチル-11-(メチルエチル)トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-
10 -ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 13-ジメチル-11-(メチルエチル)トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

15 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 12ジメチル-11-メトキシトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-ブromo-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3-メチル-11-メトキシトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10)
20), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 11, 12-トリメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 11-ジメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-
25 8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 13-ジメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-

8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-エチル-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 11-ジメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

5 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-11-(ジメチルアミノ)-3, 12-ジメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11-(エチルアミノ)-7-(3-(4-インドール-2-イルピペリジル) プロピル)-3, 13-ジメチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

10 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-ジフェニルメチレン) ピペリジル) プロピル)-3-トリメチル-11-メトキシ-12-ニトロトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

15 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメトキシ) ピペリジル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((2-フェニルフェニル) メチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

20 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-シクロヘキシル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

25 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((3-フェノキシフェニル) メチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペ
ラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-
ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(3-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピ
5 ル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オ
ン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロ
ピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-
オン、

10 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-エチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロ
ピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-
オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-プロピル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プ
ロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8
15 -オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラ
ジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペ
ンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11, 12-ジメトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)
20 ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10),
11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-クロロ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジ
ニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペン
タエン-8-オン、

25 6-ヒドロキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキ
ソヒドロキナゾリン-4-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-ヒドロキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペ
ラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-

ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-イソプロポキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

5 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-12-トリフルオロメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-ジメチルアミノ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10),

10 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) エチル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

15 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) ブチル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) ブチル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

20 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3, 11, 12-トリメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3, 11-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

25 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3, 13-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-エチル-3, 11-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピ

ペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-
ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-(メチルエチル)-7-(3-(4-ジフェニルメチル)
ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11

5 -ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3, 13-ジメチル-11-(メチルエチル)-7-(3-(4-ジフェニルメ
チル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (1
0), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3, 12-ジメチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)
10 ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11
-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-ブromo-3-メチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメ
チル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (1
0), 11-ペンタエン-8-オン、

15 2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジブromo-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピ
ペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-
ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11-(トリフルオロメチル)-3, 13-ジメチル-7-(3-(4-ジフェ
ニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3,
20 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-メトキシ-12-ニトロ-7-(3-(4-ジフェニルメ
チル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (1
0), 11-ペンタエン-8-オン、

11-アミノ-2, 4, 5, 7-テトラアザ-12-ブromo-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチ
25 ル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10),
11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジフルオロ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)
ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11

-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11, 13-ジヒドロキシ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

5 2, 4, 5, 7-テトラアザ-11-(ジメチルアミノ)-3, 12-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

2, 4, 5, 7-テトラアザ-11-(エチルアミノ)-3, 13-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン、

10 2, 4, 5-トリアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-3-メチル-8-ベンジル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

15 2, 4, 5-トリアザ-3-メチル-8-(2-フェニルエチル)-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-3, 8, 11-トリメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

20 2, 4, 5-トリアザ-3, 8, 11, 12-テトラメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-11-エチル-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

25 2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-11-(メチルエチル)-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリ
ジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサ
エン、

5 2, 4, 5-トリアザ-12-ブロモ-3, 8-ジメチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメ
チル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10,
12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-11, 13-ジクロロ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピ
ペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘ
キサエン、

10 2, 4, 5-トリアザ-11, 13-ジフルオロ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)
ピペリジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12
-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-11-(トリフルオロメチル)-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニル
メチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7,
15 10, 12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-11-メトキシ-12-ニトロ-7-(3-(4-ジフェニルメ
チル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10,
12-ヘキサエン、

2, 4, 5-トリアザ-12-ブロモ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジ
20 ル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエ
ン-11-イルアミン、

2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピ
ル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン-11, 13-
ジオール、

25 (2, 4, 5-トリアザ-3, 8, 12-トリメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル)
プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン-1
1-イル) ジメチルアミン、

(2, 4, 5-トリアザ-3, 8, 12-トリメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペリジル)

プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ヘキサエン-1
1-イル)エチルアミン、

2,4,5-トリアザ-11-(ジメチルアミノ)-3,8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチ
ル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,1

5 2-ヘキサエン-13-オール、

(2,4,5-トリアザ-12-クロロ-3,8-ジメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリ
ジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ヘキサ
エン-11-イル)ジメチルアミン、

2,4,5,7-テトラアザ-3-フェニル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロ
10 ピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタエン-8-オ
ン、

2,4,5,7-テトラアザ-3-プロピル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペ
ラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-
ペンタエン-8-オン、

15 2,4,5,8-テトラアザ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシ
クロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ヘキサエン、

2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-((4-ジフェニルメチル)ピペリジル)メチル
)フェニル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタエン-
8-オン、

20 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)フェニ
ル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタエン-8-オン、

2,4,5,7-テトラアザ-7-(1-エチル-3-(4-ジフェニルメチル)ピペラニジル)プロ
ピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタ
エン-8-オン、

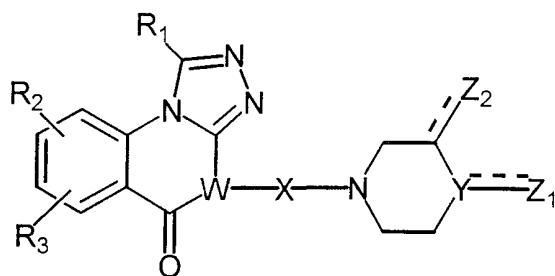
25 2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)プロ
ピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペン
タエン-8-オン、

2,4,5-トリアザ-3,5-ジメチル-8-フェニル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリ

ジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1, 3, 7, 10, 12-ペンタエン、
2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピ
ル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン、

以下に式 I で表される化合物 (以下、例えば「式 I で表される化合物」を単
5 に「式 I」のように表すことがある) の製造法を示すが、各化合物の製造法は、
それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、反応条件は以
下に記載したものから適宜選択される。

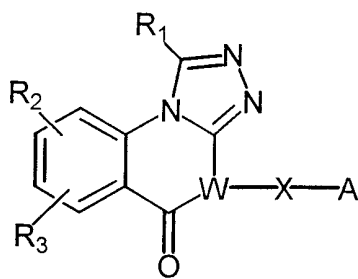
式 I で表される化合物のうち、V が炭素原子、W と V の結合が単結合であり、
R₄ と R₅ が一緒になってカルボニル基である式 IV



IV

10 (式中、W、X、Y、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃は、前記定義と同じ。)

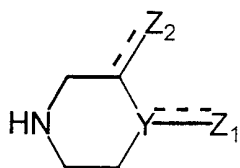
は、式 VI



VI

(式中、Aは、クロロ基、ブロモ基、メシル基、トシル基を表し、W、X、R₁、R₂、R₃は、前記定義と同じ)

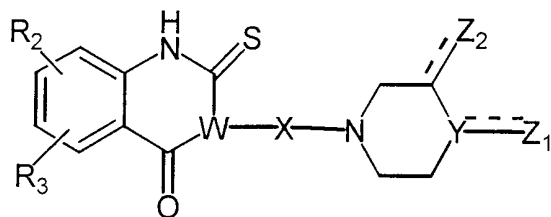
と式 VII



VII

15 (式中、Y、Z₁、Z₂は、前記定義と同じ)

を反応させるか、式 VIII

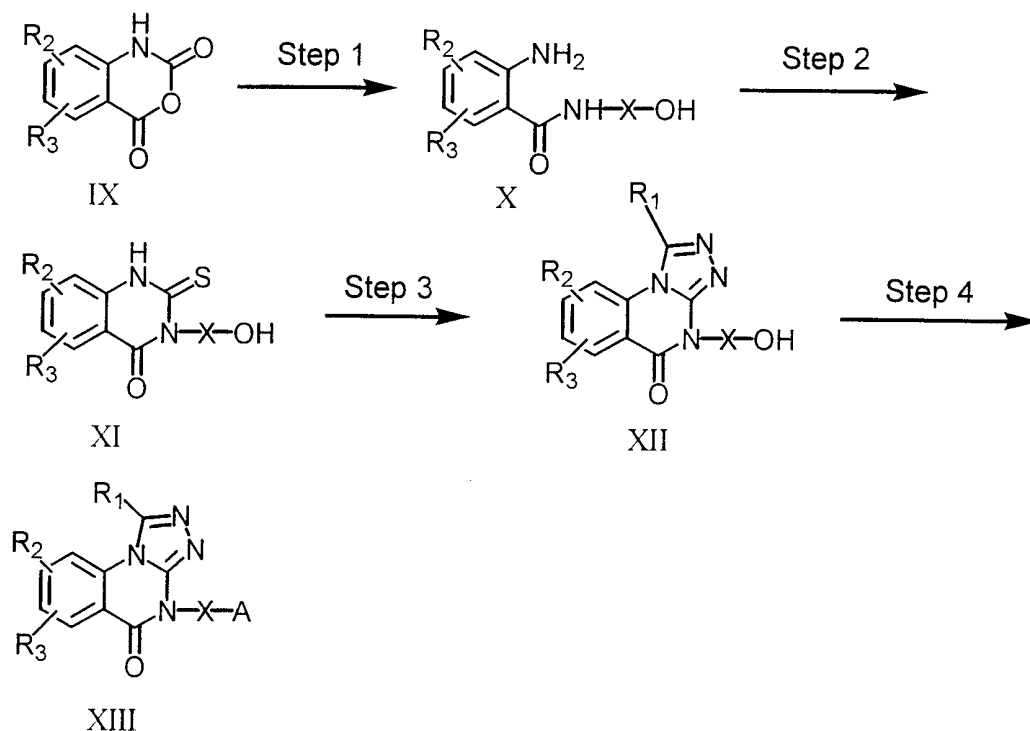


VIII

(式中、W、X、Y、Z₁、Z₂、R₂、R₃は、前記定義と同じ)

にヒドラジン、続いて R₁C(OR₉)₃ (式中、R₁は、前記定義と同じ。R₉は、メチル基、エチル基、プロピル基を表す。) を反応させることによって製造できる。

- 5 式 VI で表される化合物のうち、W が窒素原子である XIII は、下記に示す工程で製造できる。なお、本明細書において、化学反応式中では「工程」は「Step」と記載されている。



(式中、X、R₁、R₂、R₃、Aは、前記定義と同じ)

- 10 工程 1 は、イサト酸無水物 IX に NH-X-OH (X は、前記定義と同じ) を作用させる工程である。本工程は、0°C~50°Cで行うことができるが、室温でも十分な反応速度が得られる。反応溶媒として、通常、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒が用いられるが、他の溶媒も使用できる。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 1~24 時間程度でよい。

工程 2 は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、X に過剰の二硫化炭素を反応させ、XI を得る反応である。二硫化炭素の等量は、通常、2~4 等量使用するが、さらに等量を増やすことも可能である。本工程で用いる塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムやピリジン、トリエチルアミンなどであるが、他の塩基も使用できる。反応温度として、60~80℃が選択されるが、他の温度でも実施することができる。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ~ 96 時間程度でよい。

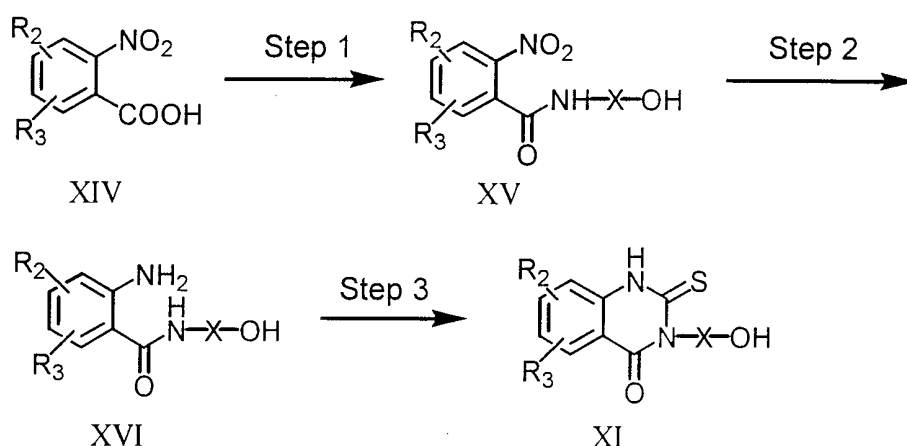
工程 3 は、ヒドラジン水和物、続いて $R_1C(OR_9)_3$ を作用させることによって達成できる。 $R_1C(OR_9)_3$ として、 R_1 がメチル基の場合、一般にはオルト酢酸トリエチルが用いられるが、これに限定されるものではない。この工程のうち、ヒドラジンと反応させる工程は、通常、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒を用いるが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの無極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒も用いることができる。また、無溶媒でも反応が進行する。反応温度は、室温~200℃で行うことができるが、一般には 100℃前後で反応が行われる。反応開始時における XI とヒドラジン水和物の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 10 ~ 1 : 100 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ~ 96 時間程度でよい。

次の $R_1C(OR_9)_3$ を用いる反応は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、あるいは無溶媒で反応を行う。60~150℃で本反応を行うことができるが、好ましくは 100~120℃が選択される。この第 2 段階の反応開始時における第 1 段階の反応生成物と $R_1C(OR_9)_3$ の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 2 ~ 1 : 30 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 1 ~ 8 時間程度でよい。

工程 4 は、水酸基をクロロ基、ブロモ基、トシル基、メシル基に変換する工程である。水酸基をクロロ基に変換するには塩化チオニル、濃塩酸、四塩化炭素-トリフェニルホスフィンなどのクロロ化試薬が用いられるが、他のクロロ化試薬を用いることも可能である。水酸基をブロモ基に変換するには、臭化チオ

ニル、臭化水素酸、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどのブロム化試薬が
 用いられるが、他のブロム化試薬も使用できる。水酸基をトシル基、メシル基
 に変換するには、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性条件下、それぞれ
 メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドを作用させること
 5 によって達成できる。反応は、通常、 -20°C ～室温で行われるが、好ましくは氷
 冷下で行われる。溶媒として、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系
 溶媒などが用いられるが、ピリジンなどを溶媒として使用できる。反応開始時
 における反応混合物中の XII とクロロ化試薬、ブロモ化試薬又はスルホニルクロ
 リド等の試薬の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 1 ~ 1
 10 : 5 が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常
 1 ~ 24 時間程度でよい。

XI は、下記に示す工程によっても製造できる。



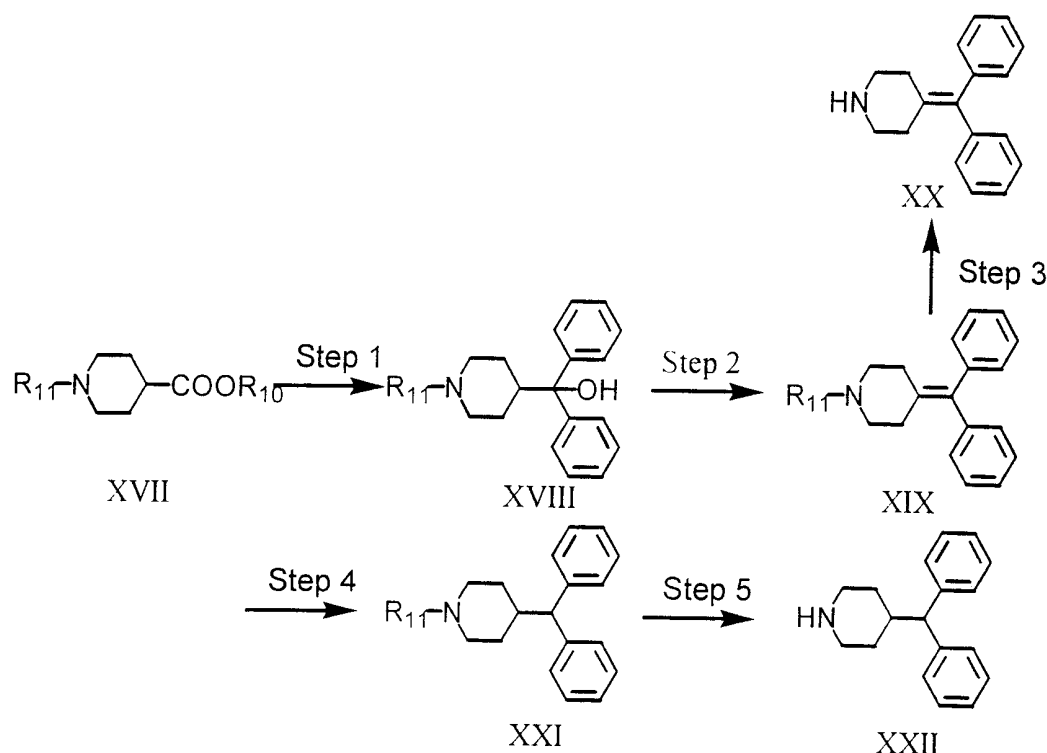
(式中、X、 R_2 、 R_3 は、前記定義と同じ)

工程1は、o-ニトロ安息香酸誘導体に $\text{H}_2\text{N-X-OH}$ (式中、Xは前記定義と同じ)
 15)を縮合させる工程である。縮合剤としては、一般に DCC、BOP、PyBOP などの
 アミノ酸同士を縮合させる縮合剤が使用されるが、これらに限定されるものでは
 ない。反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレンなどが使用
 され、氷冷下～室温で実施されることが好ましいが、他の温度でも行うことが
 できる。反応開始時における XIV、 $\text{H}_2\text{N-X-OH}$ 及び縮合剤の混合比率は、特に限
 20 定されないが、モル比で通常 1 : 1 : 1 ~ 1 : 3 : 3 程度が適当である。反応
 時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 3 ~ 24 時間程度でよい。

工程 2 は、ニトロ基をアミノ基に還元する工程である。一般には水素添加方法が用いられるが、他の還元方法を使用することもできる。水素添加反応の場合、通常、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、パラジウム/炭素、水酸化パラジウム、二酸化白金などの金属触媒が用いられるが、他の金属触媒も使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常、10～30℃でよい。また、反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常2～24時間程度でよい。

工程 3 は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、XVI を過剰の二硫化炭素と反応させる工程である。本工程に用いる塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムやピリジン、トリエチルアミンなどである。反応温度は、室温～100℃で実施されるが、60℃～80℃で実施されることが好ましい。反応開始時における XVI、二硫化炭素及び塩基の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 3 : 1～1 : 10 : 3 程度が適当である。また、反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2～96 時間程度でよい。

式 VII 中、Y が炭素原子であり、Z₂ がなく、Z₁ と Y が二重結合であり、Z₁ が QCR₆R₇R₈ で表され、Q と R₆ がなく、R₇、R₈ がともにフェニル基である XX、および Y が炭素原子であり、Z₂ がなく、Z₁ と Y が単結合、Z₁ が QCR₆R₇R₈ で表され、Q がなく、R₆ が水素で、R₇、R₈ がともにフェニル基である XXII は、下記の製造法によって製造される。



(式中、 R_{10} は、メチル基、エチル基を表し、 R_{11} は、アセチル基、Boc基、ベンジル基を表す)

工程 1 は、XVII にフェニル金属試薬を反応させる工程である。フェニル金属試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのグリニャール試薬、フェニルリチウムなどを使用することができるがこれらに限定されない。反応は、
 5 $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で進行するが、好ましくは氷冷下～室温で実施される。反応溶媒は、通常、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒が用いられる。反応開始時における XVII とフェニル金属試薬の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 2 ～ 1 : 4 程度が適当である。反応時間は、反応
 10 温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ～ 24 時間程度でよい。

工程 2 は、無水酢酸中、加熱環流するか、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒中、希塩酸や希硫酸などの希鉱酸で処理することによって達成できる。ギ酸や酢酸などの有機酸を用いることも可能である。反応開始時における XVIII と酸の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 0.1
 15 ～ 1 : 10 程度が適当である。反応時間は、通常 5 ～ 24 時間程度でよい。

工程 3 は、窒素原子上の保護基を除去する工程である。 R_{11} がアセチル基の場合、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒中、水酸化ナトリウム

水溶液、水酸化カリウム水溶液などを加えて加熱環流することにより達成できる。この場合、反応開始時における XIX と塩基の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 ~ 1 : 5 程度が適当である。反応時間は、通常 5 ~ 20 時間程度でよい。

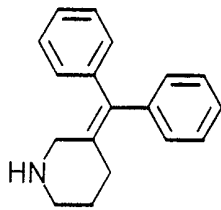
5 R_{11} が Boc 基の場合、クロロホルムや塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒中、トリフルオロ酢酸などの有機酸や希塩酸などの希鉱酸で処理することによって X が得られる。本反応は、 -20°C ~ 50°C で実施できるが、通常、室温で行われる。この場合、反応開始時における XIX と酸の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 0.1 ~ 1 : 10 程度が適当である。反応時間は、通常 3 ~ 10 24 時間程度でよい。

R_{11} がベンジル基の場合、液体アンモニア中、ナトリウム、リチウムを作用させることによってベンジル基を除去できる。この場合、反応開始時における XIX とアルカリ金属との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 ~ 1 : 5 程度が適当である。反応時間は、通常 1 ~ 10 時間程度でよい。

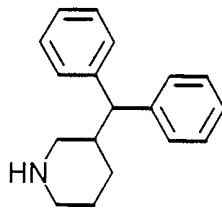
15 工程 4 は、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの極性溶媒中、パラジウム/炭素、水酸化パラジウムなどのパラジウム系触媒、あるいは二酸化白金などの白金系触媒などを用い、水素添加することによって達成できる。反応温度は特に限定されないが、通常 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度が適当である。反応時間は、通常 3 ~ 48 時間程度
20 でよい。なお、 R_{11} がベンジル基である場合、工程 4 によって XXII が一挙に得られる。

工程 5 は、工程 3 と同様に実施することができる。

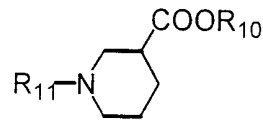
また、式 VII 中、Y が炭素原子であり、 Z_1 がなく、 Z_2 と炭素原子が二重結合であり、 Z_2 が $\text{QCR}_6\text{R}_7\text{R}_8$ で、Q と R_6 がなく、 R_7 、 R_8 がともにフェニル基である
25 XXIII、および Y が炭素原子、 Z_1 がなく、 Z_2 と炭素原子が単結合、 Z_2 が $\text{QCR}_6\text{R}_7\text{R}_8$ で表され、Q がなく、 R_6 が水素で、 R_7 、 R_8 がともにフェニル基である XXIV は、XXV を出発原料としてそれぞれ XX や XXII の製造法と同様に製造することができる。



XXIII



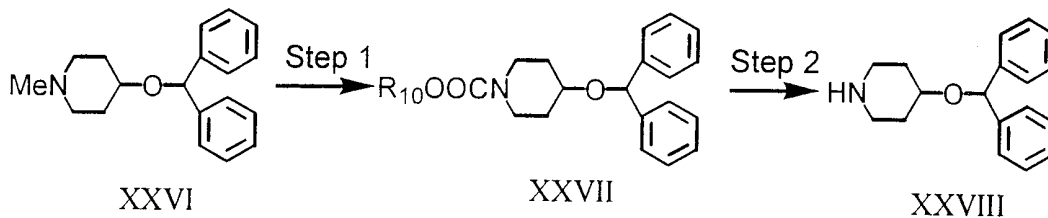
XXIV



XXV

(式中、 R_{10} 、 R_{11} は前記定義と同じ)

式 VII 中、 Y が炭素原子、 Z_2 がなく、 Y と Z_1 が単結合、 Z_1 が $QCR_6R_7R_8$ であり、 Q が酸素原子で、 R_6 が水素、 R_7 、 R_8 がフェニル基である XXVIII は、下記の方法により製造される。



XXVI

XXVII

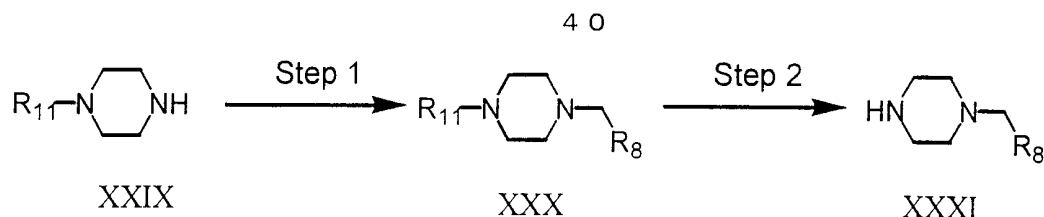
XXVIII

5 (式中 R_{10} は、前記定義と同じ)

工程 1 は、ジフェニルメトキシ N-メチルピペリジン XXVI をベンゼン、トルエンなどの無極性溶媒中、クロロギ酸アルキルと反応させ XXVII に変換する工程である。本工程は、 $60^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ でも十分な反応速度が得られるが、他の温度でも実施できる。反応開始時における XXVI とクロロギ酸アルキルの混合比率は、
10 特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 ~ 1 : 3 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 10 ~ 24 時間程度でよい。

工程 2 は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、塩基性条件下で加熱環流することによって達成できる。塩基として水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウムが好ましいが、これらに限定されるものではない。反応開始時における XXVII と塩基の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常
15 1 : 2 ~ 1 : 5 程度が適当である。反応時間は、通常 10 ~ 40 時間程度でよい。

式 VII 中、 Y が窒素原子であり、 Z_2 がなく、 Y と Z_1 が単結合であり、 Z_1 が QC
20 $R_6R_7R_8$ で、 Q が存在しなく、 R_6 が水素、 R_6 、 R_7 がともに水素である XXXI は、
ピペラジン誘導体 XXIX と置換、非置換アルデヒドから製造することができる。



(式中、 R_8 、 R_{11} は、前記定義と同じ)

ピペラジン誘導体 XXIX と置換、非置換アルデヒドを縮合させるには、ベンゼンやトルエンなどの溶媒中、Dean-Stark 装置を用いて共沸脱水させるか、トリフルオロホウ素などのルイス酸を用いて達成することができる。後者の場合、
 5 反応温度は特に限定されないが、通常、 $-20 \sim 30^\circ\text{C}$ 程度が適当である。反応開始時における XXIX とルイス酸との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 $1 : 0.1 \sim 1 : 1$ 程度が適当である。反応時間は、通常 $1 \sim 10$ 時間程度でよい。次にメタノールなどのアルコール系溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元すると XXX が得られる。

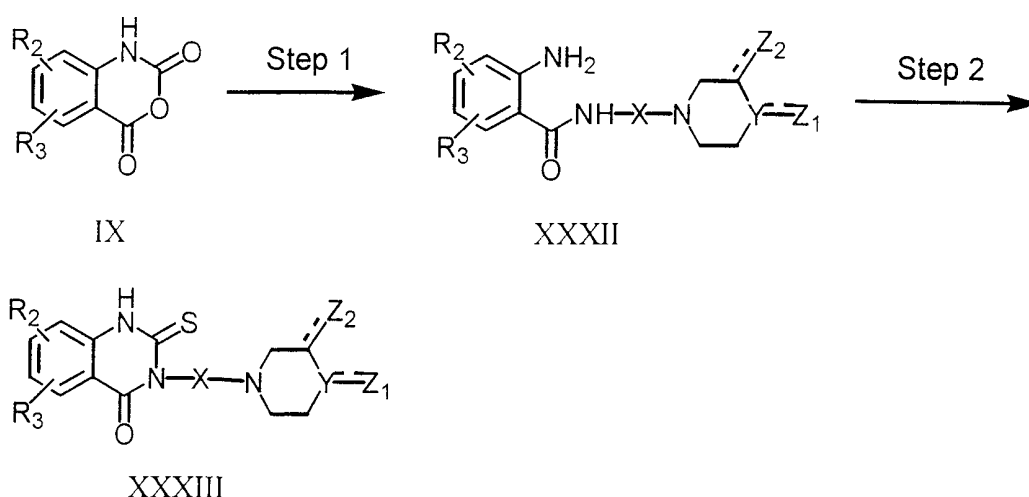
10 また、メタノールなどのアルコール系溶媒中、ピペラジン誘導体と置換、非置換アルデヒドを共存させ、トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム、あるいは水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理することによっても XXX を得ることができる。トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム、あるいは水素化シアノホウ素ナトリウムなどを還元剤として用いる場合、 $-20^\circ\text{C} \sim$ 室温で反応を行うことが好ましいが、それ以外の温度でも実施可能である。本反応に用いる酸
 15 として、一般に酢酸、塩酸などが使用されるが、これらに限定されるものではない。反応開始時におけるピペラジン誘導体と置換若しくは非置換アルデヒド、還元剤及び酸の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 $1 : 1 : 1 : 1 \sim 1 : 1 : 3 : 2$ 程度が適当である。反応時間は、通常 $2 \sim 10$ 時間程度でよい。
 20

工程 2 は、XX 製造の工程 3 と同様に実施することができる。

式 VII 中、 Y が窒素原子であり、 Z_2 がなく、 Y と Z_1 が単結合であり、 Z_1 が炭素数 6-18 の置換、または非置換シクロヘキシル基である化合物は、上記と同様の方法で製造することができる。

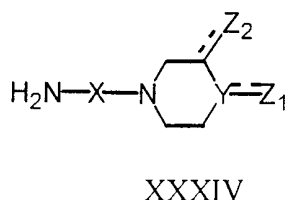
25 式 VIII で表される化合物のうち、 W が窒素原子である XXXIII は、下記の工程により製造することができる。

4 1



(式中、X、Y、Z₁、Z₂、R₂、R₃は、前記定義と同じ)

工程 1 は、イサト酸無水物 IX と下記式で表される XXXIV を縮合させる工程である。反応溶媒としては、通常、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒が用いられるが、他の溶媒も使用することができる。本反応は、0℃～50℃で行うことができるが、室温でも十分な反応速度を得ることができる。反応開始時における IX と XXXIV との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 ～ 1 : 2 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 1 ～ 24 時間程度でよい。



(式中、X、Y、Z₁、Z₂は、前記定義と同じ)

工程 2 は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、XXXII に過剰の二硫化炭素を反応させ、XXXIII を得る反応である。二硫化炭素の等量は、通常、2～4 等量使用するが、さらに等量を増やすことも可能である。塩基として、通常、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムやピリジン、トリエチルアミンなどが用いられるが、他の塩基も使用できる。反応温度として、60～80℃が選択されるが、他の温度でも実施することができる。反応開始時における XXXII と塩基の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 ～ 1 : 3 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ～ 96 時間程度でよい。

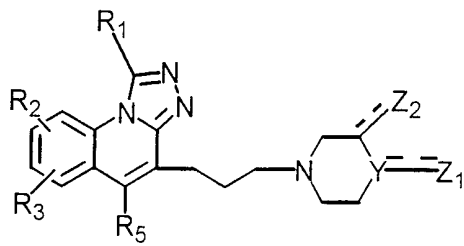
式 XXXIV は、NC-X-A (A は、前記定義と同じ) と VII を塩基性条件下、アセトニトリルやジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中、室温～100℃、好ましくは、70～80℃ で反応させた後、シアノ基を還元することによって製造できる。塩基として、通常、炭酸カリウムなどが使用されるが、他の塩基も使用することができる。反応開始時における NC-X-A と VII と塩基の混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 1 : 1 : 1 ～ 1 : 2 : 4 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ～ 48 時間程度でよい。シアノ基の還元は、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を用いるか、パラジウム/炭素、水酸化パラジウム、二酸化白金などの金属触媒を用いる水素添加でも達成できるが、他の還元条件も使用できる。

上記のようにして得られた VI と VII を反応させて IV を得る工程は、次のようにして行うことができる。本工程は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、50～100℃に加熱することによって達成できる。反応開始時における反応混合物中の VI と VII の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 1 ～ 1 : 3 程度が適当である。反応時間は反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2～24 時間程度でよい。

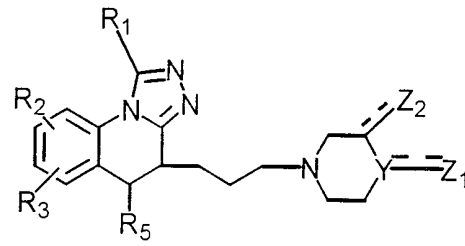
また、式 VIIII にヒドラジン、続いて $R_1C(OR_9)_3$ (式中、 R_1 は、前記定義と同じ。 R_9 は、メチル基、エチル基、プロピル基を表す) を反応させる工程は、XIII 製造工程の工程 3 と同様に行うことができる。

式 I で表される化合物のうち、W と V が炭素原子であり、X が n-プロピル基であり、 R_4 がなく、 R_5 が水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、または炭素数 6～22 の置換、非置換フェニル基、炭素数 6～22 の置換、非置換シクロアルキル基で、W と V の結合が二重結合である XXXV、および W と V が炭素原子であり、X が n-プロピル基であり、 R_4 が水素で、 R_5 が水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、または炭素数 6～22 の置換、非置換フェニル基、または炭素数 6～22 の置換、非置換シクロアルキル基で W と V の結合が単結合である XXXVI は、下記の工程によって

製造される。

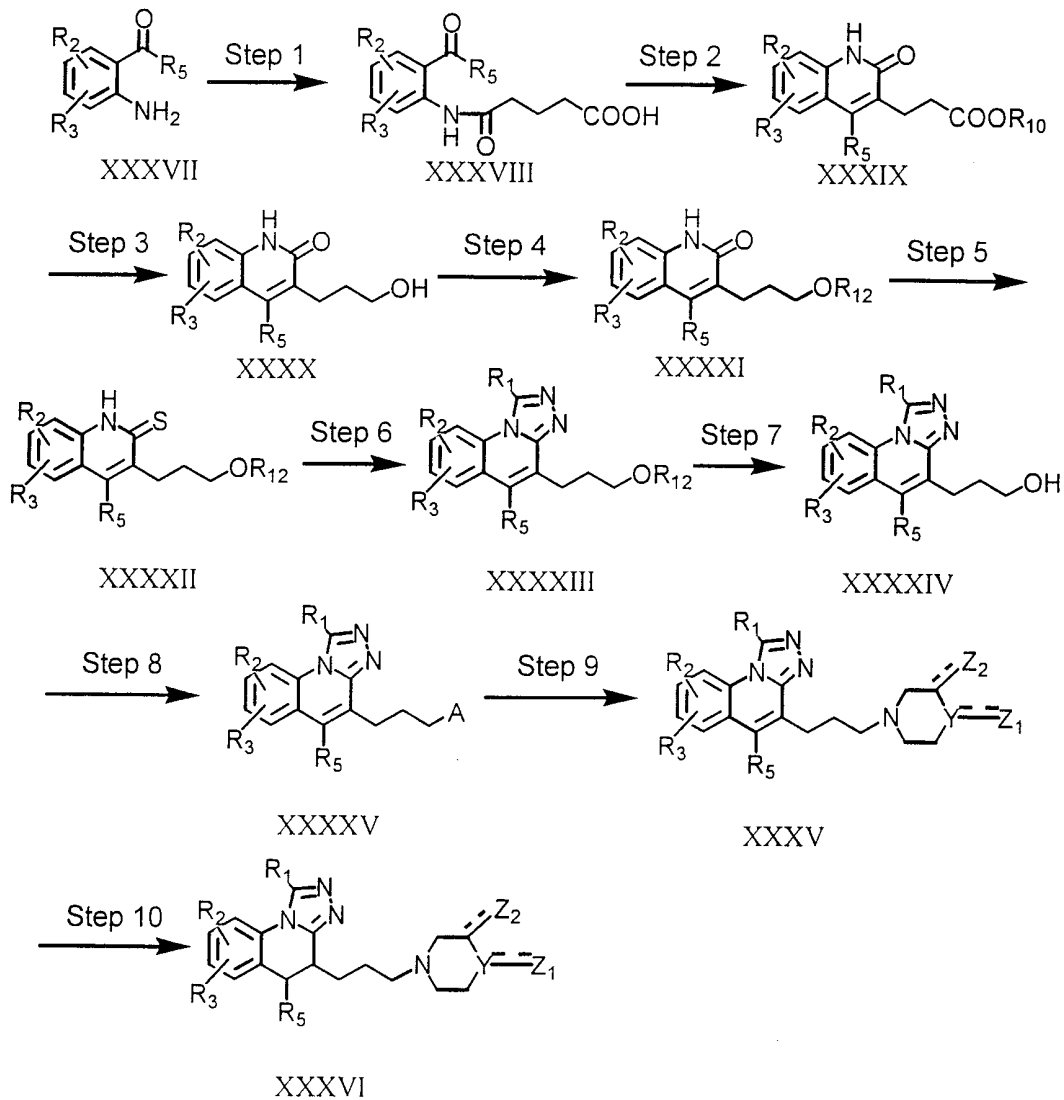


XXXV



XXXVI

(式中、Y、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、R₅は、前記定義と同じ)



(式中、R₂、R₃、R₅、R₁₀は前記定義と同じ。R₁₂は、ベンジル基、テトラピラニル基、メトキシメチル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基を表す。)

工程1は、ベンゼン、トルエンなどの無極性溶媒中、XXXVIIをグルタル酸無

水物と反応させ、XXXVIIIを得る工程である。通常、加熱環流下で反応が行われるが、他の温度でも反応は、進行する。反応開始時におけるXXXVIIとグルタル酸無水物との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 1 ~ 1 : 2程度が適当である。反応時間は、通常4 ~ 12時間程度でよい。

5 工程2は、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液中、加熱環流することによって環化体を得た後に、塩酸、硫酸などの酸性条件下、メタノール、あるいはエタノール中で加熱環流することによって達成できる。第1段階に用いる塩基として、一般に水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液が使用されるが、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどエーテル系溶媒中、
10 カリウムt-ブトキシドなどの塩基を用いることもできる。第1段階の反応開始時におけるXXXVIIIと塩基との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 1 ~ 1 : 5程度が適当である。反応時間は、通常4 ~ 12時間程度でよい。第2段階の反応時間は、通常3 ~ 8時間程度でよい。

工程3は、エステル基を還元する工程である。還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジイソブチル水素化アルミニウムなどが用いられるが、他の還元剤も使用できる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどエーテル系溶媒中などが使用される。反応温度は、特に限定されないが、通常-10 ~ 30℃程度が適当である。反応開始時におけるXXXIXと還元剤との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 1 ~ 1 : 3程度が適当
15 である。反応時間は、通常2 ~ 6時間程度でよい。

工程4は、アルコールを保護する工程である。 $R_{1,2}$ がt-ブチルジフェニルシリル基の場合、通常、ジメチルホルムアミド中、イミダゾールを塩基としてt-ブチルジフェニルシリルクロリドを作用させることによって達成できる。 $R_{1,2}$ がt-ブチルジメチルシリル基の場合、通常、ジメチルホルムアミド、テトラ
20 ヒドロフランなどの極性溶媒中、イミダゾールやモルホリンなどを塩基としてt-ブチルジメチルシリルクロリドを作用させる。 $R_{1,4}$ がトリメチルシリル基の場合、通常、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒中、ピリジンやモルホリンなどを塩基としてトリメチルシリルクロリドを作用させることによって達成されるが、他の方法も使

用できる。 R_{12} がベンジル基の場合、一般にテトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、水素化ナトリウムやカリウム t -ブトキシドなどの塩基を使用し、臭化ベンジルと反応させることによって達成できる。また、他の方法も使用できる。 R_{12} がテトラヒドロピラニル基の場合、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒中、酸性条件下、ジヒドロピランと反応させることにより実施できる。酸として通常、 p -トルエンスルホン酸が使用されるが、これに限定させるものではない。 R_{12} がメトキシメチル基の場合、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンを塩基としてクロロメチルメチルエーテルを作用させることによって達成されるが、他の方法も使用できる。これらの場合、反応温度は、特に限定されないが、通常 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度が適当である。反応開始時における XXXX と塩基又は酸との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常 $1 : 1 \sim 1 : 3$ 程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常 $1 \sim 24$ 時間程度でよい。

工程 5 は、XXXXI に過剰の五硫化ニリンやローソン試薬を反応させ、XXXXII を得る反応である。五硫化ニリンやローソン試薬は、通常、 $1 \sim 4$ 等量使用するが、さらに等量を増やすことも可能である。五硫化ニリンを用いる場合、テトラヒドロフランやジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、塩基として、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなどが用いられるが、他の塩基も使用できる。反応温度として、 $50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が選択されるが、他の温度でも実施することができる。ローソン試薬を用いる場合、トルエンなどの無極性溶媒やジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ で加熱することにより XXXXII が得られる。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、五硫化ニリンの場合、通常 $20 \sim 200$ 時間、ローソン試薬の場合、通常 $2 \sim 10$ 時間程度でよい。

工程 6 は、ヒドラジン水和物、続いて $R_1\text{C}(\text{OR}_9)_3$ を作用させることによって達成できる。 $R_1\text{C}(\text{OR}_9)_3$ として、 R_1 がメチル基の場合、一般にはオルト酢酸トリエチルが用いられるが、これに限定されるものではない。この工程のうち、ヒドラジンと反応させる工程は、通常、メタノール、エタノールなどのアルコ

ール系溶媒を用いるが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの無極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒も用いることができる。また、無溶媒でも反応が進行する。反応温度は、室温～200℃で行うことができるが、一般には100℃前後で反応が行われる。反応開始時における XXXXII
5 とヒドラジン水和物との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 10～1 : 100程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常20～150時間程度でよい。

次の $R_1C(OR_9)_3$ を用いる反応は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中、あるいは無溶媒で反応を行う。60～150℃で本反応を行うことができるが、好ましくは100～120℃が選択される。この第2段階の反応開始時における第1段階の反応生成物と $R_1C(OR_9)_3$ との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 2～1 : 30程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常1～8時間程度でよい。

工程7は、水酸基の保護基を除去する工程である。 R_{12} がジフェニルメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基の場合、一般にジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中、室温でテトラ *n*-ブチルアンモニウムフルオリドを作用させるか、テトラヒドロフラン-水などの混合溶媒中、室温～60℃で酢酸で処理することにより実施される。他の反応条件を使用することも可能である。前者の場合、反応開始時における XXXXIII とテトラ *n*-ブチルアンモニウムフルオリドとの混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 1
15 ～1 : 3程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常2～12時間程度でよい。また、後者の場合、反応開始時における XXXXIII と酢酸との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1 : 0.1～1 : 3程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常
20 1～10時間程度でよい。

R_{12} がベンジル基の場合、一般にメタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの極性溶媒中、パラジウム/炭素、水酸化パラジウムなどのパラジウム系触媒、あるいは二酸化白

金などの白金系触媒など用い、水素添加することによって達成できるが、他の方法も使用できる。反応温度は特に限定されないが、通常10～30℃程度が適当である。また、反応時間は反応温度等に応じて適宜選択されるが通常2～12時間程度でよい。

- 5 R_{12} がテトラヒドロピラニル基の場合、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなど溶媒中、希塩酸、希硫酸など希鉱酸やp-トルエンスルホン酸などの有機酸で処理することにより実施できる。反応温度は、氷冷下～室温が好ましいがこれに限定されるものではない。反応開始時におけるXXXXIIIと有機酸との混合比率は、
10 特に限定されないが、モル比で通常1：0.1～1：1程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常1～10時間程度でよい。

- R_{12} がメトキシメチル基の場合、メタノールなどを溶媒として希塩酸、希硫酸など希鉱酸やp-トルエンスルホン酸などの有機酸で加熱することにより達成できる。反応温度は、特に限定されないが、通常10～60℃程度が適当である。
15 反応開始時におけるXXXXIIIと有機酸との混合比率は、特に限定されないが、モル比で通常1：0.1～1：10程度が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが通常1～10時間程度でよい。

- 工程8は、水酸基をクロロ基、ブロモ基、トシル基、メシル基に変換する工程である。水酸基をクロロ基に変換するには塩化チオニル、濃塩酸、四塩化炭素-トリフェニルホスフィンなどのクロロ化試薬が用いられるが、他のクロロ化試薬を用いることも可能である。水酸基をブロモ基に変換するには、臭化チオニル、臭化水素酸、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどのブロム化試薬が
20 用いられるが、他のブロム化試薬も使用できる。水酸基をトシル基、メシル基に変換するには、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性条件下、それぞれ
25 メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリドを作用させる。本反応は、通常、-20℃～室温で行われるが、好ましくは氷冷下で行われる。溶媒として、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒などが用いられるが、ピリジンなどを溶媒として使用できる。反応開始時における反応混合物中

の XXXXIV とクロロ化試薬、ブロモ化試薬又はスルホニルクロリド等の試薬の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 1 ~ 1 : 3 が適当である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ~ 30 時間程度でよい。

- 5 工程 9 は、塩基性条件下、アセトニトリルやジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中、XXXXV と VII を室温 ~ 100°C、好ましくは、70 ~ 80°C で反応させる工程である。塩基として、通常、炭酸カリウムが使用されるが、他の塩基も使用することができる。反応開始時における反応混合物中の XXXXV と VII の混合比率は、特に限定されないが、通常モル比で 1 : 1 ~ 1 : 2 が適当である。反応
10 時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 2 ~ 48 時間程度でよい。

- 工程 10 は、二重結合を還元する工程である。一般にメタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの極性溶媒中、パラジウム/炭素、水酸化パラジウムなどのパラジウム系触媒、あるいは二酸化白金などの白金系触媒など用い、水素添加することによって達成
15 できるが、他の方法も使用できる。反応温度は特に限定されないが、通常 10 ~ 30°C 程度が適当である。また、反応時間は反応温度等に応じて適宜選択されるが通常 2 ~ 40 時間程度でよい。

- 本発明で用いる新規トリアゾロ誘導体が 1 個またはそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学異性体が
20 存在し得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。

- 式 I で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩な
25 どの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン、グルタミン酸付加塩などが上げられる。

 式 I で表されるトリアゾロ誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、下記実施例において具体的に示されるように、CCR1、CCR2、CCR3 等のケモカイン受

容体を介するケモカイン、特に CC ケモカインの作用を阻害することを利用した種々の疾患の治療に用いることができる。例えば、本発明のトリアゾロ誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治療薬や慢性関節リウマチなどの炎症性疾患の治療薬、腎炎、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療薬、抗エイズ薬として有用である。これ以外にもケモカインの関与すると考えられる種々の疾患に対し、予防、および治療薬として用いることができる。

式 I で表される化合物およびその酸付加塩は、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的（例えば経皮投与、静脈投与、直腸内投与など）に投与することができる。投与のための剤形としては、具体的には錠剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤などが挙げられる。かかる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる各種担体を含有するものである。例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、澱粉、ショ糖、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴ

ール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、またはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

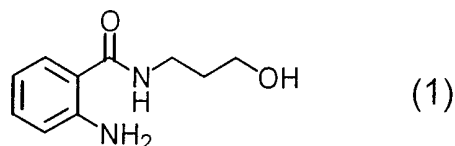
式Iで表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当り0.1~1000mgを、好ましくは1~200mgを1回または数回に分けて投与することができる。

なお、上記各剤形は式Iで表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血相板活性化因子(PAF)拮抗剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリン β 受容体拮抗剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体的に説明する。もっとも、本発

明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1 N-(3-ヒドロキシプロピル) (2-アミノフェニル) ホルムアミド (1)



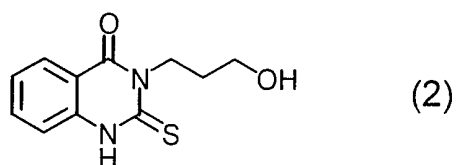
イサト酸無水物 (6.0g)、3-アミノプロパノール (2.8ml) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、室温で4時間攪拌した。テトラヒドロフランを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製すると、5.94gのN-(3-ヒドロキシプロピル) (2-アミノフェニル) ホルムアミドが得られた。収率83%。

MS (EI, m/z) : 194 (M^+)

IR (KBr) : 3467, 3358, 3280, 2943, 1627, 1542, 1267, 1062, 930, 748, 686 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.76 (quint, J=6.0), 3.26 (1H, brs), 3.58 (2H, q, J=6.0), 3.70 (2H, q, J=5.5), 5.50 (2H, s), 6.52 (1H, brs), 6.61-6.69 (2H, m), 7.21 (1H, dt, J=7.1, 1.4), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 1.4),

実施例 2 3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (2)



N-(3-ヒドロキシプロピル) (2-アミノフェニル) ホルムアミド (2.04g)、水酸化ナトリウム (817mg)、二硫化炭素 (2.4ml) をエタノール (15ml) に加え、60°Cで5時間、さらに二硫化炭素 (0.3ml) を加え一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ取すると、2.23gの3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率90%。

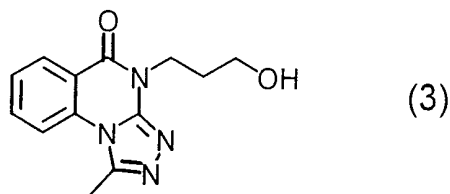
m. p. : 182-184°C

MS (EI, m/z) : 236 (M^+)

IR (KBr) : 3334, 3207, 2965, 2871, 1694, 1622, 1539, 1133, 1034, 687, 640 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 1.81 (2H, quint, J=7.7), 3.46 (2H, q, J=5.5), 4.42 (2H, t, J=7.4), 4.50 (1H, t, J=5.2), 7.31 (1H, t, J=8.0), 7.36 (1H, d, J=8.2), 7.72 (1H, t, J=8.2), 7.94 (1H, d, J=8.0)

実施例3 2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ
[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(3)



3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(2.04g)をエ
タノール(40ml)、ヒドラジン水和物(20ml)に加え、80~90℃で3時間撹拌した。

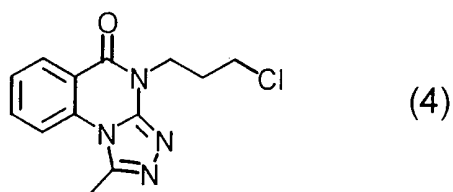
5 エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(30ml)、オルト酢酸ト
リエチル(4.3ml)を加え110℃で3時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマト(ジクロロメタン：エタノール=6：1)で精製すると、1.1g
の2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.
0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率49.
10 8%。

MS(m/z, EI): 258 (M⁺)

IR(KBr): 3364, 2954, 1675, 1499, 1081, 764cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ: 1.87(2H, quint, J=6.6), 2.83(3H, s), 3.48(2H, t, J=6.2
, 7.90(1H, t, J=7.4), 8.03(1H, d, J=8.2), 8.24(1H, d, J=7.7)

15 **実施例4** 2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.
4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(4)



2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.
0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(980mg)をジクロロメ
タン(70ml)に溶解し、四塩化炭素(1ml)、トリフェニルホスフィン(2.9g)を加え、
20 室温で一晩撹拌した。さらに反応が完結するまで四塩化炭素、トリフェニルホ
スフィンを加え室温で二晩撹拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム
クロマト(酢酸エチル：エタノール=8：1)で精製すると、915mgの2,4,5,7-テ

トラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率87%。

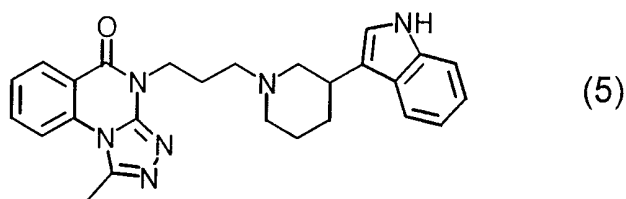
m. p. : 157-159°C

MS(EI, m/z) : 276 (M⁺)

5 IR(KBr) : 1676, 1568, 1491, 1441, 764cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.38(2H, quint, J=6.9), 2.95(3H, s), 3.66(2H, t, J=6.9), 4.53(2H, t, J=7.2), 7.57(1H, t, J=7.2), 7.83(1H, t, J=7.2), 7.89(1H, d, J=7.7), 8.46(1H, d, J=7.8)

10 **実施例 5** 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(3-インドール-3-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(5)



15 3-(3-ピペリジノ)インドール (225 mg)、2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(285mg)、炭酸カリウム(142mg)をジメチルホルムアミド(7ml)に加え、70°Cで6時間、90°Cで2時間攪拌した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣に水を加え、ジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=3:1)で精製すると、193mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率42%。

20 m. p. : 207-209°C (分解)

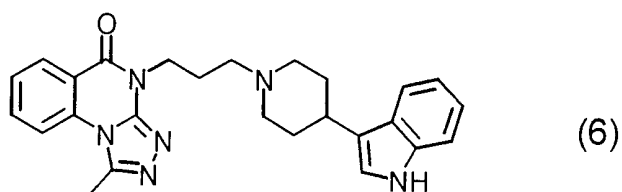
IR(KBr) : 3244, 2922, 1680, 1608, 1573, 1491, 1438, 754cm⁻¹

25 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.3-2.1(5H, m), 2.11(2H, quint, J=7.2), 2.55(2H, t, J=7.2), 2.90(3H, m), 2.92(3H, s), 3.12(1H, brd), 4.47(2H, t, J=7.2), 6.97(1H, s

), 7.05–7.09 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.8), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=8.7), 7.81 (1H, t, J=7.8), 7.81 (1H, t, J=7.8), 7.86 (1H, t, J=8.0), 7.98 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=7.2)

HR-MS: 計算値. $C_{26}H_{28}N_6O$ 440.2325 測定値 440.2307

- 5 実施例 6 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(6)



- 3-(3-ピペリジノ)インドール (280 mg)、2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン (270mg)、炭酸カリウム(220mg)をジメチルホルムアミド(7ml)に加え、80°Cで7時間攪拌した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣に水を加えジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製すると、135 mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(3-インドール-3-イルピペリジル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率31%。

m. p. : 207–212°C (分解)

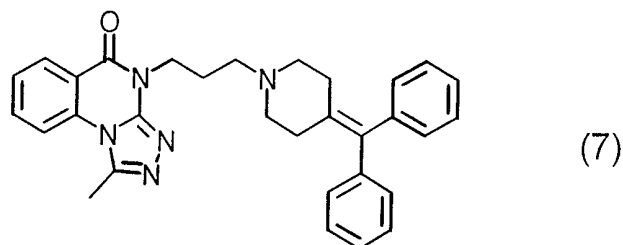
IR(KBr) : 3250, 2925, 1681, 1609, 1574, 1490, 1437, 757 cm^{-1}

- 20 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.17 (8H, m), 2.58 (2H, t, J=7.2), 2.76 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (2H, brd, J=11.8), 4.47 (2H, t, J=6.8), 6.87 (1H, s), 7.07 (1H, t, J=8.0), 7.17 (1H, t, J=8.0), 7.34 (1H, d, J=8.0), 7.57 (1H, mt, J=7.2), 7.81 (1H, t, J=8.4), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, t, J=8.0), 8.48 (1H, d, J=8.0),

HR-MS: 計算値. $C_{26}H_{28}N_6O$ 440.2325 測定値 440.2295

- 25 実施例 7 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチレン) ピペリ

ジル) プロピル) トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペン
タエン-8-オン(7)



ジフェニルメチレンピペリジン (390 mg)、2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロ
プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-
5 ペンタエン-8-オン (312mg)、炭酸カリウム(360mg)をジメチルホルムアミド(7m
l)に加え、70°Cで8時間攪拌した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣に
水を加えジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム
で乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
(酢酸エチル：エタノール=5：1)で精製すると、194mgの2,4,5,7-テトラアザ
10 -3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチレン)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.
0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率3
5%。

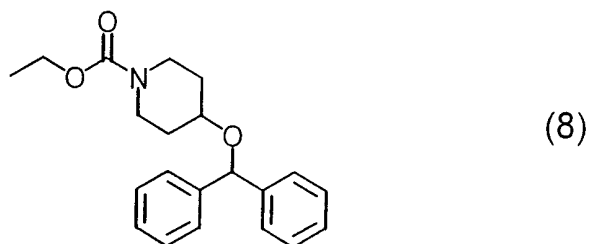
m. p. : 157-159°C

IR(KBr) : 2953, 2806, 1675, 1571, 1491, 761, 704cm⁻¹

15 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.08 (2H, q, J=7.0), 2.29 (4H, m), 2.46 (4H, m), 2.53 (2H,
t, J=7.8), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, J=7.4), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.82 (1H, d, 8.2),
7.87 (1H, d, 8.2), 8.45 (1H, d, J=8.0)

HR-MS: 計算値. C₃₁H₃₁N₅O 489.2529 測定値 489.2545

実施例 8 4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジンカルボン酸エチル(8)

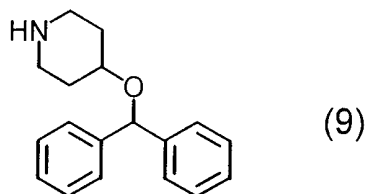


20 ジフェニルメトキシピペリジン塩酸塩(12.1g)に水酸化ナトリウム水溶液(4.2
g、70ml)を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をトルエン(75ml)に溶解し、クロロギ酸エチル(3.9ml)を加え70°Cで10時間、さらにクロロギ酸エチル(3.5ml)を加え70°Cで10時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル：ヘキサン=5：1)で精製すると、9.7gの4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジンカルボン酸エチルが得られた。収率75%。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24(3H, t, $J=7.1$), 1.58-1.89(4H, m), 3.15-3.24(2H, m), 3.55-3.66(1H, m), 3.75-3.78(2H, m), 4.11(2H, q, $J=7.1$), 5.52(1H, s), 7.22-7.35(10H, m)

実施例 9 4-ジフェニルメトキシピペリジン(9)

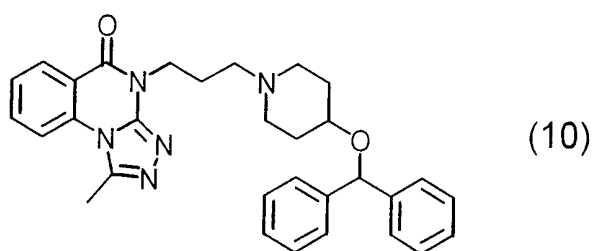


4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジンカルボン酸エチル(9.7g)をエタノール(85ml)、水(35ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(6.1g)を加え、40時間加熱還流した。エタノールを留去し、残渣に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(酢酸エチル：エタノール=5：1)で精製すると7.1gの4-ジフェニルメトキシピペリジンが得られた。収率90%。

IR(KBr): 3288, 2934, 1450, 1090, 700 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.60(2H, m), 1.85-1.97(2H, m), 2.50-2.62(2H, m), 3.02-3.15(2H, m), 3.40-3.57(2H, m), 5.55(1H, s), 7.20-7.42(10H, m)

実施例 10 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメトキシ)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(10)



4-ジフェニルメトキシピペリジン (370mg)、2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (370mg)、炭酸カリウム (190mg) をジメチルホルムアミド (7ml) に加え、80°C で16時間攪拌した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣に水を加えてジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル : エタノール = 8 : 1) で精製すると、255mg の2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメトキシ)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。

5 収率36%。

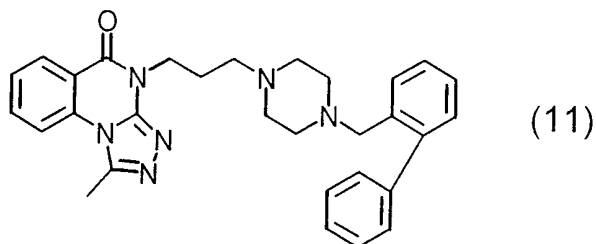
IR (KBr) : 2940, 1678, 1613, 1572, 1071, 758, 703 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.83 (4H, m), 1.92-2.11 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.1$), 2.60-2.74 (2H, m), 2.93 (3H, m), 3.34 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.14-7.42 (10H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$), 7.80 (1H, t, $J=7.7$), 7.86 (1H, d, $J=7.7$) 8.44 (1H, dd, $J=8.0, 1.0$)

15 0)

HR-MS: 計算値. $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ 507.2635 測定値 507.2642

実施例 11 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-(2-フェニルフェニル)メチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (11)



2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (226mg)、N-(2-フェニル

20

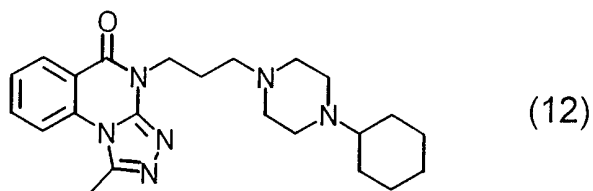
ベンジル) ピペラジン (230mg)、炭酸カリウム (240mg) をアセトニトリル (8ml) に
 加え、80°Cで2昼夜撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し
 た後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留
 去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル : エタノール = 12 : 1
 5) で精製すると、165mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((2-フェニル
 フェニル) メチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-
 1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率41%。

IR (KBr) : 3478, 2984, 1696, 1634, 1443, 952, 760 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2. 03 (2H, quint, $J=7. 0$), 2. 0-2. 40 (8H, m), 2. 47 (2H, t,
 10 $J=7. 0$), 2. 90 (3H, s), 3. 26 (2H, s), 4. 42 (2H, t, $J=7. 2$), 7. 2-7. 55 (10H, m), 7. 75 (1H,
 d, $J=7. 8$), 7. 78 (1H, t, $J=7. 4$), 8. 43 (1H, d, $J=7. 8$)

HR-MS: 計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 492. 2637 測定値 492. 2610

実施例 12 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-シクロヘキシル) ピペラジ
 ニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペン
 15 タエン-8-オン (12)



2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ [7. 4. 0. 0<2,
 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン (204mg)、シクロヘキシ
 ルピペラジン (176mg)、炭酸カリウム (142mg) をアセトニトリル (10ml) に加え、
 90°Cで20時間撹拌した。アセトニトリルを留去し、残渣に水を加えてジクロロ
 20 メタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジ
 クロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ジクロロメタ
 ン : エタノール = 3 : 1) で精製すると、145mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-
 7-(3-(4-シクロヘキシル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] ト
 リデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率48%。

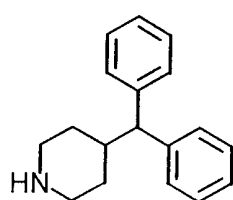
m. p. : 118-120°C

IR (KBr) : 2926, 2853, 2815, 1675, 1569, 1492, 1445, 1159, 761 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.30 (6H, m), 1.60–1.85 (4H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.25–2.60 (8H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.2$), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=7.2$), 7.56 (1H, t, $J=7.2$), 7.81 (1H, td, $J=7.2, 1.4$), 8.45 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$), 7.85 (1H, d, $J=7.4$)

HR-MS: 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$ 409.2716 測定値 409.2718

実施例 13 4-ジフェニルメチルピペリジン (13)



(13)

4-ジフェニルメチレンピペリジン塩酸塩 (6.21g) をメタノール (30ml) に加え、アルゴン置換した後、10%パラジウムカーボン (1.54g)、および少量の濃塩酸を加えた後水素置換し、3.5気圧、室温で10.5時間反応させた。10%パラジウムカーボンをセライトろ過し、ろ液を濃縮した。再びこの残渣をメタノール (30ml) に溶解し、10%パラジウムカーボン (1.50g)、および少量の濃塩酸を加えた後、水素置換し、3.5気圧、室温で21時間反応した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した後、残渣をメタノール/エーテルで再結晶すると、2.38gの4-ジフェニルメチルピペリジン塩酸塩が得られた。収率38%。

m. p. : 259–268°C (塩酸塩)

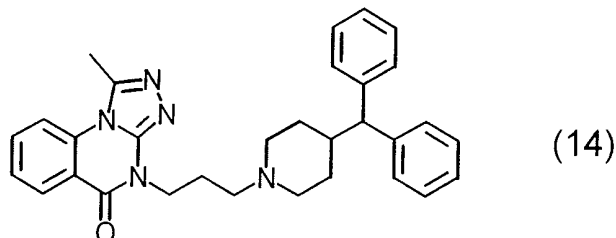
MS (FAB, m/z) : 252 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

IR (KBr) : 2923, 2794, 2494, 1635, 1578, 1494, 1447, 1429, 1317, 1280, 1138, 1073, 958 cm^{-1}

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 1.35 (1H, ddd, $J=28.3, 15.1, 4.1$), 1.76 (2H, d, $J=14.3$), 2.57 (1H, ddt, $J=22.8, 11.3, 3.3$), 2.97 (2H, dt, $J=12.9, 3.0$), 3.29–3.35 (2H, m), 3.58 (2H, d, $J=11.3$), 7.16 (2H, tt, $J=6.3, 1.4$), 7.27 (4H, t, $J=6.6$), 7.36 (4H, d, $J=7.1$)

実施例 14 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリ

ジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペン
タエン-8-オン(14)



4-ジフェニルメチルピペリジン塩酸塩(230 mg)、2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-
クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10)
5),11-ペンタエン-8-オン(328mg)、炭酸カリウム(909mg)をアセトニトリル(8ml)
に加え、110°Cで44時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した後、残
渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル~メタノール:クロロホルム=1:1
00~1:10)で精製すると、332mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフ
エニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),
10 3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた(収率84%)。続いてフリー体を
メタノール5mlに溶かし、室温で塩酸/メタノール(2.5M)0.3mlを加え(pH=2
)、塩酸塩とした。濃縮後、得られた結晶をメタノール/エーテルで再結晶す
ると、231mgの塩酸塩 が得られた。晶析率65%。

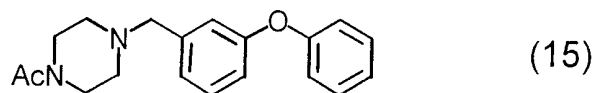
m. p.: 172.8-190.5°C(塩酸塩)

15 MS(フリー体, EI, m/z): 491(M⁺)

IR(フリー体, neat): 2942, 2245, 1680, 1613, 1600, 1573, 1537, 1493, 1443, 910, 75
7, 732cm⁻¹

¹H NMR(フリー体, 300MHz, CDCl₃) δ: 1.01(2H, dd, J=21.7, 11.8Hz), 1.46(2H, d,
J=11.5Hz), 2.01-2.09(3H, m), 2.48(2H, t, J=6.9), 2.83(2H, d, J=11.8), 2.93(3H,
20 s), 3.34(2H, d, J=11.0), 7.10-7.19(2H, m), 7.21-7.27(8H, m), 7.57(1H, dt, J=7.
1, 1.4), 7.81-7.91(2H, m), 8.45(1H, dd, J=8.2, 1.4)

実施例 15 1-アセチル-4-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(15)



3-フェノキシベンズアルデヒド(1.0g)および1-アセチルピペラジン(739mg)を

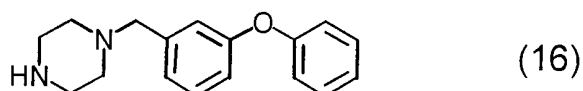
1,2-ジクロロエタン(10ml)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.72g)、酢酸(300mg)を加えた後アルゴン置換し、室温で6.5時間撹拌した。水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウムを(20ml)を加え、水層をクロロホルムで5回抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製すると、1-アセチル-4-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン1.32gが得られた。収率84%。

MS(EI, m/z): 310 (M^+)

IR(neat): 2915, 2809, 2767, 2240, 1736, 1641, 1584, 1487, 1442, 1251, 1215, 1000, 911 cm^{-1}

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 2.08(3H, s), 2.42(4H, dd, $J=5.5, 10.4$), 3.44(2H, t, $J=5.5$), 3.50(2H, s), 3.61(2H, t, $J=4.9$), 6.90(1H, ddd, $J=8.2, 2.5, 1.1$), 6.98-7.13(5H, m), 7.25-7.37(3H, m)

実施例 16 1-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(16)



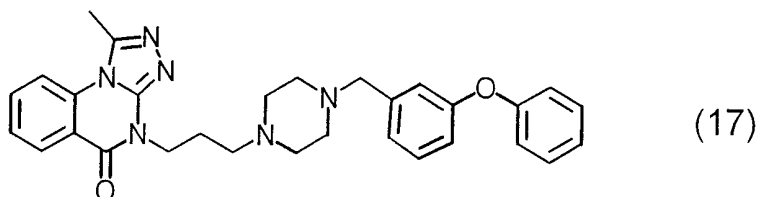
1-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン300 mgをエタノール(20ml)に溶解し、水酸化カリウム水溶液(3ml、水酸化カリウム1g)を加え、4時間加熱環流した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで3回抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去すると、237mgの1-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジンが得られた。収率91%。

MS(EI, m/z): 268 (M^+)

IR(neat): 2943, 2811, 1584, 1488, 1442, 1253, 1215, 909 cm^{-1}

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 2.40(4H, bs), 2.87(2H, t, $J=4.9$), 3.47(2H, s), 6.88(1H, ddd, $J=8.1, 2.5, 0.8$), 6.99-7.12(5H, m), 7.24-7.37(3H, m)

実施例 17 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(17)



(17)

1-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(237mg)、2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(274mg)、炭酸カリウム(628mg)、ヨウ化カリウム(176mg)をアセトニトリル(8ml)に溶解した後アルゴン置換し、110℃で10時間
 5 攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した後、残渣を分取用薄層クロマト(メタノール:クロロホルム=1:15)で精製すると、210 mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((3-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率42%。続いてフリー体をメタノール(5ml)に溶かし、室温
 10 で塩酸/メタノール(2.5M、0.2ml)を加え(pH=2)、塩酸塩とした。濃縮後、得られた無色結晶をメタノール/エーテルで再結晶すると、163 mgの塩酸塩が得られた。晶析率72%。

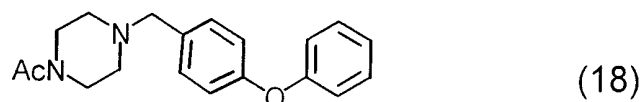
m. p. : 225-230. 5°C (塩酸塩)

MS(フリー体、CI, m/z) : 509 ((M+H)⁺)

15 IR(フリー体、neat) : 2942, 2814, 2250, 1678, 1614, 1600, 1574, 1492, 909, 733 cm⁻¹

¹H NMR(フリー体、300MHz, CDCl₃) δ : 2.06 (2H, t, J=7.1), 2.40 (8H, bs), 2.51 (2H, t, J=7.1), 2.94 (3H, s), 3.39 (2H, s), 4.44 (2H, t, J=7.1), 6.87 (1H, ddd, J=8.0, 2.5, 0.8), 6.95-7.02 (4H, m), 7.09 (1H, tt, J=6.9, 1.1), 7.22-7.37 (3H, m), 7.55 (1H, tt, J=8.0, 1.1), 7.79-7.89 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J=8.0, 1.1)

実施例 18 1-アセチル-4-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(18)



(18)

4-フェノキシベンズアルデヒド(989mg)および1-アセチルピペラジン(713mg)を1,2-ジクロロエタン(11ml)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.60g)、酢酸(300mg)を加えた後アルゴン置換し、室温で7時間攪拌した。反

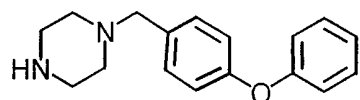
応混合物に水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えてクロロホルムで5回抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=20:1～10:1)で精製すると、定量的に1-アセチル-4-(4-フェノキシベンジル)ピペラジン1.55 gが得られた。

MS(EI, m/z): 310 (M^+)

IR(neat): 3002, 2916, 2805, 2238, 1736, 1642, 1590, 1489, 1000, 872, 753, 693 cm^{-1}

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.43 (4H, dd, $J=4.7, 10.2$), 3.46 (2H, t, $J=4.9$), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J=4.9$), 6.94–7.03 (4H, m), 7.10 (1H, dt, $J=7.1, 1.1$), 7.25–7.37 (4H, m)

実施例 19 1-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(19)



(19)

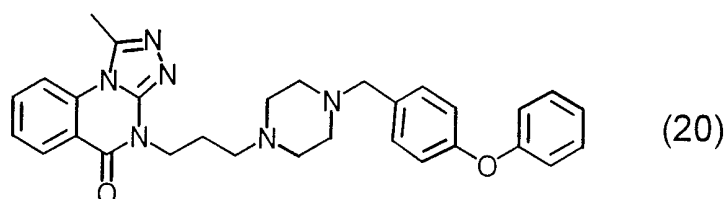
1-アセチル-4-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(316 mg)をエタノール(20ml)に溶解し、水酸化カリウム水溶液(3ml、水酸化カリウム1g)を加えた後、4時間加熱環流した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで3回抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去すると、1-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン267mgが得られた。収率98%。

MS(EI, m/z): 268 (M^+)

IR(neat): 2942, 2813, 1590, 1505, 1489, 1239, 754 cm^{-1}

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (4H, bs), 2.88 (2H, t, $J=4.9$), 3.46 (2H, s), 6.93–7.02 (4H, m), 7.08 (1H, dt, $J=7.1, 1.1$), 7.25–7.36 (4H, m)

実施例 20 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(20)



1-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジン(111mg)、2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(429mg)、炭酸カリウム(291mg)、ヨウ化カリウム70 mgをアセトニトリル(8ml)に溶解した後アルゴン置換し、110℃で9時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した後、残渣を分取用薄層クロマト(メタノール：クロロホルム=1:15)で精製すると、706mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-((4-フェノキシフェニル)メチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率36%。続いてフリー体をメタノール1mlに溶解し、室温で塩酸／メタノール(2.5M) 0.1mlを加えた。濃縮した後、得られた結晶をメタノール／エーテルで再結晶すると、45.6 mgの塩酸塩が得られた。晶析率60%。

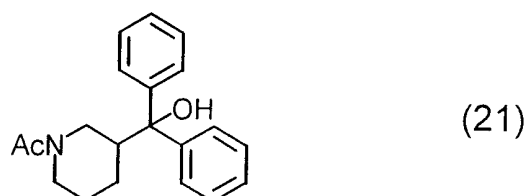
m. p. : 229-237°C (鹽酸鹽)

MS(フリー体、EI, m/z): 508 (M^+)

IR(フリー体、neat): 2938, 2812, 1679, 1613, 1599, 1573, 1492, 758, 731 cm^{-1}

¹H NMR (フリード、300MHz, CDCl₃) δ : 2.07 (2H, t, J=6.9), 2.42 (8H, bs), 2.53 (2H, t, J=6.9), 2.95 (3H, s), 3.40 (2H, s), 4.44 (2H, t, J=6.9), 6.99 (4H, dd, J=7.7, 1.1), 7.09 (1H, dt, J=8.5, 1.1), 7.22 (2H, d, J=8.5), 7.33 (2H, t, J=8.5), 7.57 (1H, t, J=7.1), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J=7.7, 0.8)

実施例 21 1-アセチル-3-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピペリジン (21)



10 mlのエチルニペコテートに(6.0ml)の無水酢酸を加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで1回抽出した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸

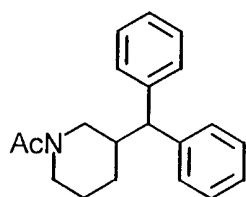
エチル)で精製した。このうちの7.0 gを150 mlの無水テトラヒドロフランに溶解し、0°Cで攪拌しながら105mlのフェニルマグネシウムブロミド(1Mテトラヒドロフラン溶液)を滴下した後、0°Cで30分、室温で2.5時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液を加えてジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶すると、4.8 gの1-アセチル-3-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピペリジンが得られた。収率44%。

MS(EI, m/z): 309 (M^+)

IR(KBr): 3422, 2955, 1606, 1444, 1361, 1258, 1168, 1062, 970, 754, 703 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.88 (4H, m), 1.82 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 2.30–2.65 (3H, m), 2.85–3.04 (1H, m), 3.56 (0.5H, d, $J=1.4$), 3.73 (0.5H, d, $J=1.4$), 4.52–4.65 (1H, m), 7.15–7.56 (10H, m)

実施例 22 1-アセチル-3-(ジフェニルメチル)ピペリジン (22)



(22)

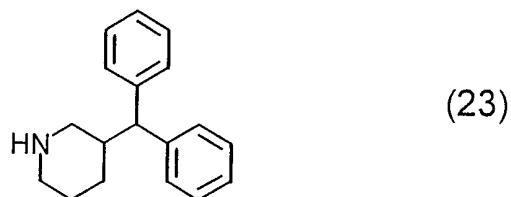
1-アセチル-3-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピペリジン(500mg)に無水酢酸(2ml)を加え、140°Cで16時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、10mlのメタノールと30mgの10%パラジウムカーボンを加え、水素雰囲気下、17時間攪拌した。セライトろ過によりパラジウムを除去し、ろ液を濃縮すると、250mgの1-アセチル-3-(ジフェニルメチル)ピペリジンが得られた。収率52%。

MS(EI, m/z): 293 (M^+)

IR(neat): 3060, 2940, 2856, 1632, 1451, 1268, 748, 711, 578 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.03–1.27 (1H, m), 1.34–1.52 (1H, m), 1.62–1.80 (1.65H, m), 1.79 (1.95H, s), 2.07 (1.05H, s), 2.17 (0.35H, t, $J=12.9$), 2.25–2.44 (1H, m), 2.77 (1.3H, dd, $J=9.9, 13.5$), 2.96 (0.35H, t, $J=9.9$), 3.44–3.61 (2H, m), 3.76 (0.35H, d, $J=12.9$), 4.28 (0.65H, d, $J=12.9$), 4.54 (0.35H, d, $J=12.9$), 7.14–7.32 (10H, m)

)

実施例 23 3-(ジフェニルメチル) ピペリジン (23)

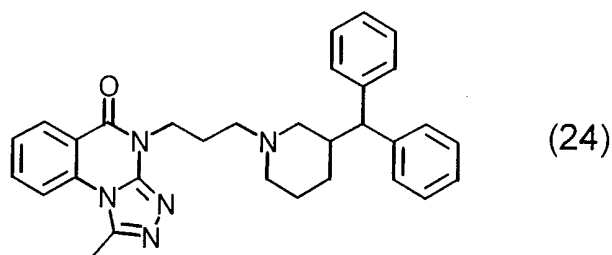
1-アセチル-3-(ジフェニルメチル) ピペリジン (250mg) をメタノール (12ml)、10規定水酸化カリウム水溶液 (4ml) を加え、80°Cで3時間撹拌した。反応溶液に炭酸カリウム飽和水溶液を加えて酢酸エチルで1回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、220mgの3-(ジフェニルメチル) ピペリジンが得られた。収率100%。

MS (EI, m/z) : 251 (M⁺)

IR (KBr) : 3024, 2939, 2798, 1492, 1450, 1155, 1063, 750, 706, 602, 526 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.92-1.08 (1H, m), 1.39-1.56 (1H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.18-2.42 (3H, m), 2.53 (1H, dt, J=2.4, 11.0), 2.91 (1H, d, J=12.0), 3.00 (1H, d, J=12.0), 3.51 (1H, d, J=10.8), 7.10-7.18 (2H, m), 7.21-7.33 (8H, m)

実施例 24 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(3-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (24)



3-(ジフェニルメチル) ピペリジン (80 mg)、2,4,5,7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (90mg)、ヨウ化カリウム (54mg)、炭酸カリウム (140mg) をアセトニトリル (4ml) に加え、80°Cで46時間撹拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで1回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム : メタノール=20 : 1) で精製すると、60mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(

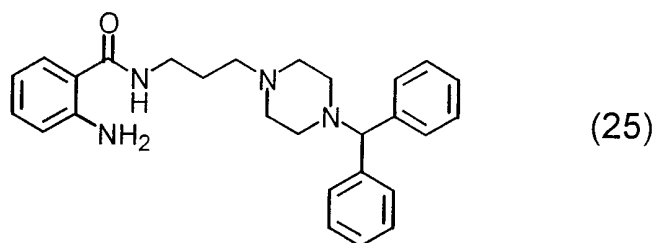
3-(3-ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ[7.4.0.0<2,6>] トリ
デカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率38%。

IR(KBr): 3026, 2941, 2772, 1681, 1573, 1493, 1443, 758, 705 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 8.46(1H, d, $J=8.0$), 7.84(2H, dt, $J=13.7, 8.2$), 7.57(1
5 H, t, $J=7.4$), 7.28-7.09(10H, m), 4.37(2H, t, $J=7.1$), 3.49(1H, d, $J=11.0$), 2.94(3
H, s), 2.84(1H, m), 2.71(1H, m), 2.51-2.20(3H, m), 2.10-1.75(3H, m), 1.70-1.3
3(4H, m), 0.92-0.75(1H, m)

HR-MS: 計算値 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ 491.2685 測定値 491.2699

実施例 25 N-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) (2-アミノフ
10 エニル) ホルムアミド (25)



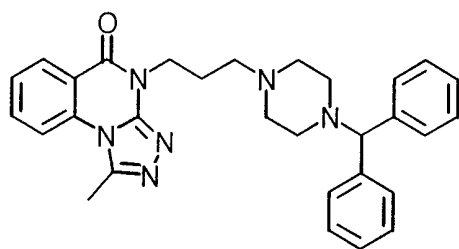
イサト酸無水物(1.02 g)、1-ジフェニルメチル-4-(3-アミノプロピル) ピペラ
ジン(2.12g)を1、4-ジオキサン(20ml)に溶解し、室温で4時間撹拌した。1、4-
ジオキサンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル)で精製
し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、2.47gのN-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピ
15 ペラジニル) プロピル) (2-アミノフェニル) ホルムアミドが得られた。収率92%。

MS(EI, m/z): 462(M^+)

IR(KBr): 3450, 3348, 2818, 1636, 1528, 1141, 748, 692 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1.71(2H, m), 2.30-2.68(10H, m), 3.48(2H, q, $J=5.8$),
4.18(1H, s), 5.58(2H, s), 6.70-7.55(14H, m), 8.22(1H, br)

20 実施例 26 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラ
ジニル) プロピル) トリシクロ[7.4.0.0<2,6>] トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペ
ンタエン-8-オン(26)



(26)

N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(2.29 g)、水酸化ナトリウム(380mg)、二硫化炭素(0.7ml)をエタノール(10ml)に加え、室温で2時間、さらに4時間加熱環流した。反応溶液に希塩酸を加え、沈殿物をろ取した。このうちの2.28gをエタノール(20ml)、ヒドラジン水和物(14 ml)に加え、3時間加熱環流した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣にキシレン(30ml)、オルト酢酸トリエチル(5.4ml)を加え4時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶すると、1.6gの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率66%。

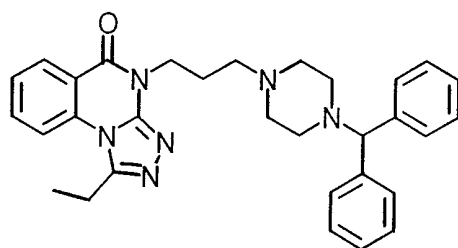
m. p. : 168-173°C

IR(KBr): 2954, 2816, 1680, 1663, 1574, 1493, 1284, 1151, 760, 706 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 1.88(2H, quint, J=7.0), 1.94-2.35(8H, m), 2.37(2H, t, J=6.7), 3.34(3H, s), 4.06(1H, s), 4.23(1H, t, J=7.0), 7.16(2H, t, J=7.4), 7.26(4H, t, J=7.6), 7.35(4H, d, J=7.4), 7.59(1H, t, J=7.6), 7.94(1H, dt, J=7.4, 1.8), 8.23(1H, dd, J=7.9, 1.2), 8.06(1H, d, J=8.5)

HR-MS: 計算値 C₃₁H₃₄N₆O₂ 492.2638 測定値 492.2677

実施例 27 2,4,5,7-テトラアザ-3-エチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(27)



(27)

N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(4.50g)、水酸化ナトリウム(660mg)、二硫化炭素(3ml)をエタノール(30 ml)に加え、室温で2時間、さらに4時間加熱環流した。反応溶液に水を加え、沈殿物をろ取した。この沈殿物のうち1.67gをエタノール(18ml)、ヒドラジン水和物(7 ml)に加え、5時間加熱環流した。反応混合物を濃縮し、そのうちの970 mgにn-ブタノール(20ml)、オルト酢酸トリエチル(3ml)を加え110°Cで5時間

5 10 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5660

5665

5670

5675

5680

5685

5690

5695

5700

5705

5710

5715

5720

5725

5730

5735

5740

5745

5750

5755

5760

5765

5770

5775

5780

5785

5790

5795

5800

5805

5810

5815

5820

5825

5830

5835

5840

5845

5850

5855

5860

5865

5870

5875

5880

5885

5890

5895

5900

5905

5910

5915

5920

5925

5930

5935

5940

5945

5950

5955

5960

5965

5970

5975

5980

5985

5990

5995

6000

6005

6010

6015

6020

6025

6030

6035

6040

6045

6050

(3ml)を加えて4時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、析出した沈殿物をろ取した。この沈殿物のうち、1.67gをエタノール(18 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(7 ml)を加えて5時間加熱還流した後、濃縮した。残渣のうち、627mgにn-ブタノール(15ml)、オルト酢酸トリエチル(2ml)を加え110°Cで7時間攪拌した。

- 5 溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=13:1)で精製すると、482mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-プロピル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率69%。

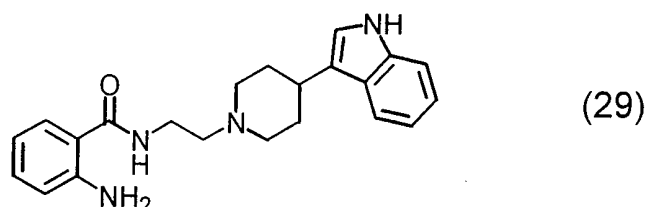
m. p. :150-152°C

- 10 IR(KBr):2967, 2803, 1680, 1568, 1489, 1451, 1283, 1153, 761, 710cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:1.14 (3H, t, J=7.1), 1.91-2.11 (6H, m), 2.0-2.6 (8H, m), 2.51 (2H, t, J=7.2), 3.17 (2H, t, J=7.7), 4.07 (1H, s), 4.42 (2H, t, J=7.2), 7.10-7.38 (10H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.77-7.84 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=8.0)

HR-MS:計算値 C₃₂H₃₆N₆O 520.2950 測定値 520.2957

- 15 **実施例 29** N-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(29)



イサト酸無水物(309mg)、アミン(494mg)を1、4-ジオキサン(5ml)に溶解し、室温で4時間攪拌した。1、4-ジオキサンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル)で精製すると、656mgのN-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた。収率96%。

20

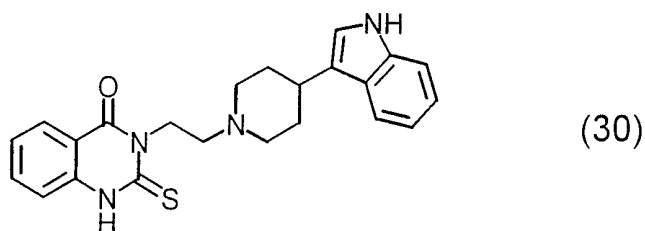
MS(EI, m/z):462(M⁺)

IR(KBr):3450, 3348, 2818, 1636, 1528, 1141, 748, 692cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:1.71 (2H, m), 2.30-2.68 (10H, m), 3.48 (2H, q, J=5.8), 4.18 (1H, s), 5.58 (2H, s), 6.70-7.55 (14H, m), 8.22 (1H, br)

- 25 **実施例 30** 3-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-2-チオキソヒドロ

キナゾリン-4-オン(30)



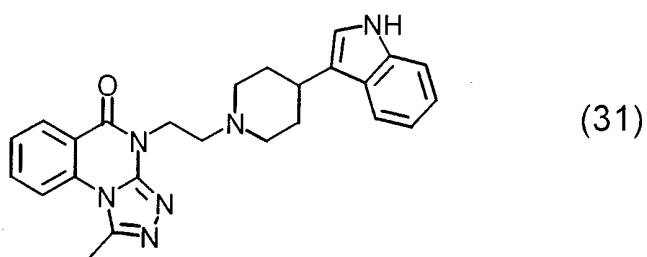
N-(3-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(656mg)、水酸化ナトリウム(196mg)、二硫化炭素(1ml)をエタノール(5ml)に加え、室温で1.5時間、さらに3.5時間加熱環流した。反応溶液に水を加え、沈殿物をろ取し、アセトン-酢酸エチルで再結晶すると、541mgの3-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率74%。

MS(EI, m/z): 404 (M^+)

IR(KBr): 3406, 2928, 1655, 1539, 1129, 758 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1.6-3.5(11H, m), 4.62(2H, q, $J=6.6$), 6.8-8.1(10H, m)

実施例 31 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(31)



3-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(541mg)をエタノール(6ml)、ヒドラジン水和物(4ml)に加え、2.5時間加熱環流した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、残渣にキシレン(10ml)、オルト酢酸トリエチル(318mg)を加え5時間加熱環流した。反応溶液を濃縮した後、残渣をエタノールで洗浄すると、249mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(4-インドール-3-イルピペリジル)エチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0

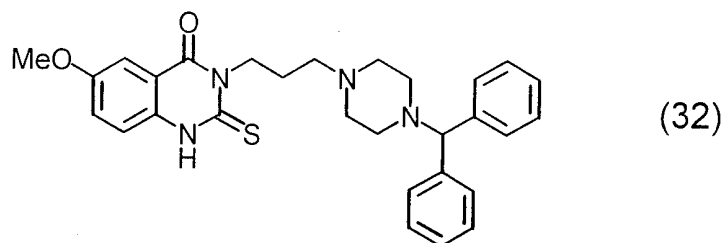
<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率44%。

MS(EI, m/z) : 426 (M⁺)

IR(KBr) : 2942, 2814, 1669, 1615, 1599, 1495, 1338, 706cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.62 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.75 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.35 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.50 (1H, d, 7.8), 7.31 (1H, d, J=7.8), 7.62 (1H, t, J=7.6), 7.93 (1H, t, J=7.2), 8.07 (1H, d, J=7.4), 10.74 (1H, s)

実施例 32 6-メトキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(32)



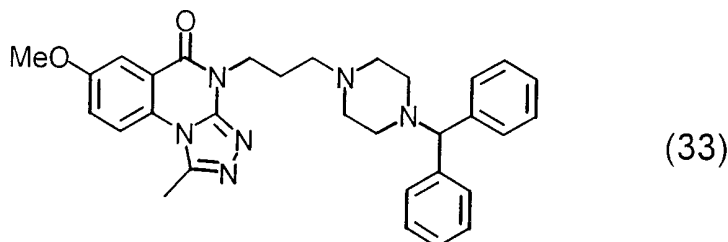
5-メトキシアントラニル酸(1.1g)、1-ジフェニルメチル-4-(3-アミノプロピル)ピペラジン(2.2g)をジメチルホルムアミドに溶解し、PyBop(3.1g)、N-メチルモルホリン(0.67ml)を加え室温で一晩撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去し、残渣をジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(酢酸エチル)で粗精製し、水酸化ナトリウム(250mg)、二硫化炭素(1.5 ml)をエタノール(25ml)を加え、60°Cで4時間、さらに二硫化炭素(0.5ml)を加え一晩室温で撹拌した。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ取すると2.3 gの6-メトキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率70%。

m. p. : 209-211°C

IR(KBr) : 3244, 2933, 2813, 1650, 1536, 1496, 1154, 701cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.04 (2H, quint, J=7.4), 2.1-2.65 (8H, m), 2.51 (2H, t, J=7.2), 3.86 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.57 (2H, t, J=7.2), 7.00-7.40 (12H, m), 7.49 (1H, d, 2.7)

実施例 33 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン (33)



6-メトキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソ
 5 ヒドロキナゾリン-4-オン(1.0g)をエタノール(10ml)、ヒドラジン水和物(8ml)
 に加え、80~100°Cで6時間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣
 にn-ブタノール(15ml)、オルト酢酸トリエチル(2ml)を加え110°Cで3時間攪拌し
 た。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノー
 10 ール=8:1)で精製すると、770mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-メトキシ-
 7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]
 トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率74%。

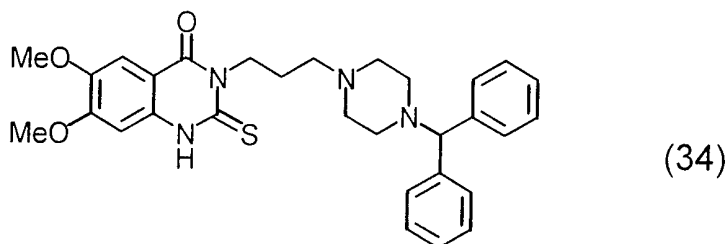
m. p. : 194-196°C

IR(KBr): 2949, 2812, 1675, 1571, 1498, 1276, 1146, 756, 706 cm^{-1}

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.04(2H, quint, J=7.4), 2.0-2.60(8H, m), 2.51(2H,
 15 t, J=7.2), 2.88(3H, s), 3.93(3H, s), 4.10(1H, s), 4.42(2H, t, J=7.4), 7.10-7.52(1
 1H, m), 7.78(1H, d, J=9.1), 7.84(1H, d, J=3.1)

HR-MS: 計算値 C₃₁H₃₄N₆O₂ 552.2743 測定値 552.2766

実施例 34 6, 7-ジメトキシ 3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピ
 ル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (34)



20 4, 5-ジメトキシアントラニル酸(1.0g)、1-ジフェニルメチル-4-(3-アミノプロ
 ピル)ピペラジン(2.0g)をジメチルホルムアミドに溶解し、PyBop(2.9g)、N-

メチルモルホリン(0.67ml)を加え室温で一晩撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、残渣をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを濃縮した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(酢酸エチル)で粗精製し、水酸化ナトリウム(388mg)

5) 、二硫化炭素(3ml)をエタノール(20ml)に加え、70°Cで3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ取すると、2.5 gの6,7-ジメトキシ3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率89%。

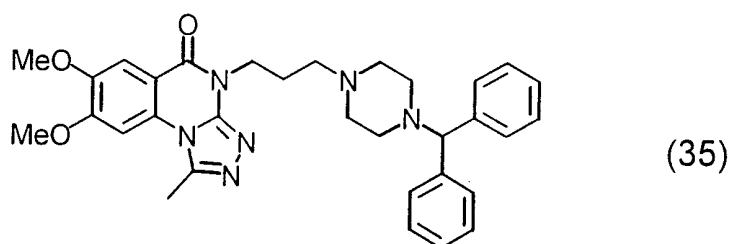
m. p. : 249-251°C

10 IR(KBr) : 3118, 2957, 2811, 1684, 1547, 1508, 1284, 1131, 758cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.99(2H, quint, J=7.7), 2.19-2.65(8H, m), 2.50(2H, t, J=6.8), 3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 4.13(1H, s), 4.55(2H, t, J=7.4), 6.54(1H, s), 7.13-7.40(11H, m), 7.43(1H, s)

実施例 35 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11,12-ジメトキシ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(35)

15



6,7-ジメトキシ3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(1.0g)をエタノール(14ml)、ヒドラジン水和物(7.5 ml)に加え、90~110°Cで10時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(15ml)、オルト酢酸トリエチル(2ml)を加え110°Cで3時間撹拌した。n-ブタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=7:1)で精製すると、780mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11,12-ジメトキシ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率75%。

20

25

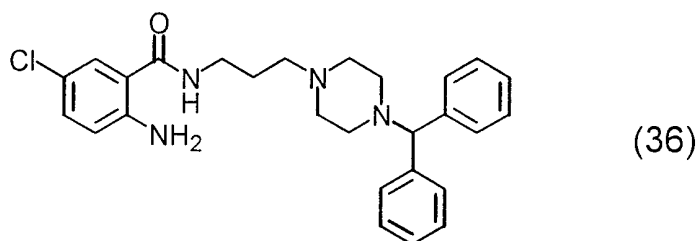
m. p. : 184–186°C

IR (KBr) : 2958, 2813, 1669, 1618, 1571, 1506, 1263, 1146, 1014, 760, 708 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.04 (2H, quint, J=7.2), 2.10–2.55 (8H, m), 2.51 (2H, t, J=7.0), 2.93 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.11 (1H, s), 4.40 (2H, t, J=7.4), 7.11–7.40 (11H, m), 7.76 (1H, s)

HR-MS: 計算値 C₃₂H₃₆N₆O₃ 552.2849 測定値 552.2822

実施例 36 N-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(3-クロロ-6-アミノフェニル)ホルムアミド (36)



5-クロロイサト酸無水物 (2.0g)、1-ジフェニルメチル-4-(3-アミノプロピル)ピペラジン (3.3g) をテトラヒドロフラン (110 ml) に溶解し、室温で7時間攪拌した。テトラヒドロフランを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製した後、エーテル-ヘキサンで再結晶すると、4.46gのN-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(3-クロロ-6-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた。収率95%。

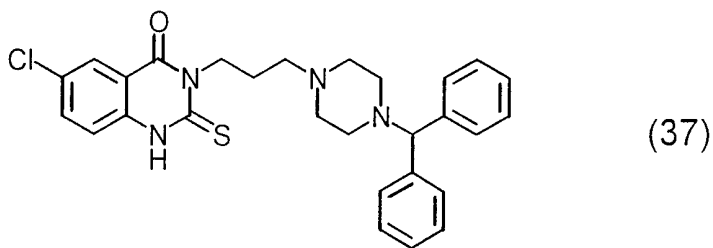
m. p. : 142–144°C

MS (EI, m/z) : 462 (M⁺)

IR (KBr) : 3478, 3355, 3285, 2952, 2803, 1624, 1539, 1147, 753, 705 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.73 (2H, m), 2.2–2.8 (8H, m), 2.58 (2H, t, J=5.8), 3.50 (2H, q, J=5.8), 4.31 (1H, s), 5.65 (2H, s), 7.27–7.13 (8H, m), 7.40–7.43 (5H, m), 8.74 (1H, s)

実施例 37 6-クロロ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (37)



(37)

N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)(3-クロロ-6-アミノフェニル)ホルムアミド (3.10g)、水酸化ナトリウム (460mg)、二硫化炭素 (2ml) をエタノール (22ml) に加え、65°C で9時間、さらに二硫化炭素 (2ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ取すると、2.83g の6-クロロ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率84%。

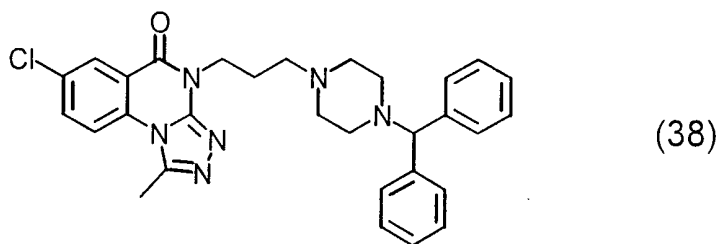
m. p. : 221-223°C

MS (EI, m/z) : 504 (M^+)

IR (KBr) : 3289, 2956, 1659, 1521, 1335, 1156, 705 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.01 (2H, quint, $J=7.4$), 2.1-2.7 (8H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.4$), 4.11 (1H, s), 4.54 (2H, t, $J=7.4$), 7.13 (1H, d, $J=8.5$), 7.13-7.40 (11H, m), 7.56 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$), 8.07 (1H, d, $J=2.5$)

実施例 38 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11-クロロ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (38)



(38)

6-クロロ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (1.47g) をエタノール (18ml)、ヒドラジン水和物 (7ml) に加え、100~110°C で4時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール (30ml)、オルト酢酸トリエチル (3ml) を加え110°C で3時間撹拌した。n-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル : エタノール = 6 : 1) で精製すると、1.48 g の2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル

-11-クロロ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率96%。

m. p. : 116-118°C

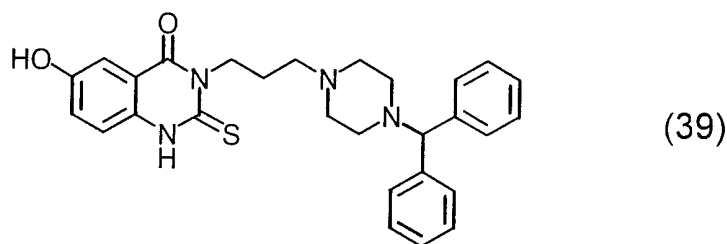
5 IR(KBr) : 2950, 2815, 1693, 1603, 1576, 1491, 1454, 1152, 763, 710cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.03 (2H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 2.50 (2H, t, J=7.7), 2.89 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.41 (2H, t, J=7.7), 7.13-7.36 (10H, m), 7.77 (2H, s), 8.39 (1H, d, J=2.0),

HR-MS: 計算値 C₃₀H₃₁ClN₆O 526.2248 測定値 526.2252

10 元素分析: C₃₀H₃₁ClN₆O/0.5H₂O: 計算値 C67.21%, H6.01%, N15.68%, Cl6.61%
測定値 C67.24%, H6.04%, N15.68%, Cl6.58%

実施例 39 6-ヒドロキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (39)



5-ヒドロキシアントラニル酸(701mg)、1-ジフェニルメチル-4-(3-アミノプロピル)ピペラジン(1.7g)をジメチルホルムアミドに溶解し、PyBop(2.61g)、N-メチルモルホリン(0.74ml)を加え、室温で一晩、さらにPyBop(1.2g)、N-メチルモルホリン(0.4ml)を加え、室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを留去し、残渣をジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを濃縮した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(酢酸エチル)で粗精製し、水酸化ナトリウム(200mg)、二硫化炭素(2ml)、エタノール(15ml)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ジクロロメタン:酢酸エチル=1:2)で精製すると、1.10gの6-ヒドロキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン

ン-4-オンが得られた。

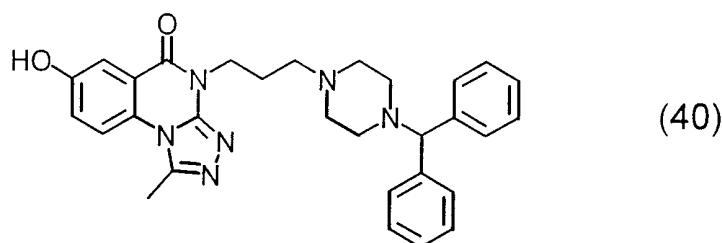
m. p. : 238–240°C

MS (EI, m/z) : 486 (M^+)

IR (KBr) : 3202, 3058, 2957, 2814, 1685, 1520, 1451, 1249, 1151, 752, 705 cm^{-1}

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (2H, m), 2.2–3.0 (10H, m), 4.13 (1H, s), 4.44 (2H, brt), 7.06–7.40 (11H, m), 6.98 (1H, d, 7.0)

実施例 40 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11-ヒドロキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(40)



10 6-ヒドロキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(586mg)をエタノール(10ml)、ヒドラジン水和物(5ml)に加え、80°Cで5時間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(15ml)、オルト酢酸トリエチル(2ml)を加え110°Cで3時間攪拌した。n-ブタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ジクロロメタン:

15 エタノール=10:1)で精製すると、396mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11-ヒドロキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率63%。

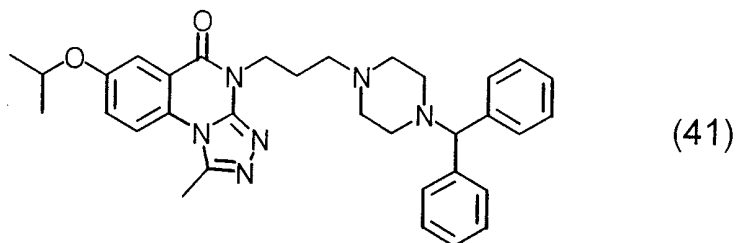
m. p. : 225–228°C

20 IR (KBr) : 3420, 2958, 2810, 1678, 1575, 1498, 1450, 1316, 747, 706 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 1.84 (2H, quint, $J=7.0$), 1.90–2.40 (8H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.3$), 2.76 (3H, s), 4.03 (1H, s), 4.20 (2H, t, $J=7.2$), 7.1–7.35 (11H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.8$), 7.55 (1H, d, $J=3.0$)

HR-MS: 計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 508.2587 測定値 508.2593

実施例 41 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-イソプロポキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン(41)

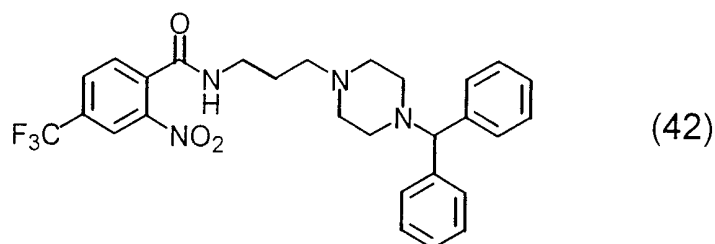


2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-ヒドロキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピ
 5 ペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11
 -ペンタエン-8-オン(70mg)、炭酸カリウム(40mg)、2-ヨードプロパン(0. 035ml
) をジメチルホルムアミドに加え、70~80°Cで10時間攪拌した。ジメチルホル
 ムアミドを留去し、残渣に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を
 合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣
 10 をシリカゲルカラムクロマト(ジクロロメタン: エタノール=14: 1) で精製す
 ると、74mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-イソプロポキシ-7-(3-(4-ジフ
 ェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(1
 3), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率99%。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 1. 38 (6H, d, $J=6. 0$), 2. 04(2H, quint, $J=7. 0$), 2. 00-2.
 15 60 (8H, m), 2. 51(2H, t, $J=7. 2$), 2. 88(3H, s), 4. 09(1H, s), 4. 42(2H, t, $J=7. 2$), 4. 7
 0 (1H, sep, $J=6. 0$), 7. 83(1H, d, $J=3. 0$)

HR-MS: 計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 550. 3056 測定値 550. 3056

実施例 42 N-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) (2-ニトロ-6
 -トリフルオロフェニル) ホルムアミド(42)



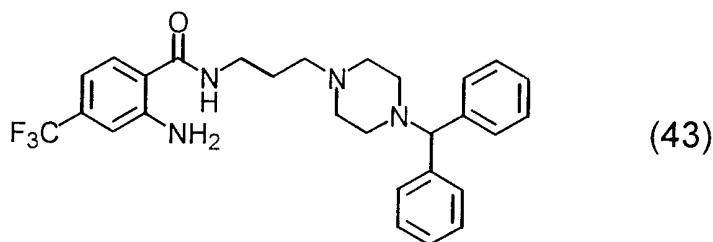
20 2-ニトロ- α, α, α -トリフルオロ-p-トルイル酸(942mg)、1-ジフェニルメ
 ル-4-(3-アミノプロピル) ピペラジン(1. 36g)、PyBop(2. 30g) をジメチルホルム

アミド(18ml)に溶解した後、N-メチルモルホリン(0.5ml)を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水(5ml)を加え、ジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1~1:1) で精製すると、1.60gのN-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(2-ニトロ-6-トリフルオロフェニル)ホルムアミド が得られた。収率76%。

MS(EI, m/z) : 526 (M^+)

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 1.72-1.80 (2H, m), 2.30-2.54 (8H, m), 2.57 (2H, t, J=5.5), 3.55-3.61 (2H, m), 3.76 (1H, s), 7.13-7.30 (10H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.94 (1H, dd, J=9.0, 1.1), 8.35 (1H, d, J=0.82)

実施例 43 N-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(2-アミノ-4-トリフルオロフェニル)ホルムアミド (43)

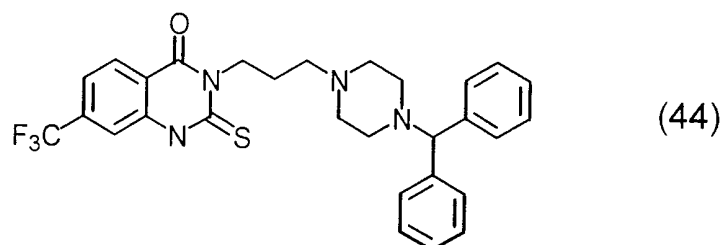


アルゴン雰囲気下、N-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(2-ニトロ-6-トリフルオロフェニル)ホルムアミド (1.60g)をエタノール(1ml)に溶解し、0℃で濃塩酸(1ml)、塩化スズ(Ⅱ)二水和物(627mg)を少量ずつ加えた後、室温で20時間攪拌した。沈殿物を水-エタノール混合液に溶解し、飽和アンモニア水を加えてクロロホルムで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1) で精製すると、268mgのN-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(2-アミノ-4-トリフルオロフェニル)ホルムアミド が得られた。収率54%。

MS(EI, m/z) : 496 (M^+)

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.80 (2H, m), 2.22-2.80 (8H, m), 2.58 (2H, t, J=5.2), 3.48-3.53 (2H, m), 4.17 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2), 6.90 (1H, s), 7.16-7.30 (6H, m), 7.38 (4H, d, J=7.1), 7.45 (1H, d, J=8.24)

実施例 44 7-トリフルオロメチル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (44)



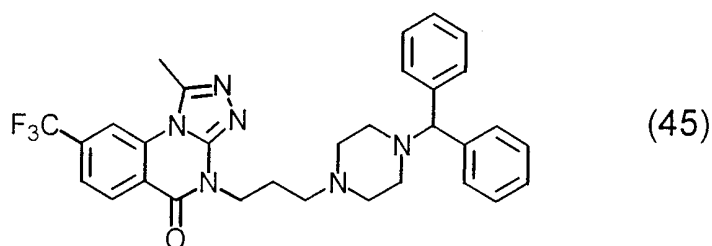
N-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)(2-アミノ-4-トリフルオロフェニル)ホルムアミド(268mg)をエタノール(5ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(36.8mg)、および二硫化炭素(170ml)を加えて60℃で6時間、さらに二硫化炭素(5.6ml)を加え80℃で14時間、90℃で79時間撹拌した。反応混合物に水(10ml)を加えてジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタン留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1~2:3~1:2)で精製すると、260mgの7-トリフルオロメチル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。収率89%。

MS (EI, m/z): 538 (M⁺)

IR (neat) 2816, 1694, 1637, 1552, 1495, 1446, 1323, 1249, 1173, 1135, 756, 698cm⁻¹

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.03 (2H, t, J=6.9), 2.34 (8H, bs), 2.55 (2H, t, J=6.6), 4.06 (1H, s), 4.57 (2H, t, J=6.6), 7.15 (2H, d, J=7.1Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.37 (2H, d, J=6.3), 7.49 (2H, d, J=8.2), 8.22 (2H, d, J=8.2)

実施例 45 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-12-トリフルオロメチル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (45)



7-トリフルオロメチル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(260mg)をエタノール(12ml)に溶解し、ヒドラジン水和物(2ml)を加え、110°Cで6.5時間攪拌した。エタノール、およびヒドラジン水和物を留去し、残渣に1-ブタノール(30ml)、オルト酢酸トリエチル3mlを加え、120°Cで5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製すると、233mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-12-トリフルオロメチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率86%。フリー体をメタノール5mlに溶かし、室温で塩酸/メタノール(2.5M)0.18mlを加えた。反応溶液を濃縮した、残渣をメタノール-エーテルで再沈殿すると、81.2mgの塩酸塩が得られた。晶析率31%。

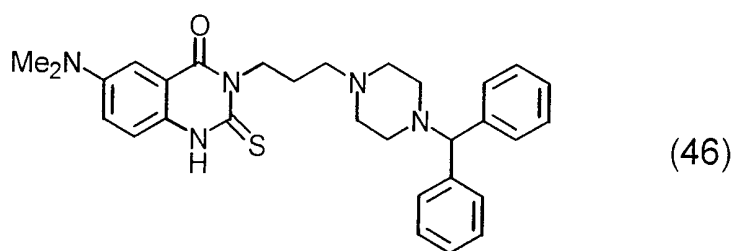
m. p. : 154-159.5°C (塩酸塩)

MS(フリー体、EI, m/z) : 560 (M⁺)

IR(フリー体、neat) 2960, 2813, 2247, 1684, 1602, 1574, 1484, 1287, 1177, 1142, 909, 733cm⁻¹

¹H NMR(フリー体、300MHz, CDCl₃) δ : 2.05 (2H, t, J=6.9), 2.38 (8H, bs), 2.51 (2H, t, J=6.9), 2.94 (3H, s), 4.02 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=6.6), 7.16 (2H, d, J=7.1), 7.22-7.26 (4H, m), 7.34 (2H, d, J=7.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2), 8.10 (1H, s), 8.57 (2H, d, J=8.5)

実施例 46 6-ジメチルアミノ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(46)



5-ジメチルアミノアントラニル酸 (293 mg)、N-ジフェニルメチル-N'-アミノプロピルピペラジン (511mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、Pybop (940mg)、N-メチルモルホリン (170ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製した。生成物に水酸化ナトリウム (93mg)、二硫化炭素 (1ml)、エタノール (10 ml) を加え、70℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製すると、405mgの6-ジメチルアミノ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン が得られた。収率69%。

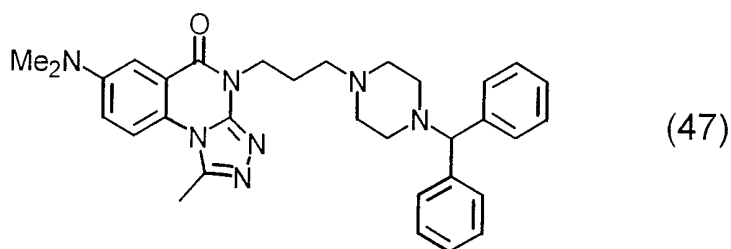
m. p. : 239-242℃

MS (EI, m/z) : 513 (M⁺)

IR (KBr) : 2956, 2811, 1680, 1533, 1368, 1082, 703 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.99 (2H, quint, J=7.1), 2.20-2.60 (8H, m), 2.50 (2H, t, J=7.1), 3.00 (6H, s), 4.13 (1H, s), 4.57 (2H, t, J=8.0), 6.96-7.41 (13H, m)

実施例 47 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-11-ジメチルアミノ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (47)



6-ジメチルアミノ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (384mg) をエタノール (6ml)、ヒドラジン水和物 (5 ml) に溶解し、80~105°C で4時間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール (10ml)、オルト酢酸トリエチル (2ml) を加えて110°C で3時間攪拌した。n-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル : エタノール = 6 : 1) で精製すると、277mg の2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-11-ジメチルアミノ-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率69%。

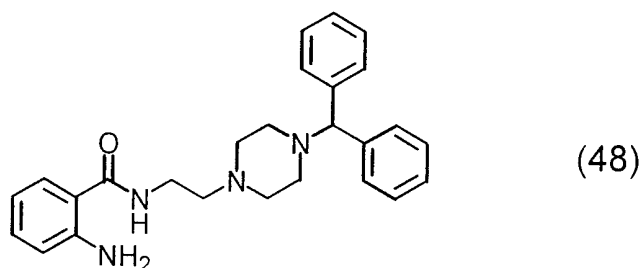
m. p. : 189-191°C

IR (KBr) : 2926, 2807, 2807, 1670, 1567, 1511, 1376, 1150, 749 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.17 (2H, quint, J=7.4), 2.15-2.62 (8H, m), 2.51 (2H, t, J=7.2), 2.87 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.11 (1H, s), 4.41 (2H, t, J=7.4), 7.08-7.42 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=3.0), 7.71 (1H, d, J=9.0)

HR-MS: 計算値 C₃₂H₃₇N₇O (M+H)⁺ 535.3060 測定値 535.3079

実施例 48 N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド (48)



1-ジフェニルメチル-4-(2-アミノエチル)ピペラジン (1.46g)、イサト酸無水物 (800mg) をテトラヒドロフラン (25ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。テトラヒドロフランを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル :

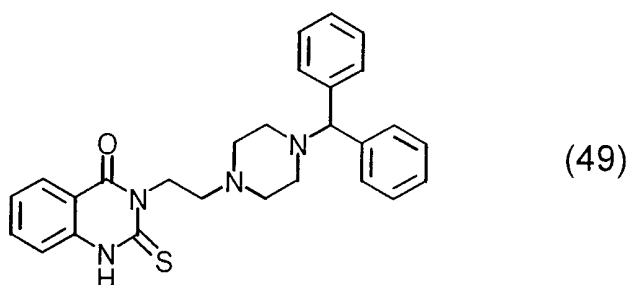
ヘキサン=4:1)で精製すると、1.67gのN-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた。

MS(EI, m/z): 414 (M^+)

IR(KBr): 3361, 3291, 2806, 1653, 1619, 1529, 1327, 747, 702 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 2.2-2.6 (8H, m), 2.58 (2H, t, $J=6.0$), 3.47 (2H, q, $J=6.0$), 5.51 (2H, s), 6.66 (1H, t, $J=6.8$), 7.14-7.31 (10H, m), 7.40-7.43 (4H, m)

実施例 49 3-(2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(49)



N-(3-(4-(ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(1.56g)、水酸化ナトリウム(180mg)、二硫化炭素(1ml)をエタノール(15ml)に加え、60°Cで8時間、さらに二硫化炭素(2ml)を加え一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて析出した沈殿物をろ取すると、3-(2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが定量的に得られた。

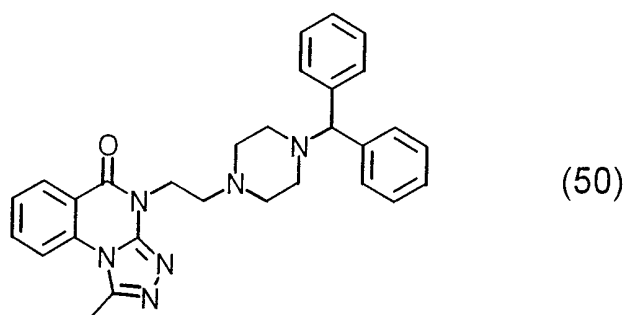
m. p.: 198-200°C

MS(EI, m/z): 456 (M^+)

IR(KBr): 3248, 2958, 2811, 1658, 1534, 1134, 758, 704 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (4H, brs), 2.66 (4H, brs), 2.77 (2H, t, $J=7.7$), 4.20 (1H, s), 4.67 (2H, t, $J=7.7$), 7.04 (1H, d, $J=7.7$), 7.13-7.42 (11H, m), 7.64 (1H, t, $J=7.5$), 8.11 (1H, dd, $J=8.0, 1.1$)

実施例 50 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(50)



3-(2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(1.0g)をエタノール(24ml)、ヒドラジン水和物(7ml)に加え、80~90°Cで4時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(20ml)、オルト酢酸トリエチル(3.5ml)を加え、110°Cで3時間撹拌した。n-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=14:1)で精製すると、701mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)エチル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。

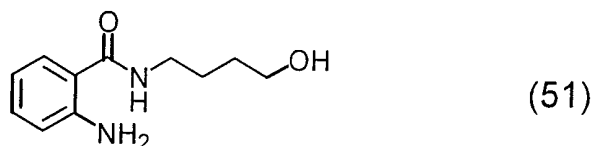
m. p. : 217-219°C

IR(KBr) : 2941, 2813, 1668, 1571, 1493, 1154, 759, 702 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.37(4H, brs), 2.63(4H, brs), 2.84(2H, t, J=6.8), 2.93(3H, s), 4.17(1H, s), 4.48(2H, t, J=6.8), 7.10-7.41(10H, m), 7.55(1H, td, J=7.7, 1.5), 7.81(1H, td, 7.4, 1.5), 7.86(1H, t, 7.7), 8.43(1H, dd, 7.4, 1.5)

HR-MS: 計算値 C₃₀H₃₂N₆O₂ 478.2481 測定値 478.2502

実施例 51 N-(4-ヒドロキシブチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(51)



イサト酸無水物(4.5g)、3-アミノプロパノール(2.66ml)をテトラヒドロフラン(70 ml)に加え、室温で4時間撹拌した。テトラヒドロフランを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル)で精製すると、4.7gのN-(4-ヒドロキシブチル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた。収率82%。

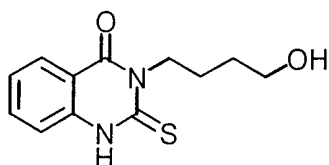
m. p. : 77-79°C

MS(EI, m/z) : 208 (M⁺)

IR (KBr) : 3475, 3368, 3289, 2937, 1624, 1547, 1264, 1061, 750 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.6–1.8 (4H, m), 3.44 (2H, q, $J=6.4$), 3.71 (2H, t, $J=6.0$), 5.49 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.65 (1H, t, $J=8.0$), 6.67 (1H, d, $J=8.0$), 7.30 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$), 7.19 (1H, td, $J=8.2, 1.4$)

5 実施例 52 3-(4-ヒドロキシブチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (52)



(52)

N-(4-ヒドロキシブチル) (2-アミノフェニル)ホルムアミド (4.2g)、水酸化ナトリウム (1.6g)、二硫化炭素 (4.5ml) をエタノール (30ml) に加え、80°C で10時間、さらに二硫化炭素 (2ml) を加えて室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加えて沈殿物をろ取すると、定量的に3-(4-ヒドロキシブチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オンが得られた。

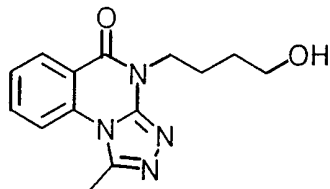
m. p. : 175–176°C

MS (EI, m/z) : 249 ($(M-H)^+$)

IR (KBr) : 3250, , 2939, 1650, 1535, 1149, 763 cm^{-1}

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (2H, quint, $J=6.6$), 1.91 (2H, quint, $J=7.4$), 3.75 (2H, q, $J=6.0$), 4.55 (2H, t, $J=7.7$), 7.08 (1H, d, $J=8.8$), 7.32 (1H, t, $J=7.8$), 8.13 (1H, d, $J=7.4$), 9.85 (1H, brs)

実施例 53 2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-ヒドロキシブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (53)



(53)

20 3-(4-ヒドロキシブチル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン (2.4g) をエタノール (30ml)、ヒドラジン水和物 (18ml) に加え、80~105°C で3時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール (30ml)、オルト酢酸トリエチル (4.3ml) を加えて110°C で3時間撹拌した。n-ブタノールを留去した後、

残渣をシリカゲルカラムクロマト（ジクロロメタン：エタノール＝12：1）で精製すると、1.5gの2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-ヒドロキシブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率57.6%。

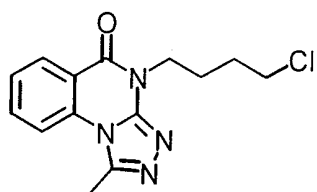
5 m. p. : 157-159°C

MS(EI, m/z) : 272 (M⁺)

IR(KBr) : 3363, 3221, 2953, 1676, 1609, 1495, 1083, 761 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.69 (2H, quint, J=6.3), 1.98 (2H, quint, J=7.4), 2.30 (1H, s), 2.94 (3H, s), 3.75 (2H, q, J=6.0), 4.42 (2H, t, J=7.4), 7.56 (1H, t, J=7.2),
10 7.82 (1H, td, J=7.2, 1.5), 7.89 (1H, d, J=7.7), 8.45 (1H, dd, J=8.0, 1.4),

実施例 54 2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-クロロブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(54)



(54)

2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-ヒドロキシブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(1.2g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、四塩化炭素(2ml)、トリフェニルホスフィン(2.5g)を加え、
15 室温で一晩撹拌した。さらに反応が完結するまで四塩化炭素、トリフェニルホスフィンを加えた。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝10：1）で精製すると、1.2gの2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-クロロブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率92%。
20

m. p. : 152-154°C

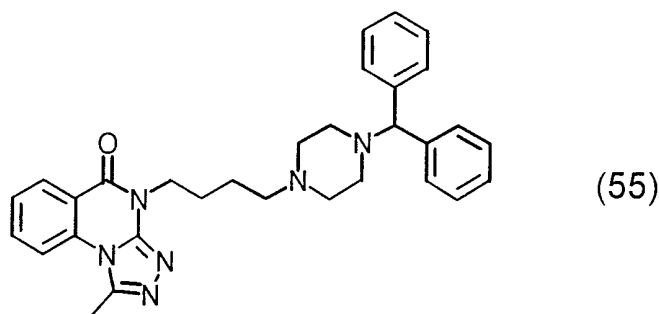
MS(EI, m/z) : 290 (M⁺)

IR(KBr) : 2950, 1676, 1567, 1490, 1440, 763, 713 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.90 (2H, quint, J=6.6), 2.05 (2H, quint, J=7.4), 2.95 (3H, s), 3.60 (2H, q, J=6.6), 4.41 (2H, t, J=7.4), 7.57 (1H, t, J=7.8), 7.83 (1H, td,
25

J=7.2, 1.1), 7.89 (1H, d, J=7.6), 8.46 (1H, dd, J=8.0, 1.1)

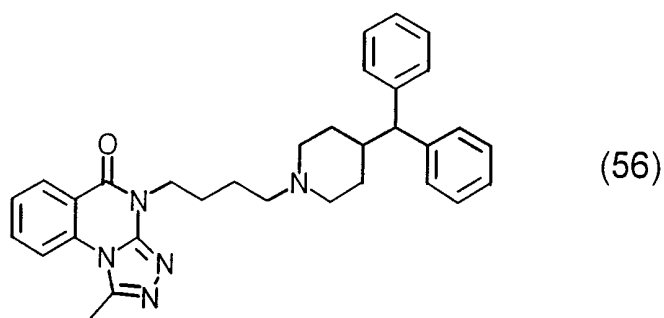
実施例 55 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)ブチル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン(55)



5 2,4,5,7-テトラアザ-7-(4-クロロブチル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]
]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オン (355mg)、ジフェニルメチ
ルピペラジン (320mg)、炭酸カリウム(170mg)をジメチルホルムアミド(15ml)に
加え70~90°Cで20時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に水を
加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで
10 乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル : エタノール = 6 : 1) で精製すると、167mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-
-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)ブチル)トリシクロ[7.4.0.0
<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率27%。
m. p. : 157-159°C

15 IR(KBr) : 2941, 2812, 1672, 1571, 1493, 1155, 759, 706cm⁻¹
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.88 (2H, quint, J=6.9), 2.38 (2H, t, J=7.4), 2.2-2.6 (8H, m), 2.93 (3H, s), 4.18 (1H, s), 4.37 (2H, t, J=7.4), 7.10-7.43 (10Hm), 8.43 (1H, dd, J=8.0, 1.1), 7.89 (1H, d, J=7.6), 7.81 (1H, t, J=7.2), 7.55 (1H, t, J=6.9),
HR-MS: 計算値 C₃₁H₃₄N₆O₂ 506.2794 測定値 506.2765

20 **実施例 56** 2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)ブチル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,9(10),11-ペン
タエン-8-オン(56)



4-ジフェニルメチルピペリジン塩酸塩 (327 mg)、2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) ブチル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オン (462mg)、炭酸カリウム (548 mg) およびアセトニトリル (6ml) を加え、110℃で82. 5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル～メタノール：クロロホルム=1:10) で精製すると、433mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(4-(4-ジフェニルメチル) ピペリジニル) ブチル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (13), 3, 5, 9 (10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた。収率75%。

続いてフリー体をメタノール (30ml) に溶かし、室温で塩酸/メタノール (2. 5 M、0. 2ml) を加えた。溶媒を濃縮した後、残渣をメタノール/エーテルで再結晶すると、322 mg の塩酸塩が得られた。晶析率 69%

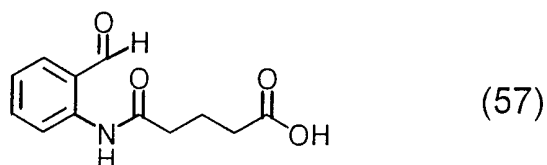
m. p. : 166. 5-180. 0℃ (塩酸塩)

MS (EI, m/z) : 505 (M^+)

IR (neat) : 2945, 1679, 1614, 1599, 1573, 1537, 1493, 1443, 909, 731 cm^{-1}

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 59 (4H, bs), 1. 76 (2H, bs), 1. 86-1. 97 (2H, m), 2. 20 (2H, bs), 2. 67 (2H, bs), 2. 94 (3H, s), 3. 09 (2H, bs), 3. 54 (2H, d, $J=11. 3$), 4. 37 (2H, t, $J=7. 1$), 7. 12-7. 27 (10H, m), 7. 56 (1H, dt, $J=8. 0, 1. 4$), 7. 82 (1H, dt, $J=7. 5, 1. 6$), 7. 88 (1H, d, $J=7. 7$), 8. 43 (1H, dd, $J=8. 0, 1. 4$)

実施例 57 4-(N-(2-ホルミルフェニル) カルバモイル) ブタン酸 (57)



2-アミノベンズアルデヒド (2. 87g)、無水グルタル酸 (3. 26g) をベンゼン (60ml)

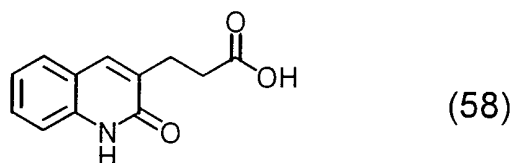
に溶解し、10.5時間加熱環流した。ベンゼンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1～酢酸エチル）で精製すると、5.12gの4-(N-(2-ホルミルフェニル)カルバモイル)ブタン酸ノが得られた。収率93%。

5 MS (EI, m/z) : 235 (M^+)

IR (neat) : 2958, 2255, 1731, 1567, 1612, 1585, 1531, 1542, 1291, 1195, 1150, 751, 635 cm^{-1}

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 2.05–2.14 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J=7.1$), 2.57 (2H, t, $J=7.4$), 7.23 (1H, dt, $J=7.4, 0.8$), 7.61 (1H, dt, $J=7.7, 1.4$), 7.67 (1H, dd, $J=7.7, 0.8$), 8.73 (1H, d, $J=8.5$), 9.91 (1H, s)

10 実施例 58 3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸 (58)



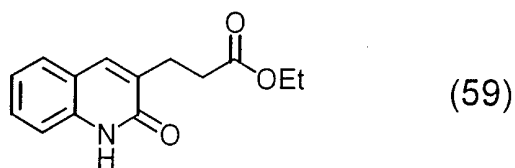
4-(N-(2-ホルミルフェニル)カルバモイル)ブタン酸 (5.12g) を2%水酸化カリウム水溶液 (250ml) に溶解し、3時間加熱環流した。反応混合物に濃塩酸を加え、析出した沈殿物をろ取した。この沈殿物をメタノール／エーテルで再結晶すると、2.14 gの3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸が得られた。収率45%。

15 MS (EI, m/z) : 217 (M^+)

IR (neat) : 2525, 2078, 1648, 1450, 1214, 1116, 971 cm^{-1}

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 2.71 (2H, t, $J=7.1$), 2.93 (2H, t, $J=7.4$), 7.23 (1H, dt, $J=8.2, 1.1$), 7.32 (1H, d, $J=8.2$), 7.48 (1H, dt, $J=8.2, 1.4$), 7.58 (1H, d, $J=8.0$), 7.78 (1H, s)

20 実施例 59 3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸エチル (59)



3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸2.09gをエタノール (50ml) に溶解した後、濃塩酸 (1 ml) を加え、1.5時間加熱環流した。エタノールを留去した後、

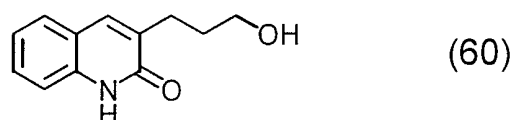
残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1～3：2～2：1～酢酸エチル）で精製すると、2.10gのエチル3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパノエートが得られた。収率93%。

MS (EI, m/z) : 245 (M^+)

5 IR (neat) : 2857, 1728, 1657, 1574, 1441, 1374, 1296, 1281, 1259, 1176, 895, 756, 732 cm^{-1}

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.1$), 2.78 (2H, t, $J=7.1$), 3.02 (2H, t, $J=7.4$), 4.14 (2H, q, $J=7.1$), 7.22 (1H, dt, $J=8.5, 1.4$), 7.42 (1H, d, $J=8.2$), 7.48 (2H, ddd, $J=8.2, 2.7$), 7.73 (1H, s)

10 実施例 60 3-(3-ヒドロキシプロピル)ヒドロキノリン-2-オン(60)



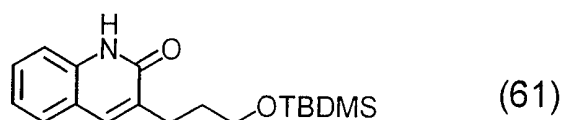
水素化リチウムアルミニウム(998mg)を無水THF(20ml)に懸濁させた後、氷冷下、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した3-(2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸エチル(2.10g)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下した後、無水硫酸ナトリウムを加えてろ過した。ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル：ヘキサン＝3：2～酢酸エチル～メタノール：酢酸エチル＝1：10）で精製すると、1.06gの3-(3-ヒドロキシプロピル)ヒドロキノリン-2-オンが得られた。収率61%。

MS (EI, m/z) : 203 (M^+)

IR (neat) : 2361, 1734, 1716, 1653, 1558, 1541, 1506, 1419, 1063 cm^{-1}

20 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 1.80-1.90 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.4$), 3.61 (2H, t, $J=6.3$), 7.17 (1H, dt, $J=8.2, 1.1$), 7.29 (1H, d, $J=8.2$), 7.43 (1H, tt, $J=8.2, 1.1$), 7.54 (1H, d, $J=7.7$), 7.72 (1H, s)

実施例 61 3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(61)



3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン (630mg) をテトラヒドロフラン(8ml)に溶解し、イミダゾール(380mg)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(600mg)を加え、室温で二日間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製すると、819mgの3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オンが得られた。収率83%。

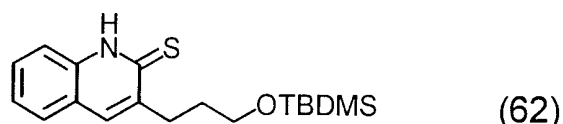
m. p. : 117-119°C

MS(EI, m/z) : 317 (M^+)

IR(KBr) : 2937, 2855, 1660, 1576, 1245, 1097, 832, 778, 757 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.93 (2H, quint, $J=7.0$), 2.74 (2H, t, $J=7.6$), 3.72 (2H, t, $J=6.3$), 7.18 (1H, t, $J=7.2$), 7.30 (1H, d, $J=8.5$), 7.44 (1H, t, $J=7.2$), 7.50 (1H, d, $J=7.7$), 7.63 (1H, s), 11.13 (1H, s)

実施例 62 3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-チオン(62)



3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(804mg)、重曹(300mg)、五硫化ニリン(780mg)をピリジン(10ml)、ジメトキシエタン(5ml)に加え、65°Cで8時間攪拌、さらに重曹(1.0g)、五硫化ニリン(1.7g)を加え、80°Cで10日間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製すると、581mgの3-(3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-チオンが得られた。収率69%。

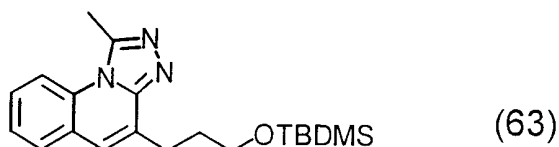
m. p. : 134-136°C

MS (EI, m/z) : 333 (M^+)

IR (KBr) : 2930, 2856, 1628, 1576, 1251, 1167, 1099, 838, 775cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.08 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.02 (2H, quint, $J=7.0$), 3.02 (2H, t, $J=7.5$), 3.71 (2H, t, $J=6.3$), 7.32 (1H, t, $J=7.2$), 7.49–7.56 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.2$), 7.69 (1H, s)

実施例 63 2, 4, 5-トリアザ-7-(3-(1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン(63)



3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-チオン(549mg)をエタノール(7.5ml)、ヒドラジン水和物(2.5ml)に加え、80~105°Cで14時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(7ml)、オルト酢酸トリエチル(2.5ml)を加えて100°Cで3時間撹拌した。n-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル)で精製すると、466 mgの2, 4, 5-トリアザ-7-(3-(1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエンが得られた。収率80%。

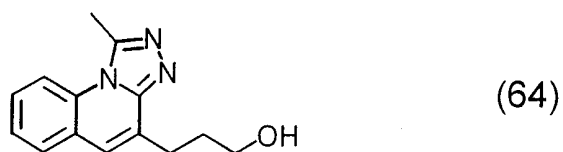
m. p. : 76–78°C

MS (EI, m/z) : 355 (M^+)

IR (KBr) : 2928, 2858, 1532, 1412, 1254, 1105, 837, 773cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.59 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.09 (2H, quint, $J=6.6$), 3.13 (2H, t, $J=6.9$), 3.15 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=6.3$), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J=7.7$), 7.59 (1H, td, $J=7.7, 1.4$), 7.75 (1H, dd, $J=7.7, 1.4$), 8.21 (1H, d, $J=8.5$)

実施例 64 2, 4, 5-トリアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン(64)



2, 4, 5-トリアザ-7-(3-(1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン(454 mg)をテトラヒドロフラン(8ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1規定テトラヒドロフラン溶液、0. 6ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

5 反応溶液に飽和食塩水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト（エタノール：酢酸エチル＝1：10）で精製すると、290 mgの2, 4, 5-トリアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエンが得られた。

0 収率94%。

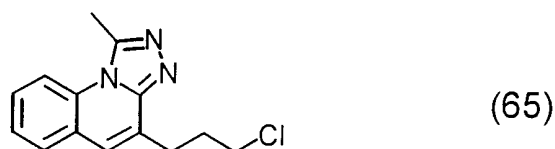
m. p. : 151-152°C

MS (EI, m/z) : 241 (M^+)

IR (KBr): 3425, 3342, 2858, 1533, 1414, 1064, 757 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.05 (2H, quint, J=6.2), 3.16 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.9), 3.60 (2H, q, J=6.2), 3.83 (1H, t, J=6.2), 7.34 (1H, s), 7.53 (1H, t, J=7.4), 7.63 (1H, td, J=7.4, 1.4), 7.77 (1H, dd, J=7.7, 1.6), 8.23 (1H, d, J=8.6)

実施例 65 2, 4, 5-トリアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン(65)



2, 4, 5-トリアザ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルトリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 7, 9(10), 11-ヘキサエン(238mg) をジクロロメタン(9ml)に溶解し、四塩化炭素(1ml)、トリフェニルホスフィン(683mg)を加え、室温で一晩攪拌した。さらにトリフェニルホスフィン(440mg)を加え、室温で4時間攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(エタノール：酢酸エチル=1：8)で精製すると、230 mgの2, 4, 5-トリアザ-7-(3-

クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,7,9(10),11-ヘキサエンが得られた。収率90%。

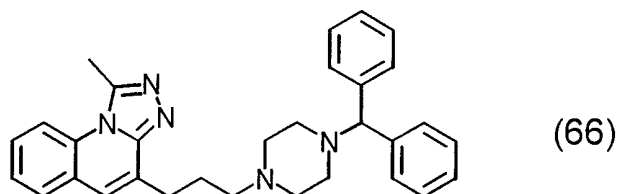
m. p. : 119-120°C

MS(EI, m/z) : 259 (M⁺)

5 IR(KBr) : 3016, 1533, 1414, 749, 721 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.41 (2H, quint, J=6.6), 3.15 (3H, s), 3.23 (2H, t, J=6.6), 3.63 (2H, t, J=6.6), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, td, J=7.4, 1.4), 7.62 (1H, td, J=7.4, 1.4), 7.78 (1H, dd, J=8.0, 1.4), 8.22 (1H, d, J=8.2)

実施例 66 2,4,5-トリアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジ
10 ニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,7,9(10),11-ヘキサエン(66)



2,4,5-トリアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,7,9(10),11-ヘキサエン(200mg)、ジフェニルメチルピペラジン(350mg)、炭酸カリウム(160mg)をアセトニトリル(7 ml)に加え、80°Cで20
15 時間攪拌した。反応溶液に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=7:1)で精製すると、183mgの2,4,5-トリアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1(13),3,5,7,9(10),11-ヘキサエンが得
20 られた。収率48%。

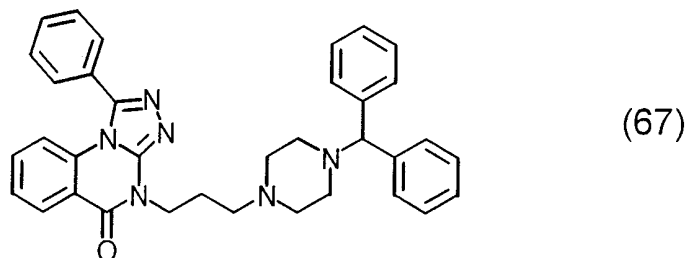
IR(KBr) : 3404, 2931, 2810, 1534, 1450, 1413, 1141, 1007, 753, 704 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 2.08 (2H, quint, J=7.4), 2.30-2.70 (8H, m), 2.53 (2H, t, J=7.8), 3.08 (2H, t, J=7.4), 3.14 (3H, s), 4.21 (1H, s), 7.13-7.40 (10H, m), 7.49 (1H, t, J=7.4), 7.60 (1H, t, J=7.4), 7.74 (1H, d, J=7.7), 8.20 (1H, d, J=8.5)

25 HR-MS: 計算値 C₃₁H₃₃N₅ 475.2736 測定値 475.2744

実施例 67

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-フェニル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ペンタエン-8-オン(67)



- 5 N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(4.5g)をエタノールに溶かし、水酸化ナトリウム(660mg)、二硫化炭素(3ml)を加えて4時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、析出した沈殿物をろ取した。この沈殿物のうち、722 mgをエタノール(25 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(10 ml)を加えて7時間加熱環流した。反応混合物を濃縮し、残渣にトルエン(20 ml)、ピリジン(20 ml)、塩化ベンゾイル(0.85 ml)を加えて2時間加熱環流した。トルエン、ピリジンを留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:エタノール=20:1)で精製すると、207 mgの2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-
- 10 フェニル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ペンタエン-8-オンがアモルファスとして得られた(収率24%)。

MS(m/z): 554 (M⁺)

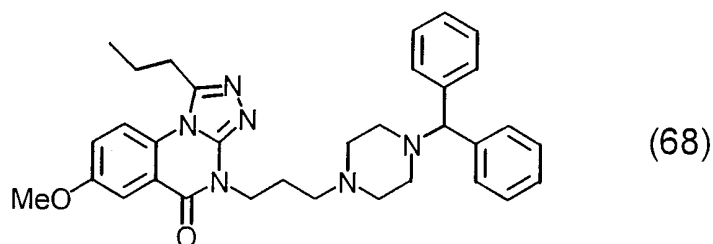
17 IR(KBr): 3446, 3059, 3027, 2957, 2812, 1680, 1599, 1563, 1495, 1550, 1282, 1151, 1074, 1007, 758, 704cm⁻¹

18 ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.18 (2H, quint, J=6.9), 1.96-2.35 (8H, m), 2.69 (2H, t, J=7.1), 4.08 (1H, s), 4.11 (1H, t, J=7.1), 4.91 (2H, t, J=7.1), 7.10-7.6 (17H, m), 7.97 (1H, d, J=7.1), 7.59 (1H, d, J=7.0)

HR-MS: C₃₅H₃₄N₄Oとして計算値 554.2794、実測値 554.2799

実施例 6 8

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-プロピル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン (68)



- 5 6-メトキシ-3-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペラジニル) プロピル)-2-チオキ
ソヒドロキナゾリン-4-オン (190 mg) にエタノール (5 ml)、ヒドラジン水和物 (2
ml) を加えて 80~100°C で 6 時間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去した
後、残渣に n-ブタノール (7 ml)、オルト酢酸トリエチル (1 ml) を加えて 110°C
で 3 時間攪拌した後、n-ブタノールを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
10 マトグラフィー (酢酸エチル : エタノール = 8 : 1) で精製すると、153 mg の 2,
4, 5, 7-テトラアザ-3-プロピル-11-メトキシ-7-(3-(4-ジフェニルメチル) ピペラ
ジニル) プロピル) トリシクロ[7. 4. 0. 0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペ
ンタエン-8-オンがアモルファスとして得られた (収率 73%)。

LR-MS (m/z) : 550 (M⁺)

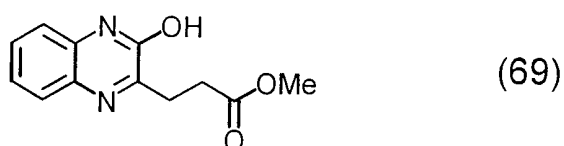
- 15 IR (KBr) : 3432, 2963, 1679, 1575, 1501, 1456, 1032, 758, 708 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.13 (3H, t, J=7.4), 1.98 (2H, quint, J=7.4), 2.0
4 (2H, t, J=8.0), 2.00-2.65 (8H, m), 2.52 (2H, t, J=7.2), 3.14 (2H, t, J=7.4),
3.93 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.43 (2H, t, J=7.2), 7.10-55 (11H, m), 7.72 (1H, d,
J=9.3), 7.85 (1H, s)

- 20 HR-MS: C₃₃H₃₈N₆O₂ として計算値 550.3056、実測値 550.3068

実施例 6 9

3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル) プロパン酸メチル (69)



2-ケトグルタル酸ジメチルエステル(3.75 g)とオルトフェニレンジアミン(2.5 g)をメタノール(30 ml)に溶解して一晩攪拌した後、析出した結晶をろ取した。結晶を水、メタノールで洗浄すると5.06 gの3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)プロパン酸メチルが得られた(収率94%)。

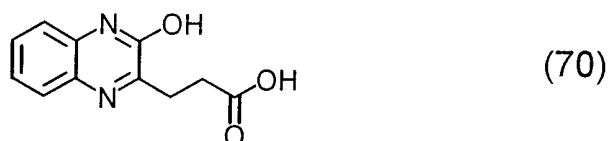
5 LR-MS (m/z) : 232 (M⁺)

IR (KBr) : 2904, 2851, 1727, 1662, 1304, 1187, 893, 761 cm⁻¹

NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.92 (2H, t, J=7.1), 3.31 (2H, t, J=7.1), 3.72 (3H, s), 7.25-7.38 (2H, m), 7.42-7.54 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m)

実施例 70

10 3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)プロパン酸(70)



3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)プロパン酸メチル(701 mg)をジメチルスルホキシド(8 ml)、ジメチルホルムアミド(8 ml)、ジメチルホルムアミド(20 ml)、水(10 ml)に溶解し、水酸化リチウム(80 mg)を加えて室温で一晩攪拌した後、さらに水酸化リチウム(110 mg)を加え、2日間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると642 mgの3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)プロパン酸が得られた(収率97%)。

15 LR-MS (m/z) : 218 (M⁺)

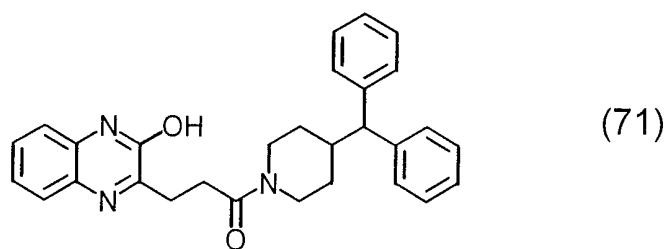
IR (KBr) : 3107, 3019, 2915, 1685, 1641, 1562, 1425, 1314, 1213, 769 cm⁻¹

20 ¹H-NMR (300MHz, DMSO, δ ppm) : 2.69 (2H, t, J=7.1), 2.98 (2H, t, J=7.1), 7.21-7.36 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m)

実施例 71

3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)-1-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロパン-1-オン(71)

100



3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル) プロパン酸(537 mg)、ジフェニルメチルピペリジン(862 mg)をジメチルホルムアミドに溶解し、Bop(1.20 g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.3 ml)を加えて室温で3時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合
 5 わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=3：1)で精製すると、923 mgの3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)-1-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロパン-1-オンを得た(収率83%)。

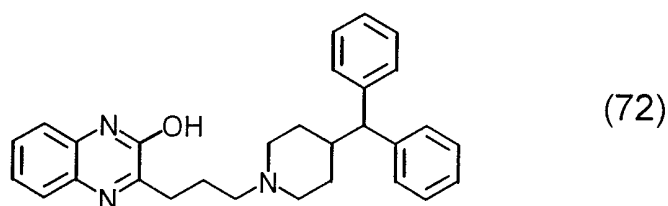
LR-MS (m/z): 451 (M^+)

10 IR(KBr): 3447, 1670, 1610, 1454, 844, 754, 705 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.01-1.30(2H, m), 1.40-1.88(2H, m), 2.28-2.40(1H, m), 2.43-2.62(1H, m), 2.84-2.93(2H, m), 3.21-3.33(2H, m), 3.42-3.57(2H, m), 3.99(1H, brs), 7.12-7.42(13H, m), 7.71-7.78(1H, m)

実施例 7 2

15 3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)キノキサリン-2-オール(72)



アルゴン雰囲気下、3-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)-1-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロパン-1-オン(700 mg)をテトラヒドロフラン(17 ml)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(100 mg)を加えて室温で一晩、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、エタノール、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、析出した沈殿を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をアミン用ク
 20 ロマトレックスカラム(酢酸エチル)で精製すると、387 mgの3-(3-(4-(ジフ

エニルメチル) ピペリジル) プロピル) キノキサリン-2-オールが得られた (収率 57%)。

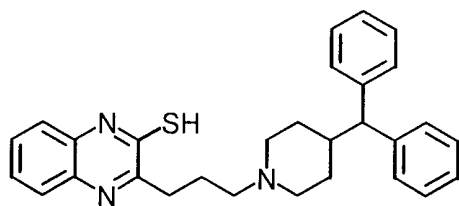
LR-MS (m/z): 437 (M^+)

IR (KBr): 2903, 1665, 1565, 1495, 1446, 1112, 755, 705 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.93-1.10 (2H, m), 1.38-1.47 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 1.94-2.10 (3H, m), 2.41-2.50 (2H, m), 3.41-2.50 (2H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 7.10-7.42 (13H, m), 7.76-7.79 (1H, m)

実施例 7 3

3-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) キノキサリン-2-オール (73)



(73)

3-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) キノキサリン-2-オール (257 mg) を THF に溶解し、ローソン試薬 (200 mg) を加え、60°C で 8 時間、さらにローソン試薬 (110 mg) 加えて 60°C で 8 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を (エタノール : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製すると、103 mg の 3-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) キノキサリン-2-オールが得られた (収率 39%)。

LR-MS (m/z): 453 (M^+)

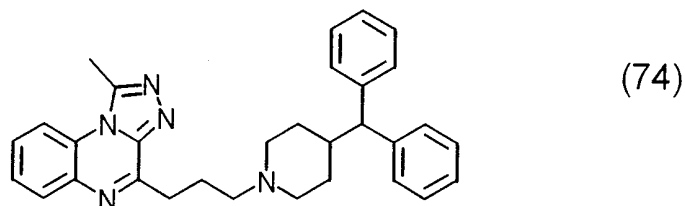
IR (KBr): 2911, 1613, 1446, 1129, 1080, 750, 705 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.32-1.53 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.09-2.25 (5H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 3.43-3.56 (1H, m), 7.12-7.58 (13H, m), 7.72-7.80 (1H, m)

実施例 7 4

2, 4, 5, 8-テトラアザ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシ

クロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン(74)



3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)キノキサリン-2-チオール(102 mg)をエタノール(4.5 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(2 ml)を加えて90°Cで2時間攪拌した。エタノールとヒドラジンを留去し、残渣にn-ブタノール(5 ml)、オルト酢酸トリエチル(2 ml)を加えて100°Cで3時間攪拌した後、n-ブタノールを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール)で精製すると、63 mgの2, 4, 5, 8-テトラアザ-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエンが得られた(収率59%)。

m. p. : 88~90°C

LR-MS(m/z): 475 (M⁺)

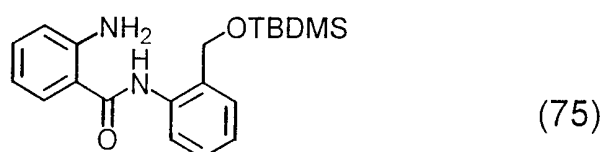
IR(KBr): 3440, 3359, 3257, 2938, 2905, 2778, 1496, 1454, 1428, 1114, 760, 704 cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.90-1.08(2H, m), 1.40-1.55(2H, m), 1.85-2.12(3H, m), 2.15-2.24(2H, m), 2.51-2.60(2H, m), 2.82-2.93(2H, m), 3.15(3H, s), 3.31-3.42(3H, m), 7.10-7.40(10H, m), 7.60-7.72(2H, m), 8.02-8.12(1H, m), 8.14-8.20(1H, m)

HR-MS: C₃₁H₃₃N₅として計算値 475.2736、実測値 475.2725

実施例 7 5

N-(2-((1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(75)



2-ニトロベンゾイルクロリド(1.4 ml)をTHF(50 ml)に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン(2.2 ml)、t-ブチルジメチルシリルオキシ(2-アミノベンジル

) エーテル(2.45 g)の THF(20 ml)溶液を滴下し、一晩撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をエタノール(45 ml)に溶かし、10%パラジウム/カーボン(300 mg)を加え水素雰囲気下、4時間撹拌した。10%パラジウム/カーボンを濾別し、ろ液を濃縮すると2.70 gのN-(2-((1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた(収率68%)。

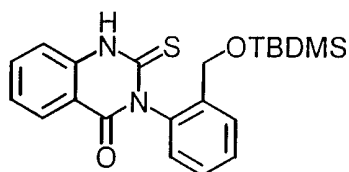
LR-MS(m/z): 356(M⁺)

IR(KBr): 3470, 3367, 3068, 2956, 2930, 2887, 2855, 1654, 1616, 1585, 1519, 1448, 1365, 1303, 1250, 1191, 1158, 1121, 1038, 843, 776, 742, 715 cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 4.79 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=7.4), 7.13 (1H, d, J=7.4), 7.24 (1H, m), 7.36 (1H, t, J=7.4), 7.53 (1H, d, J=7.4), 8.24 (1H, d, J=7.4), 9.55 (1H, s)

実施例76

3(2-((1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)-2-チオキノヒドロキナゾリン-4-オン(76)



(76)

N-(2-((1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(1.65 g)をエタノール(20 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(276 mg)、二硫化炭素(1.5 ml)加えて60°Cで9時間撹拌した。反応溶液に水を加えて結晶をろ取し、結晶を水、エーテルで洗浄すると、1.52 gの3(2-((1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)-2-チオキノヒドロキナゾリン-4-オンが得られた(収率82%)。

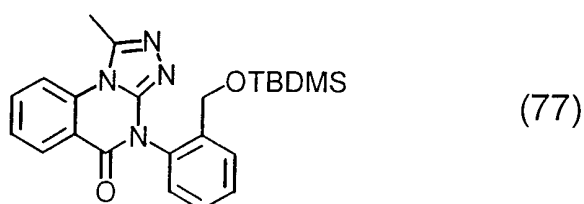
LR-MS(m/z): 398(M⁺)

IR(KBr): 3243, 3137, 3069, 3034, 2953, 2931, 2889, 2855, 1663, 1621, 1532, 1487, 1403, 1264, 1229, 1200, 1124, 1094, 1077, 842, 756cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : -0.04 (6H, s), 0.84 (9H, s), 4.67 (2H, s), 7.16 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J=7.4$), 7.44 (1H, t, $J=7.4$), 7.51 (1H, t, $J=7.4$), 7.68 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.4$), 10.5 (1H, s)

実施例 77

- 5 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-((1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オン(77)



- 10 3-(2-((1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(1.24 g)をエタノール(30 ml)に溶かし、ヒドラジン水合物(10 ml)を加えて 80°Cで 6 時間撹拌した。エタノール、ヒドラジンを留去した後、残渣に *n*-ブタノール(10 ml)、オルト酢酸トリエチル(4 ml)を加えて 100°Cで 3 時間撹拌した。*n*-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : エタノール=10 : 1)で精製すると、718 mg の 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-((1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル)フェニル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オンが得られた(収率 55%)。

LR-MS(m/z) : 420 (M^+)

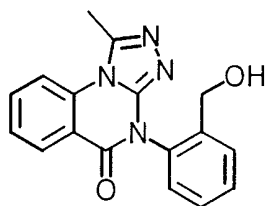
IR(KBr) : 3120, 3075, 2952, 2932, 2858, 1688, 1609, 1565, 1537, 1485, 1287, 1254, 1119, 1089, 1071, 844, 761 cm^{-1}

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : -0.13 (6H, s), 0.74 (9H, s), 2.98 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.35 (1H, d, $J=7.4$), 7.42-7.67 (4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.4$), 7.94 (1H, t, $J=7.4$), 8.50 (1H, d, $J=7.4$)

実施例 78

- 25 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチルトリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オン(78)

105



(78)

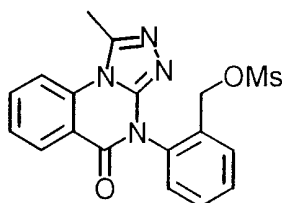
2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-((1, 1, 2, 2-テトラメチル-1-シラプロポキシ) メチ
 ル) フェニル) トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-
 8-オン(700 mg)を THF(19 ml)に溶かし、テトラブチルアンモニウムフルオリド
 (1 規定 THF 溶液、1.8 ml)を加えて室温で4時間攪拌した。反応溶液に食塩水を
 5 加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー(エタノール:ジクロロメタン=1:10)で精製すると、390 mgの2,
 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチルトリシクロ[7,
 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オンが得られた(収率 78
 10 %)。

LR-MS(m/z): 306(M⁺)IR(KBr): 3195, 2854, 1687, 1610, 1568, 1536, 1484, 1438, 1297, 1059, 10
 33, 862, 765Cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.99 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.6), 7.35 (1H, d, J=
 15 7.4), 7.50-7.67 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=7.4), 7.88 (1H, t, J=7.4), 7.96 (1H,
 t, J=7.4), 8.50 (1H, d, J=7.4)

実施例 7 9

2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)フェニ
 ル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オン(79
 20)



(79)

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチルトリシク
 ロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 10, 12-ペンタエン-8-オン(150 mg)をジク

ロロメタン(4ml)に溶かし、トリエチルアミン(320 ml)、メタンスルホニルクロ
 リド(150 ml)を加えて一晩撹拌した。反応溶液に水を加えてジクロロメタンで3
 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロ
 5 メタン：エタノール=10：1)で精製すると、188 mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-
 メチル-7-(2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)フェニル)トリシクロ[7,4,0,0
 <2,6>]トリデカ-1(9),3,5,10,12-ペンタエン-8-オンが定量的に得られた。

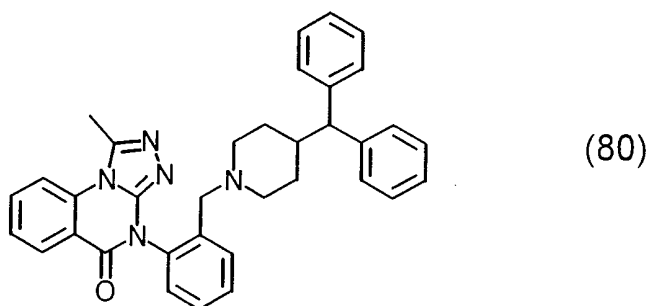
LR-MS(m/z): 305 ($M^+ - 79$)

IR(KBr): 2910, 2872, 1680, 1605, 1540, 1362, 1191, 1057, 762 cm^{-1}

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.75 (3H, s), 2.99 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.46 (1
 H, d, $J=7.4$), 7.57-7.71 (4H, m), 7.90 (1H, t, $J=7.4$), 7.96 (1H, t, $J=7.4$), 8.4
 9 (1H, d, $J=7.4$)

実施例 80

2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-((4-ジフェニルメチル)ピペリジル)メチル
 15)フェニル)トリシクロ[7,4,0,0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタエン-
 8-オン(80)



2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)フェ
 ニル)トリシクロ[7,4,0,0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,10,12-ペンタエン-8-オン(
 180 mg)をジメチルホルムアミド(6 ml)に溶かし、ジフェニルメチルピペリジン
 20 (202 mg)、ヨウ化カリウム(83 mg)、炭酸カリウム(200 mg)を加えて 80°Cで 16
 時間撹拌した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣に水を加えジクロロ
 メタンで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル：エタノール＝10：1)で精製すると、241 mg の 2, 4, 5, 7-テトラアザ-3-メチル-7-(2-((4-ジフェニルメチル)ピペリジル)メチル)フェニル)トリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ペンタエン-8-オンがアモルファスとして得られた(収率 95%)。

5 LR-MS (m/z) : 539 (M⁺)

IR(KBr) : 3055, 3026, 2936, 2797, 2760, 1696, 1605, 1564, 1488, 1443, 1299, 758, 705cm⁻¹

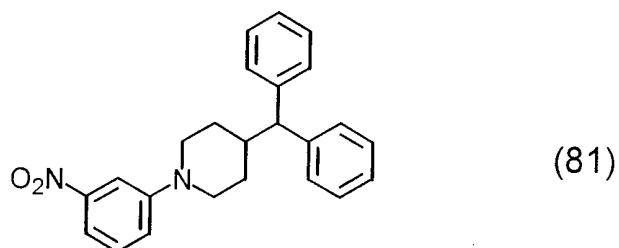
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.27 (1H, m), 0.61 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.59 (2H, m),

10 1.80 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.93 (3H, s), 7.04-7.52 (14H, m), 7.64 (1H, t, J=7.4), 7.89-8.02 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=7.4)

HR-MS: C₃₅H₃₃N₅O として計算値 539.2680 実測値 539.2672

実施例 8 1

15 1-(3-ニトロフェニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペリジン(81)



3-フルオロニトロベンゼン(520 mg)をジメチルスルホキシド(5 ml)に溶かし、ジフェニルメチルピペリジン(926 mg)、炭酸カリウム(520 mg)を加えて 100°C で 40 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてヘキサン-エーテル(1:1)混合溶媒で 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)で精製すると、880 mg の 1-(3-ニトロフェニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペリジンが得られた(収率 64%)。

20 LR-MS (m/z) : 372 (M⁺)

IR(KBr) : 3025, 2946, 2912, 2819, 1615, 1526, 1490, 1454, 1345, 1254, 11

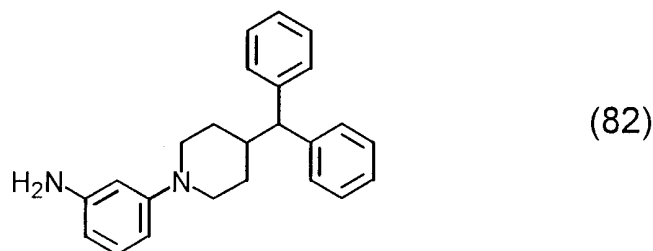
108

99, 1111, 984, 952, 848, 743, 702 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.22–1.41 (2H, m), 1.65–1.78 (2H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 2.76–2.92 (2H, m), 3.50–3.56 (1H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 7.10–7.40 (12H, m), 7.58–7.66 (1H, m), 7.66–7.70 (1H, m)

5 実施例 8 2

3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)フェニルアミン(82)



1-(3-ニトロフェニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペリジン(854 mg)をエタノール(60 ml)に溶解し、10%パラジウム/カーボン(76 mg)を加え、水素雰囲気下、一晩攪拌した。パラジウム/カーボンをセライト濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：4)で精製すると、711 mgの3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)フェニルアミンが得られた(収率90%)。

LR-MS (m/z) : 342 (M^+)

IR(KBr) : 3452, 3369, 3054, 3027, 2941, 2912, 2806, 1601, 1497, 1451, 13

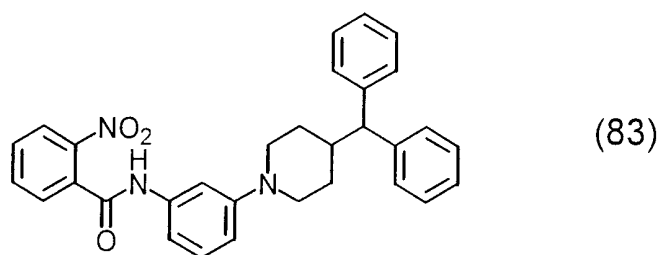
15 86, 1267, 1177, 1109, 965, 833, 738, 703 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.21–1.43 (2H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 2.18–2.33 (1H, m), 2.60–2.76 (2H, m), 3.50–3.65 (3H, m), 6.18–6.40 (3H, m), 6.98–7.10 (1H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.23–7.38 (9H, m)

実施例 8 3

20 N-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-ニトロフェニル)ホルムアミド(83)

109



3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)フェニルアミン(640 mg)をTHF50mlに溶かし、ジイソプロピルエチルアミン(0.5ml)、2-ニトロベンゾイルクロリド(0.27 ml)を加え、一晩撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製すると、910 mgのN-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-ニトロフェニル)ホルムアミドが得られた(収率99%)。

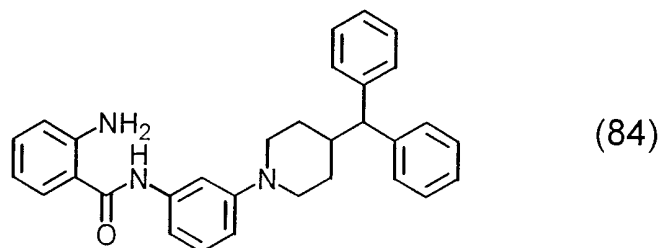
LR-MS(m/z): 491 (M⁺)

IR(KBr): 3375, 3294, 3026, 2940, 2910, 2809, 1662, 1608, 1530, 1494, 1445, 1347, 1312, 1257, 1178, 966, 853, 751, 702 cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.23-1.40(1H, m), 1.52-1.70(2H, m), 2.20-2.38(1H, m), 2.65-2.80(2H, m), 3.50-3.55(1H, m), 3.61-3.74(2H, m), 6.70-6.75(1H, m), 6.92-6.98(1H, m), 7.15-7.40(12H, m), 7.58-7.65(2H, m), 7.66-7.78(1H, m), 7.08-8.14(1H, m)

実施例 8.4

N-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(84)



N-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-ニトロフェニル)ホルムアミド(888 mg)をエタノール(60 ml)に溶かし、10%パラジウム/カーボン(49 mg)を加え、水素雰囲気下、一晩撹拌した。パラジウム/カーボンを濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサ

110

ン=1:2)で精製すると、760 mgのN-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドが得られた(収率91%)。

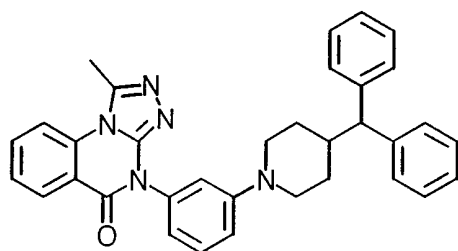
LR-MS(m/z):461(M⁺)

IR(KBr):3492, 3380, 3357, 3025, 2947, 2907, 2801, 1649, 1609, 1580, 1534, 1494, 1440, 1249, 1178, 751, 702cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.30-1.49(1H, m), 1.50-1.75(3H, m), 2.20-2.35(1H, m), 2.67-2.82(2H, m), 3.51-3.59(1H, m), 3.62-3.71(2H, m), 5.46(1H, brs), 6.65-6.80(2H, m), 6.92-7.01(1H, m), 7.13-7.38(13H, m), 7.42-7.46(1H, m), 7.63-7.71(1H, m)

実施例85

2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)フェニル)トリシクロ[7,4,0,0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-ペンタエン-8-オン(85)



(85)

N-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペリジル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(700 mg)をエタノール(18 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(90 mg)、二硫化炭素(1 ml)を加えて60°Cで30時間攪拌した。反応溶液に水を加えて沈殿をろ取した。この沈殿物のうち630 mgをエタノール(30 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(6 ml)を加え、80°Cで4時間攪拌した後、濃縮した。残渣にn-ブタノール(30 ml)、オルト酢酸トリエチル(2 ml)を加え110°Cで3時間攪拌した後、n-ブタノールを留去した。残渣に水を加えてジクロロメタンで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製すると、330 mgの2,4,5,7-テトラアザ-3-メチル-7-(3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)フェニル)トリシクロ[7,4,0,0<2,6>]トリデカ-1(9),3,5,7,10,12-

1 1 1

ペンタエン-8-オンが得られた（収率 50%）。

m. p. 277~279°C

LR-MS (m/z) : 525 (M⁺)

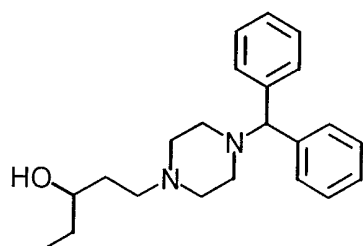
IR (KBr) : 3424, 3060, 3026, 2938, 2804, 1684, 1607, 1562, 1535, 1489, 1439, 1295, 1246, 1180, 998, 962, 757, 705 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.22-1.40 (1H, m), 1.58-1.70 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.50-3.57 (1H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 6.81-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.11-7.21 (2H, m), 7.22-7.38 (8H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.82-7.98 (2H, m), 8.47-8.52 (1H, m)

HR-MS: C₃₄H₃₁N₅O として計算値 525.2547 実測値 525.2529

実施例 8 6

1-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)ペンタン-3-オール (86)



(86)

ジフェニルメチルピペラジン (2.20 g) をジメチルホルムアミド (25 ml) に溶かし、1-クロロ-3-ペンタノール (1.78 g)、炭酸カリウム (722 mg) を加えて 80°C で 15 時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル）で精製すると、1.79 g の 1-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)ペンタン-3-オールが アモルファスとして得られた（収率 61%）。

MS (m/z) : 338 (M⁺)

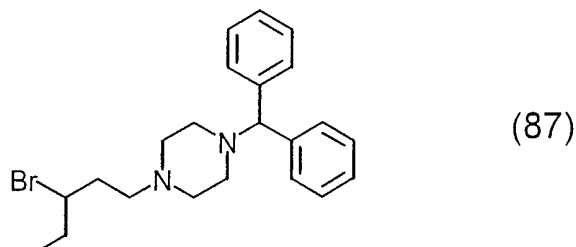
IR (KBr) : 3311, 3065, 3026, 2958, 2877, 2808, 2763, 2682, 1742, 1660, 1598, 1492, 1449, 1283, 1143, 1075, 1006, 842, 758, 706 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4), 1.30-1.70 (5H, m), 2.20-2.80 (10H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.20 (1H, s), 7.16-7.38 (6H, m), 7.39-7.43 (4H,

m)

実施例 8 7

1-(3-ブロモペンチル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラジン(87)



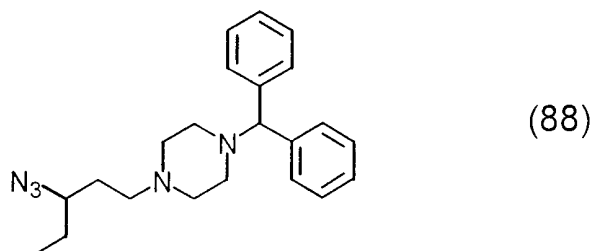
1-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジニル)ペンタン-3-オール(940 mg)をベンゼン(10 ml)、エーテル(10 ml)に溶かし、三臭化リン(0.2 ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で精製すると、340 mgの1-(3-ブロモペンチル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラジンがアモルファスとして得られた(収率31%)。

LR-MS (m/z) : 400 (M⁺)IR(KBr) : 3419, 2968, 2361, 1654, 1492, 1452, 1279, 1123, 1079, 1030, 947cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.03(3H, t, J=7.4), 1.60-2.06(6H, m), 2.33-2.60(8H, m), 3.99-4.08(1H, m), 4.21(1H, s), 7.14-7.38(6H, m), 7.39-7.50(4H, m)

実施例 8 8

1-(4-アザ-4-ジアゾ-3-エチルブト-4-エニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラジン(88)



1-(3-ブロモペンチル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラジン(325 mg)をジメチル

ホルムアミド(5 ml)、水(1 ml)に溶かし、アジ化ナトリウム(90 mg)を加えて 6
 0°Cで6時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、水を加えて酢酸エ
 チルで3回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
 ウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢
 5 酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製すると、193 mgの1-(4-アザ-4-ジアゾ-3-
 エチルブト-4-エニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラジインが油状物として得られ
 た(収率82%)。

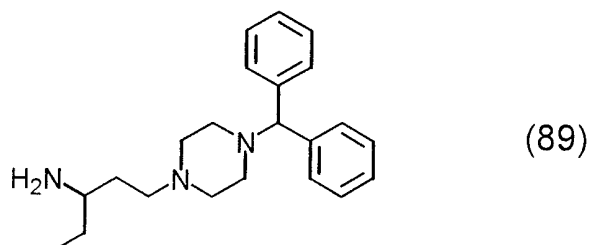
LR-MS(m/z): 363(M⁺)

IR(neat): 2962, 2810, 2097, 1452, 1277, 1153, 1008, 703cm⁻¹

10 ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.97(3H, t, J=7.4), 1.50-1.80(6H, m), 2.30-2.
 60(8H, m), 3.24-3.33(1H, m), 4.21(1H, s), 7.16-7.38(6H, m), 7.39-7.50(4H, m
)

実施例 89

1-(4-ジフェニルメチル)ピペラジニル)ペント-3-イルアミン(89)



15 1-(4-アザ-4-ジアゾ-3-エチルブト-4-エニル)-4-(ジフェニルメチル)ピペラ
 ジン(186 mg)をTHF(4 ml)に溶かし、トリフェニルホスフィン(181 mg)を加え
 て室温で30時間撹拌した後、反応溶液に水(0.1 ml)を加え、一晩撹拌した。TH
 F、水を留去した後、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト(酢酸エ
 チル:エタノール=10:1)で精製すると、152 mgの1-(4-ジフェニルメチル)
 20 ピペラジニル)ペント-3-イルアミンが油状物として得られた(収率88%)。

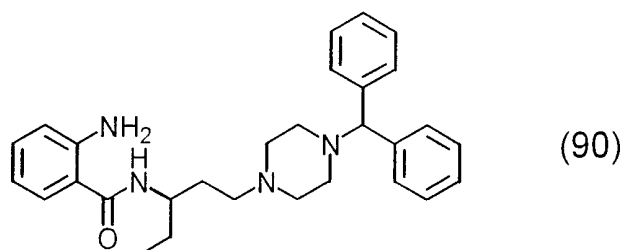
LR-MS(m/z): 337(M⁺)

IR(neat): 3362, 3302, 2962, 2802, 1650, 1492, 1280, 1072, 756cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.91(3H, t, J=7.4), 1.30-2.80(15H, m), 4.20(1
 H, s), 7.13-7.50(10H, m)

実施例 90

N-(1-エチル-2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(90)



イサト酸無水物(80 mg)を THF (9 mL)に溶かし、1-(4-ジフェニルメチル)ピペ
ラジニル)ペント-3-イルアミン(144 mg)を加えて室温で6時間攪拌した。THF を
留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル:エタノール=6:1
)で精製すると、190 mg の N-(1-エチル-2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジル
)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミドがアモルファスとして得られた(収率 96%)。

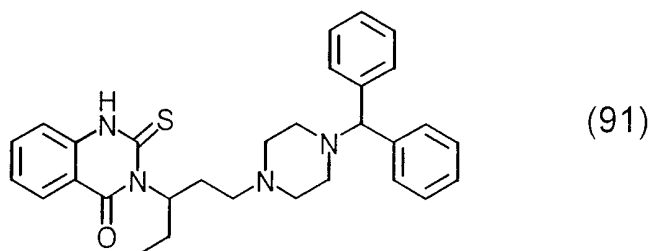
LR-MS(m/z): 456 (M⁺)

IR(KBr): 3479, 3362, 2961, 2807, 1647, 1617, 1585, 1517, 1450, 1272, 1145, 749, 704 cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.93(3H, t, J=7.4), 1.45-1.90(4H, m), 2.20-2.73(10H, m), 4.04(1H, m), 4.16(1H, s), 5.54(2H, s), 6.59-7.43(14H, m), 7.93(1H, brs)

実施例 91

3-(1-エチル-3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オン(91)



N-(1-エチル-2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)(2-アミノフェニル)ホルムアミド(200 mg)をエタノール(5 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(

35 mg)、二硫化炭素(0.2 ml)を加えて 60°Cで 6 時間撹拌した。反応溶液に水を
 加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 ト（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）で精製すると、189 mg の 3-(1-エチル-3-(4-
 5 ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)-2-チオキソヒドロキナゾリン-4-オ
 ンがアモルファスとして得られた（収率 87%）

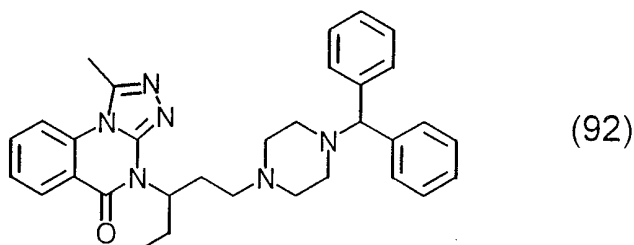
LR-MS (m/z) : 498 (M⁺)

IR (KBr) : 3448 , 2958, 2810, 1693, 1624, 1531, 1396, 1203, 1168, 757, 703cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4), 1.42-2.60 (15H, m), 3.92-4.
 10 00 (1H, m), 5.93-6.02 (1H, m), 7.02-7.42 (12H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 8.03-8.1
 0 (1H, m)

実施例 9 2

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(1-エチル-3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピ
 ル)-3-メチルトリシクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ペンタエ
 15 ン-8-オン(92)



3-(1-エチル-3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)-2-チオキソヒド
 ロキナゾリン-4-オン(180 mg)をエタノール(4 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物
 (1 ml)を加えて 80°Cで 4 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、残渣に n-ブ
 タノール(10 ml)、オルト酢酸トリエチル(1.5 ml)を加え 110°Cで 3 時間撹拌し
 20 た。n-ブタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 （酢酸エチル：エタノール=10：1）で精製すると、88 mg の 2, 4, 5, 7-テトラア
 ザ-7-(1-エチル-3-(4-ジフェニルメチル)ピペラジル)プロピル)-3-メチルトリ
 シクロ[7, 4, 0, 0<2, 6>]トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ペンタエン-8-オンがアモル
 ファスとして得られた（収率 46%）。

LR-MS (m/z) : 520 (M⁺)

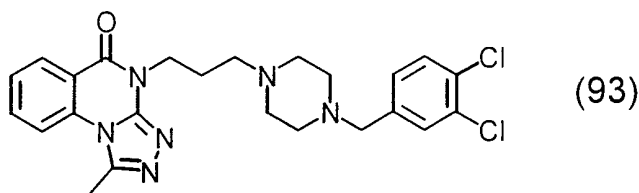
IR(KBr) : 3444, 2961, 2933, 2876, 2811, 1676, 1609, 1567, 1488, 1441, 1306, 1283, 1153, 1007, 758, 705 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=7.4), 1.60-2.80 (15H, m), 2.91 (3H, s), 3.92-4.01 (1H, m), 7.11-7.32 (10H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.40-8.42 (1H, m)

HR-MS: C₃₂H₃₆N₆O として計算値 520.2950 実測値 520.2968

実施例 9 3

2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン (93)



4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン (特開平 11-147872 記載の方法で合成) (244 mg) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶かし、2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-クロロプロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オン (277 mg)、炭酸カリウム (414 mg)、ヨウ化ナトリウム (150 mg) を加えて室温で 39 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製すると、230 mg の 2, 4, 5, 7-テトラアザ-7-(3-(4-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-3-メチルトリシクロ[7.4.0.0<2, 6>]トリデカ-1(13), 3, 5, 9(10), 11-ペンタエン-8-オンが得られた (収率 47%)。

m. p. 77-79°C

LR-MS (m/z) : 484 (M⁺)

IR(KBr) : 3433, 2925, 2829, 1676, 1612, 1600, 1573, 1493, 1475, 1447, 1345, 765 cm⁻¹

1 1 7

1

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.65–2.75 (8H, m), 2.07 (2H, quint, $J=7.2$), 2.11 (2H, quint, $J=7.2$), 2.54 (2H, t, $J=7.2$), 2.93 (3H, s), 4.43 (2H, t, $J=7.2$), 4.47 (2H, t, $J=7.2$), 7.10 (1H, d, $J=7.4$), 7.35 (2H, d, $J=7.4$), 7.55 (1H, t, $J=6.8$), 7.77–7.89 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J=7.4$)

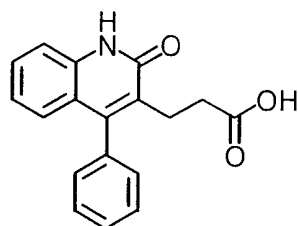
元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C: 55.28%, H: 5.80%, N: 16.12%, Cl: 3.60%

実測値 C: 55.49%, H: 5.72%, N: 15.93%, Cl: 3.45%

%

10 実施例 9 4

3-(2-オキソ-4-フェニル-3-ヒドロキノリル)プロパン酸(94)



(94)

2-アミノベンゾフェノン(1.0 g)、無水グルタル酸(0.70 g)をベンゼン(10 ml)に溶解し、6時間加熱還流した。ベンゼンを留去した後、残渣を2%水酸化カリウム水溶液(50 ml)に溶解し、5.5時間加熱還流した。反応混合物に濃塩酸を加え、析出した結晶をろ取した。この結晶をメタノールから再結晶すると、0.77 gの3-(2-オキソ-4-フェニル-3-ヒドロキノリル)プロパン酸が得られた(収率 52%)。

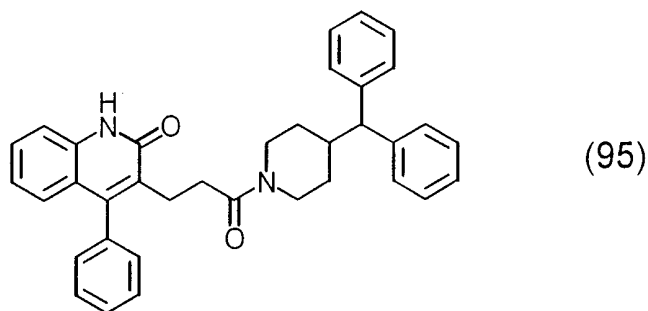
LR-MS (m/z): 293 (M^+)

IR (KBr): 3430, 3263, 3184, 3032, 1728, 1635, 1593, 1541, 1411, 1283, 1195, 758, 469 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.46 (2H, t, $J=6.9$), 2.71 (2H, t, $J=6.9$), 7.04 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=7.8$), 7.27 (2H, d, $J=7.8$), 7.40–7.54 (4H, m)

実施例 9 5

3-(3-オキソ-3-(4-(ジフェニルメチルピペリジル)プロピル)-4-フェニルヒドロキノリン-2-オン(95)



3-(2-オキソ-4-フェニル-3-ヒドロキノリル)プロパン酸(0.15 g)をジクロロメタン(6 ml)に溶解し、4-(ジフェニルメチル)ピペリジン(0.15 g)、BOP(0.25 g)、ジイソブチルエチルアミン(0.30 ml)を加えて室温で1.5時間撹拌した。反応溶液に塩化アンモニウム飽和水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム=0：1～1：10)で精製すると、0.33 gの3-(3-オキソ-3-(4-(ジフェニルメチルピペリジル)プロピル)-4-フェニルヒドロキノリン-2-オン)が得られた(収率92%)。

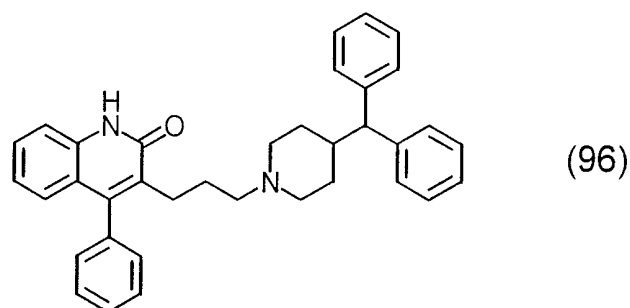
LR-MS (m/z): 526 (M^+)

IR (KBr): 3446, 3165, 3109, 3056, 3025, 2948, 2908, 1651, 1488, 1445, 1379, 1274, 755, 703 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.05 (2H, m), 1.59 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.62-2.83 (2H, m), 2.94 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.50 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.10-7.38 (14H, m), 7.38-7.57 (3H, m)

実施例 9 6

4-フェニル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(96)



水素化リチウムアルミニウム (12 mg) を無水 THF (3 ml) に懸濁させ、氷冷下、無水 THF (3 ml) に溶解した 3-(3-オキソ-3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル)-4-フェニルヒドロキノリン-2-オン (0.15 g) を滴下し、室温で 23 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、固形物をろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト (酢酸エチル) で精製すると、89 mg の 4-フェニル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) ヒドロキノリン-2-オンが得られた。収率 61%。

MS (m/z) 512 (M^+)

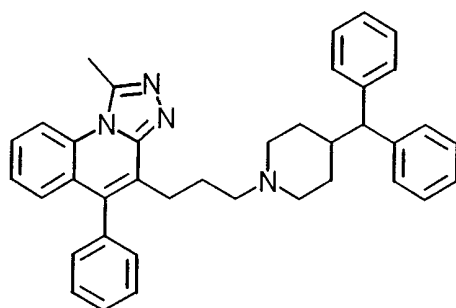
IR (KBr) 3025, 2940, 2849, 2808, 2767, 1654, 1597, 1560, 1492, 1430, 1382, 1116, 1063, 755, 703 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.21 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.0$), 2.48 (2H, t, $J=7.8$), 2.83 (2H, d, $J=7.8$), 3.47 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=4.4$), 7.10–7.58 (17H, m)

実施例 97

2, 4, 5-トリアザ-3, 5-ジメチル-8-フェニル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1, 3, 7, 10, 12-ペンタエン(97)

120



(97)

4-フェニル-3-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(87 mg)とローソン試薬(0.10 g)をトルエン(5 ml)に溶解し、80℃で6時間攪拌した。反応溶液に炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶解し、メタノールを加えた後、析出した結晶をろ取した。この結晶(35 mg)を1-ブタノール(2 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物を加えて120℃で9時間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去した後、残渣にn-ブタノール(2 ml)、オルト酢酸トリエチル(1 ml)を加え140℃で3時間加熱した。n-ブタノールを留去し、残渣をプレパラティブTLC(クロロホルム：メタノール=20：1)及びアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製すると、6 mgの2,4,5-トリアザ-3,5-ジメチル-8-フェニル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ[7.4.0.0<2,6>]トリデカ-1,3,7,10,12-ペンタエンがアモルファスとして得られた(収率6%)。

LR-MS(m/z) : 550 (M⁺)

IR(neat) : 3060, 3025, 2925, 2852, 1725, 1648, 1597, 1493, 1451, 1419, 1225 cm⁻¹

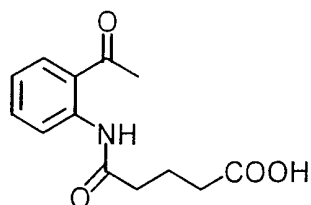
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.21 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.64-1.98 (4H, m), 2.17 (1H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.67-2.88 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.46 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.20-7.52 (15H, m), 7.58 (1H, t, J=7.0), 8.25 (1H, d, J=8.2)

HR-MS: C₃₈H₃₈N₄として計算値 550.3096 実測値 550.3121

実施例 9 8

4-(N-(2-アセチルフェニル)カルバモイル)ブタン酸(98)

1 2 1



(98)

1-(2-アミノフェニル)エタン-1-オン(4.00 g)、無水グルタル酸(4.10 g)をベンゼン(30 mL)に溶解し、3.5時間加熱環流した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶すると、4.93 gの4-(N-(2-アセチルフェニル)カルバモイル)ブタン酸が無色板状晶として得られた(収率66%)。

5 LR-MS (m/z): 249 (M⁺)

IR (KBr): 3429, 2922, 1725, 1654, 1624, 1530, 1458, 1242, 1157, 779 cm⁻¹

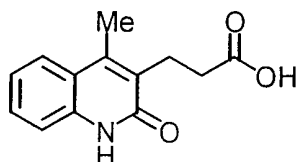
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.02-2.17 (2H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.67 (3H, s),

7.13 (1H, t, J=7.4), 7.54 (1H, t, J=7.4), 7.90 (1H, d, J=7.4), 8.76 (1H, d, J=7.4), 11.78 (1H, brs)

10

実施例 9 9

3-(4-メチル-2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸(99)



(99)

4-(N-(2-アセチルフェニル)カルバモイル)ブタン酸(4.87 g)を2%水酸化カリウム水溶液(100mL)に溶解し、一晩加熱環流した。反応溶液に濃塩酸を加え、析出した固体をメタノール/クロロホルム/酢酸エチルから再結晶すると、3-(4-メチル-2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸が無色結晶として2.26 g得られた(収率50%)。

15

LR-MS (m/z): 231 (M⁺)

IR (KBr): 2986, 1697, 1638, 1604, 1397, 1262, 1202, 1003, 749 cm⁻¹

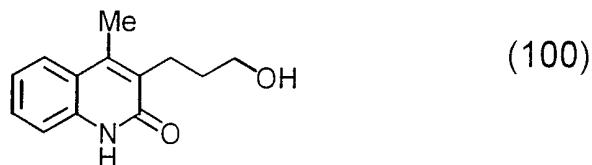
20

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 2.53-2.55 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.01-3.07 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m)

実施例 1 0 0

1 2 2

3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチルヒドロキノリン-2-オン(100)



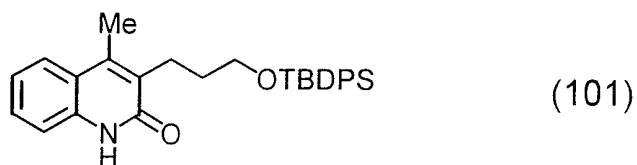
3-(4-メチル-2-オキソ-3-ヒドロキノリル)プロパン酸(2.23 g)をエタノール(50 ml)に溶解し、濃塩酸(0.7 ml)を加えて3時間加熱環流した。エタノールを留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。水素化リチウムアルミニウム(390 mg)を無水THF(30 ml)に懸濁させ、氷冷下、無水THF(30 ml)に溶解した残渣(2.21 g)を滴下し、0℃で3時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、さらに無水硫酸ナトリウムを加えて室温で30分間攪拌した後ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をクロロホルムから再結晶すると1.1 gの3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチルヒドロキノリン-2-オンが無色結晶として得られた(収率53%)。

LR-MS (m/z): 217 (M⁺)IR (KBr): 3448, 3240, 2945, 2887, 1648, 1560, 1504, 1430, 1049, 925, 746 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CD₃Cl δ ppm): 1.82-1.93 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.97-3.04 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 4.47-4.56 (1H, brs), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m)

実施例 101

4-メチル-3-(3-(2,2-ジメチル-1,1-ジフェニル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(101)



3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチルヒドロキノリン-2-オン(1.00 g)をDMF(20 ml)に溶解し、イミダゾール(939.5 mg)、t-ブチルジフェニルシリルクロリド(1.56 ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

1 2 3

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製すると、1.90 g の 4-メチル-3-(3-(2,2-ジメチル-1,1-ジフェニル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オンが得られた（収率 89 %）。

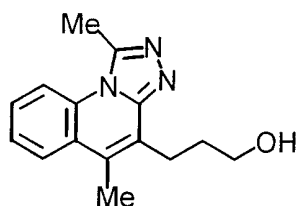
5 LR-MS (m/z) : 455 (M⁺)

IR (KBr) : 3434, 2957, 2927, 2855, 1655, 1561, 1427, 1108, 1087, 744 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.08 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.50 (3H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.78 (2H, t, J=6.0), 7.15-7.44 (9H, m), 7.66-7.72 (5H, m),

実施例 102

10 3-(2,4,5-トリアザ-3,8-ジメチルトリシクロ [7.4.0.0<2,6>] トリデカ-1(9), 3,5,7,10,12-ヘキサエン-7-イル) プロパン-1-オール(102)



(102)

4-メチル-3-(3-(2,2-ジメチル-1,1-ジフェニル-1-シラプロポキシ)プロピル)ヒドロキノリン-2-オン(1.86 g)をトルエン(20 ml)に溶かし、ローソン 試薬(2.47 g)を加えて一晩加熱環流した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣のうち、1.01 g をエタノール(15 ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(5 ml)を加えて 80~105°C で 4 日間攪拌した。エタノール、ヒドラジンを留去した後、残渣に n-ブタノール(30 ml)、オルト酢酸トリエチル(10 ml)を加え 100°C で 3 時間攪拌した。n-ブタノールを留去し、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマト（クロロホルム：メタノール＝100：0→20：1→10：1）で精製すると 3-(2,4,5-トリアザ-3,8-ジメチルトリシクロ [7.4.0.0<2,6>] トリデカ-1(9), 3,5,7,10,12-ヘキサエン-7-イル) プロパン-1-オールが 115 mg 得られた（収率 20%）。

15 LR-MS (m/z) : 255 (M⁺)

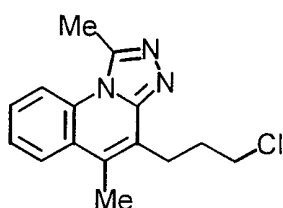
25 IR (KBr) : 3376, 3230, 2928, 1614, 1527, 1422, 1383, 1048, 765cm⁻¹

1 2 4

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.90-2.00 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.28-3.37 (2H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 7.55-7.68 (2H, m), 7.97-8.00 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m)

実施例 103

- 5 2, 4, 5-トリアザ-7-(3-クロロプロピル)-3, 8-ジメチルトリシクロ [7.4.0.0<2, 6>] トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン(103)



(103)

- 3-(2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチルトリシクロ [7.4.0.0<2, 6>] トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン-7-イル) プロパン-1-オール(110 mg) をジクロロメタン(5 ml)に溶解し、四塩化炭素(2 ml)、トリフェニルホスフィン(225 mg)を加えて室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去し、残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0→50:1→20:1)で精製すると、95 mg の 2, 4, 5-トリアザ-7-(3-クロロプロピル)-3, 8-ジメチルトリシクロ [7.4.0.0<2, 6>] トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエンが得られた(収率 81%)。

- 15 LR-MS(m/z): 273 (M⁺)

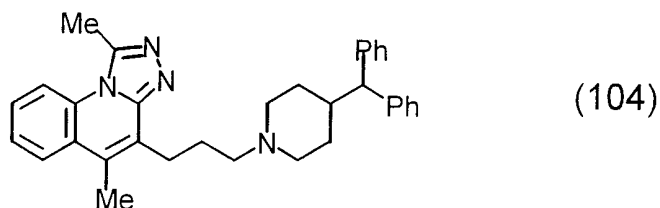
IR(KBr): 3433, 2934, 2863, 1618, 1525, 1509, 1424, 1382, 1046, 752cm⁻¹

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.21-2.30 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.67 (2H, t, J=6.3), 7.53-7.66 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m),

20 実施例 104

2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペリジル)プロピル)トリシクロ [7.4.0.0<2, 6>] トリデカ-1(9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン(104)

1 2 5



2, 4, 5-トリアザ-7-(3-クロロプロピル)-3, 8-ジメチルトリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエン (35. 6 mg) をアセトニトリル (1. 3 ml) に溶かし、ジフェニルメチルピペリジン (49 mg)、炭酸カリウム (36 mg)、ヨウ化カリウム (21. 6 mg) を加えて 80°C で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : エタノール = 5 : 1) で精製すると、8. 0 mg の 2, 4, 5-トリアザ-3, 8-ジメチル-7-(3-(4-(ジフェニルメチル) ピペリジル) プロピル) トリシクロ [7. 4. 0. 0<2, 6>] トリデカ-1 (9), 3, 5, 7, 10, 12-ヘキサエンが得られた (収率 13%) 。

LR-MS (m/z) : 488 (M⁺)

IR (KBr) : 2926, 1660, 1450, 1422, 1381, 1114, 1067, 754, 704 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 14-1. 28 (2H, m), 1. 47-1. 59 (2H, m), 1. 60-1. 96 (4H, m), 2. 45-2. 51 (2H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 83-2. 92 (2, m), 3. 12 (3H, s), 3. 13-3. 20 (2H, m), 3. 42-3. 48 (2H, m), 7. 10-7. 30 (10H, m), 7. 53-7. 62 (2H, m), 7. 95-7. 97 (1H, m), 8. 20-8. 23 (1H, m)

実施例 105

次に式 I で表される化合物の CCR 受容体阻害作用について説明する。ヒト好酸球、またはヒト単球系細胞株 (THP-1) を用いて CCR 受容体阻害作用を検討した。

ヒト抹消血好酸球、または THP-1 を 1 % ウシ胎児血清 (FCS) を含んだ RPMI-1640 培養液に懸濁し、5 μM の Fura-2/AM (同人化学) 存在下に 37°C にて 30 分培養した。細胞を測定緩衝液 (140mM NaCl, 10mM KCl, 1. 8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 1mM Na₂HPO₄, 25mM HEPES, 5mM グルコース, 1% BSA; pH 7. 4) にて 4°C 下に 2 回洗浄することにより、細胞内に取り込まれなかった Fura-2/AM を除いた。最終的に細

胞が 1×10^6 個/ml になるように測定緩衝液に懸濁し、測定まで暗所に保存した。
 細胞内カルシウム濃度の測定には日本光電社製 CAF100 を用いて行った。即ち、
 Fura-2 を負荷した細胞懸濁液の $490 \mu\text{l}$ を専用キュベットに入れて CAF100 にセ
 ットする。励起波長 340nm 、および 380nm による蛍光強度、およびその比が安定
 5 した後、各被験化合物の $250 \mu\text{M}$ 溶液 $10 \mu\text{l}$ を注入した。刺激後 1 分間の細胞内
 カルシウム濃度の変化を励起波長 340nm と 380nm の比 (F_{340}/F_{380}) により測定
 し、そのピークをもって刺激により誘導された細胞内カルシウム濃度とした。
 先に細胞を各被験化合物に暴露した後、その 1 分後に eotaxin (5ng/ml)、RANTE
 S (40ng/ml)、MCP-1 (10ng/ml) にて刺激した。RANTES、MCP-1 に対する THP-1 の
 10 応答はそれぞれ CCR1、および CCR2 を、eotaxin に対する好酸球の応答は CCR3 を
 介する反応と考えられる。それらの刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を被
 験化合物によって前処置しない場合と比較した。被験化合物による阻害作用の
 結果を表 1 に示した。

表 1

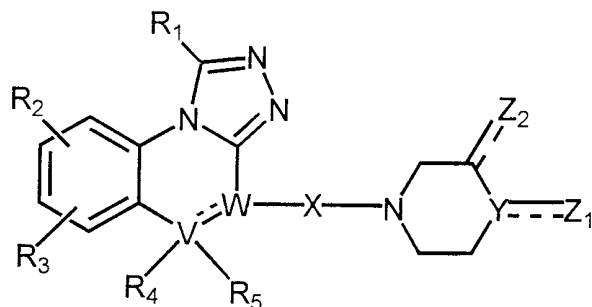
被験化合物	CCR1	CCR2	CCR3
5	12.9	48.1	
11	9.1	NE	3.6
26	4.1	NE	0.3
28	9.3	NE	1.4
38	16.0	>160	0.5

15 数値は、 IC_{50} (μM) 値を示す。NE は、 $160 \mu\text{M}$ 以上で阻害活性が認められな
 かったことを表す。

以上の試験結果から明らかなように式 1 で表される化合物もしくはその塩は、
 CCR 阻害作用を有している。

請求の範囲

1. 式 I

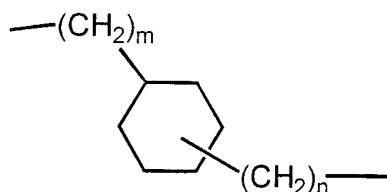


I

[式中、Wは、炭素原子、または窒素原子を表し、Xは、炭素数2～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数2～6のフッ素化アルキル基、

5

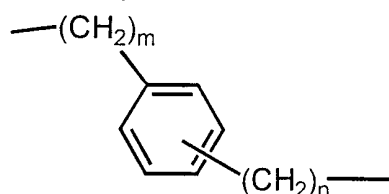
式 II



II

(式中、m、nは0～6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、シクロヘキサン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している)、

または式 III



III

(式中、m、nは0～6の数、 $-(CH_2)_n-$ は、ベンゼン環の2、3、4位のいずれかの位置に結合している)

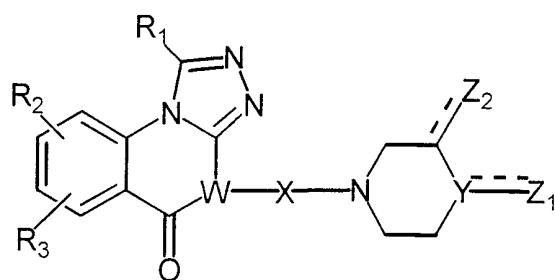
10

を表し、Yは、炭素原子、または窒素原子を表し、 $\cdots$ は、単結合、または二重結合を表し、 Z_1 、 Z_2 は、同時に存在してもしなくてもよく、炭素数6～18の置換若しくは非置換シクロヘキシル基、インドール-3-イル基、イミダゾイル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、または $QCR_6R_7R_8$ で表され、 Z_1 、 Z_2 が $QCR_6R_7R_8$ で表される場合、Qと R_6 は、あってもなくてもよく、

15

Qが存在する場合、Qは、酸素原子、イオウ原子、窒素原子から選択され、R₆が存在する場合、R₆は、水素、または水酸基を表し、R₇とR₈は同じでも異なってもよく、水素、炭素数1~6の直鎖アルキル基、または炭素数3~8の分岐アルキル基、炭素数0~6のメチレン鎖を介して結合した、炭素数6~16の置換若しくは非置換フェニル基、炭素数10~16の置換若しくは非置換ナフチル基及び炭素数6~16の置換若しくは非置換シクロアルキル基から選択され、Vは、炭素原子、または窒素原子を表し、R₁は、炭素数1~6の直鎖アルキル基又はアリール基を表し、R₂とR₃は、あってもなくてもよく、同じでも異なってもよく、それぞれ炭素数1~6の直鎖アルキル基、炭素数1~6の直鎖アルコキシ基、炭素数3~8の分岐アルキル基、炭素数3~8の分岐アルコキシ基、水酸基、クロロ基、ブロモ基、フッ素基、アミノ基、アルキル基の炭素数が1~6のモノアルキルアミノ基、各アルキル基の炭素数が2~6のジアルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、及びニトロ基から選択され、VとWが炭素原子で、VとWの結合が二重結合の場合、R₄は存在しなく、R₅は水素、炭素数1~6の直鎖アルキル基、炭素数1~6の直鎖アルコキシ基、炭素数3~8の分岐アルキル基、炭素数3~8の分岐アルコキシ基、または炭素数0~6のメチレン鎖を介して結合した、炭素数6~16の置換若しくは非置換フェニル基、炭素数10~16の置換若しくは非置換ナフチル基及び炭素数6~16の置換若しくは非置換シクロアルキル基から選択され、Vが窒素原子、Wが炭素原子で、VとWの結合が二重結合の場合、R₄とR₅は、ともに存在しなく、またはVが炭素原子であり、Wは窒素原子でも炭素原子でもよく、VとWの結合が単結合の場合、R₄とR₅は、一緒になってカルボニル基を表し、上記置換フェニル基、置換ナフチル基、及び置換シクロアルキル基中の置換基は、1~5個の炭素数1~6の直鎖アルキル基、炭素数3~6の分岐アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である]で表されるトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. 式 IV

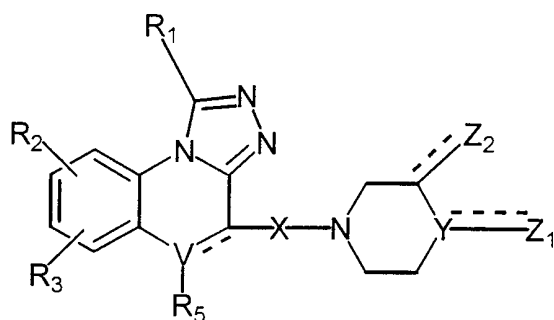


IV

(式中、W、X、Y、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃は、前記定義と同じ。)

で表される請求項1記載のトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 式V



V

5 (式中、V、X、Y、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、R₅は、前記定義と同じ。)

で表される請求項1記載のトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. 請求項1ないし3のいずれか1項に記載のトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

10 5. 請求項1ないし3のいずれか1項に記載のトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

6. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載のトリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するケモカイン阻害薬。

7. ケモカイン受容体を介するケモカインの作用を阻害する請求項6記載のケモカイン阻害薬。

15 8. 前記ケモカインがCCケモカインである請求項6又は7記載のケモカイン阻害薬。

9. 前記ケモカイン受容体がCCR1、CCR2又はCCR3である請求項6ないし8記載のケモカイン阻害薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/497, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/497, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 9924434, A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 May, 1999 (20.05.99) & AU, 9896511, A	1-9
A	JP, 09328484, A (Toray Industries, Inc.), 22 December, 1997 (22.12.97) (Family: none)	1-9
A	EP, 617961, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 05 October, 1994 (05.10.94) & WO, 9408581, A & US, 5478823, A	1-9
A	EP, 536419, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 14 April, 1993 (14.04.93) & WO, 9218505, A & US, 5683998, A	1-9
A	EP, 76199, A (ROUSSEL-UCLAF), 06 April, 1983 (06.04.83) & JP, 58065292, A	1-9
A	US, 4316022, A (E.GY.T.GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR), 16 February 1982	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 February, 2000 (03.02.00)	Date of mailing of the international search report 15 February, 2000 (15.02.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAKEDA KENKYUSHO HO, (1973), 32 (2), 111-17	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C 07 D 471/04, A 61 K 31/437, 31/4545, 31/497, A 61 P 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C 07 D 471/04, A 61 K 31/437, 31/4545, 31/497, A 61 P 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 9924434, A (小野薬品工業株式会社), 20.05 月. 1999 (20.05.99) & AU, 9896511, A	1-9
A	JP, 09328484, A (東レ株式会社), 22.12月. 1 997 (22.12.97) (ファミリーなし)	1-9
A	EP, 617961, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 05.10 月. 1994 (05.10.94) & WO, 9408581, A & US, 5478823, A	1-9
A	EP, 536419, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 14.04	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、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日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日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文献		
国際調査を完了した日 03.02.00	国際調査報告の発送日 15.02.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 種 村 慈 樹 印	4 P 7624
	電話番号 03-3581-1101	内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
	月. 1993 (14. 04. 93) & WO, 9218505, A & US, 5683998, A	1-9
A	EP, 76199, A (ROUSSEL-UCLAF), 06. 04月. 198 3 (06. 04. 83) & JP, 58065292, A	1-9
A	US, 4316022, A (E. GY. T. GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR), 16. 02月. 1982	1-9
A	TAKEDA KENKYUSHO HO, (1973), 32(2), 111-17	1-9