(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年2月13日(13.02.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/032080 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 215/52 (2006.01) *C07C 217/60* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) *C07C 217/70* (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01) *C07D 209/32* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *C07D 317/58* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C12Q 1/06* (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01) *G01N 33/52* (2006.01)
C07C 215/66 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/031022

(22) 国際出願日： 2019年8月7日(07.08.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-148873 2018年8月7日(07.08.2018) JP

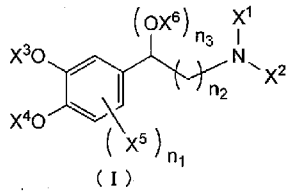
(71) 出願人:学校法人慶應義塾(**KEIO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目１５番４５号 Tokyo (JP).

(72) 発明者:塗谷 睦生(**NURIYA Mutsuo**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町３５番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 芦刈 洋祐(**ASHIKARI Yosuke**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町３５番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 安井 正人(**YASUI Masato**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町３５番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 藤本 ゆかり(**FUJIMOTO Yukari**); 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉３丁目１４番１号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 棚井 澄雄, 外 (**TANAI Sumio** et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目９番２号 Tokyo (JP).

(54) **Title:** COMPOUND, SALT OF COMPOUND, NEUROMODULATION AGENT, METHOD FOR EVALUATING NEUROMODULATION AGENT, METHOD FOR PRODUCING COMPOUND, AND METHOD FOR PRODUCING SALT OF COMPOUND

(54) 発明の名称： 化合物、化合物の塩、神経機能調節物質、神経機能調節物質の評価方法、化合物の製造方法、及び化合物の塩の製造方法



(I)

(57) **Abstract:** Provided is a compound represented by general formula (I), or a salt thereof. (In the formula, X^1, X^2, X^3 and X^4 are a hydrogen atom, a C1-9 alkyl group, or a C3-9 unsaturated hydrocarbon group which has 1-4 triple bonds between carbon atoms and which may have a substituent (when the unsaturated hydrocarbon group has a methylene group at the end of the bond, the methylene group may be substituted with a carbonyl group); X^5 is a C2-8 unsaturated hydrocarbon group which has 1-4 triple bonds between carbon atoms and which may have a substituent; X^6 is a hydrogen atom, or a C3-9 unsaturated hydrocarbon group which has 1-4 triple bonds between carbon atoms and which may have a substituent; n_1 and n_3 are 0 or 1; and n_2 is an integer of 1-5.)

(57) 要約：一般式（Ｉ）で表される化合物又はその塩（式中、X^1、X^2、X^3及びX^4は、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく；X^5は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；X^6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；n_1及びn_3は、０又は１であり；n_2は、１～５の整数である。）。

WO 2020/032080 A1

［続葉有］

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

化合物、化合物の塩、神経機能調節物質、神経機能調節物質の評価方法、化合物の製造方法、及び化合物の塩の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、化合物、化合物の塩、神経機能調節物質、神経機能調節物質の評価方法、化合物の製造方法、及び化合物の塩の製造方法に関する。

本願は、２０１８年８月７日に日本に出願された特願２０１８－１４８８７３号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 神経機能の調節に関わる生理活性物質（本明細書においては、「神経機能調節物質」と称することがある）の脳内における作用を、分子レベル又は細胞レベルで理解することにより、医学、生物学及び薬学が大きく発展することが期待されている。

[0003] 例えば、現代では、全人口の１割前後の人々が、うつ病等の精神疾患を罹っているとされており、その予防や治療は、最も重要な課題の一つとなっている。うつ病の詳細な発症メカニズム等は、いまだ明らかとなっていないが、使用される薬剤の働きから、脳内における、ノルアドレナリンやセロトニン等の神経機能調節物質の質的又は量的な働きの変化が、発症原因であると考えられている。

しかし、神経機能調節物質の神経細胞中への取り込みの状態、脳組織内における放出後の動態、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価するための実用的な方法が、十分に開発されてはおらず、このような精神疾患の治療薬の開発は、困難を極めている。

[0004] ところで、生理活性の有無や、生理活性の詳細を解析する対象となる生体関連物質について、その細胞内外における動態を観察するためには、生体関連物質を高精度に検出する方法が必要となる。従来、生体関連物質の検出方

法には、大別して、蛍光性物質や放射性同位体等の電磁波を放出可能なラベル（本明細書においては、「電磁波放出ラベル」と称することがある）によって生体関連物質をラベル化し、このラベルの電磁波放出によって生体関連物質を検出する方法と、このような電磁波放出ラベルを用いずに、生体関連物質を検出する方法と、の２種の方法がある。

[0005] 電磁波放出ラベルを用いて生体関連物質を検出する方法としては、放射性同位体を用いる方法、蛍光性物質を用いる方法が知られている。

これらのうち、放射性同位体を用いる方法は、生体関連物質の生理活性が失われ難く、特異性が高い、という利点を有する。しかし、この方法は、放射性物質を用いるために、安全管理が困難であり、また、生きている組織中での観察には不向きであり、分解能と感度が低い、という欠点を有しており、実用性が低い。したがって、神経機能調節物質の検出への適用も困難である。

蛍光性物質を用いる方法としては、蛍光色素又は蛍光タンパク質を用いる方法が実用化されているが、これらの蛍光性物質はそれ自身の分子量が大きい。したがって、これら蛍光性物質よりもはるかに分子量が小さい神経機能調節物質を蛍光性物質でラベル化すると、神経機能調節物質の挙動や性質が大きく変わってしまい、神経機能調節物質を正確に評価できない。

[0006] 蛍光色素としては、それ自体がドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、この細胞中で検出可能な蛍光緑色色素ＦＦＮ５１１が知られている（特許文献１参照）。この蛍光色素の分子量は、上記の通常の蛍光色素や蛍光タンパク質の分子量に比べて相対的に小さいものの、それでもドーパミンの分子量の２倍程度である。したがって、ＦＦＮ５１１は、その挙動や性質の点で、通常の観測対象分子とは大きく異なる。実際、ＦＦＮ５１１は、生理活性を有しないと考えられ、さらに、必ずしも一般的ではない短波長の光を吸収して、幅広い波長帯の光を放出する。したがって、他の色素との併用が困難であり、代替の色素が存在しないなど、生体関連物質の研究対象として適していない。

[0007] 一方で、電磁波放出ラベルを用いずに、生体関連物質を検出する方法としては、分子中の特定の基がラマン散乱を生じることに着目して、ラマン顕微鏡を用いて検出する方法が知られている。例えば、炭素原子間の三重結合（Ｃ≡Ｃ）は、ラマン顕微鏡によって検出可能であり、このような三重結合を導入した、生体分子のアナログを検出する方法が開示されている（非特許文献１参照）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：米国特許第８３３７９４１号明細書

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ｙａｍａｋｏｓｈｉ Ｈ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０１２，１３４，２０６８１－２０６８９．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] しかし、非特許文献１で開示されているこの分子は、神経機能調節物質とは無関係であり、これまでに、神経機能調節物質として、炭素原子間の三重結合を有するものは、報告されていない。

[0011] 本発明は、神経細胞中への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を、実用的に評価可能な、新規の神経機能調節物質を提供することを課題とする。

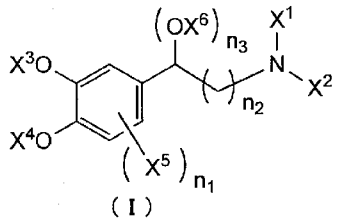
課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、以下の構成を採用する。

［１］．下記一般式（Ｉ）で表される化合物又はその塩。

[0013]

[化1]



（I）

（一般式（Ｉ）中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]及びＸ[4]は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ[1]及びＸ[2]が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ[3]及びＸ[4]が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ[5]は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ[6]は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

n_1及びn_3は、それぞれ独立に、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

ただし、前記n_1が０であり、かつ前記n_3が１である場合には、前記Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]及びＸ[6]のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

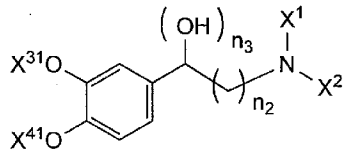
前記n_1が１であり、かつ前記n_3が０である場合には、前記Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]及びＸ[5]のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1及び前記n_3がともに０である場合には、前記Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]及びＸ[4]のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

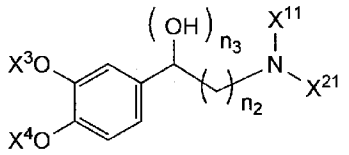
前記n_1及び前記n_3がともに１である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0014] ［２］．前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、下記一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４で表される化合物である、［１］に記載の化合物又はその塩。

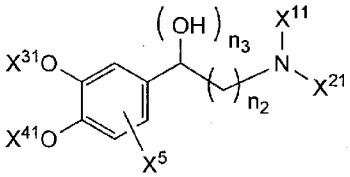
[0015] [化2]



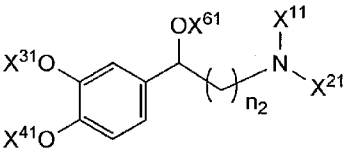
（Ｉ）－１



（Ｉ）－２



（Ｉ）－３



（Ｉ）－４

（一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４中、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、n_2及びn_3は、前記と同じであり；

X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、又は、X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{61}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

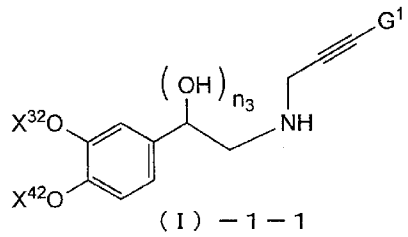
ただし、一般式（Ｉ）－１中、前記X^1及びX^2のいずれか一方又は両方は、前記不飽和炭化水素基であり、

一般式（Ｉ）－２中、前記X^3及びX^4のいずれか一方又は両方は、前記不飽和炭化水素基である。）

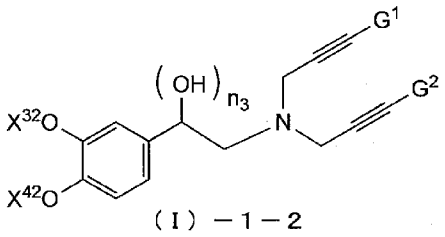
[0016] ［３］．前記一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４

で表される化合物が、下記一般式（Ｉ）－１－１、（Ｉ）－１－２、（Ｉ）－２－１、（Ｉ）－２－２、（Ｉ）－２－３、（Ｉ）－３－１又は（Ｉ）－４－１で表される化合物である、［２］に記載の化合物又はその塩。

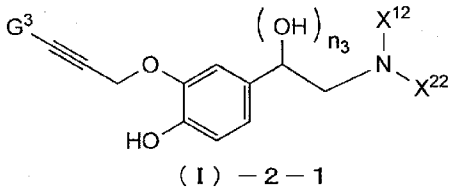
[0017] [化3]



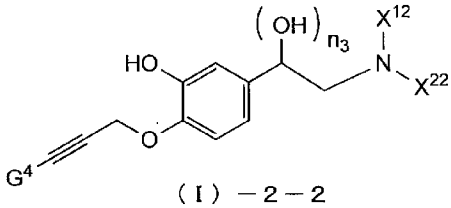
（Ｉ）－１－１



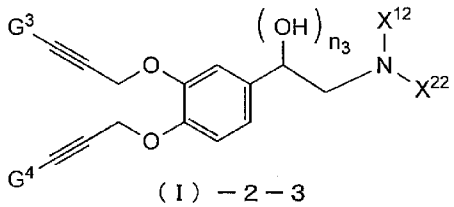
（Ｉ）－１－２



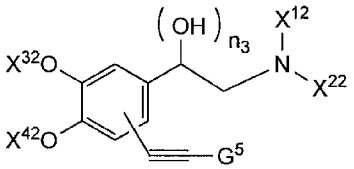
（Ｉ）－２－１



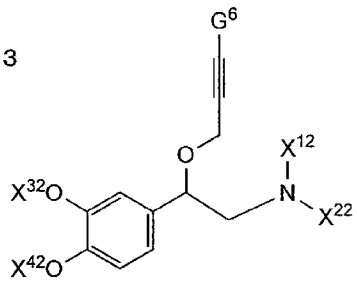
（Ｉ）－２－２



（Ｉ）－２－３



（Ｉ）－３－１



（Ｉ）－４－１

（一般式（Ｉ）－１－１、（Ｉ）－１－２、（Ｉ）－２－１、（Ｉ）－２－２、（Ｉ）－２－３、（Ｉ）－３－１又は（Ｉ）－４－１中、X^{12}、X^{22}、X^{32}及びX^{42}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、又は、X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

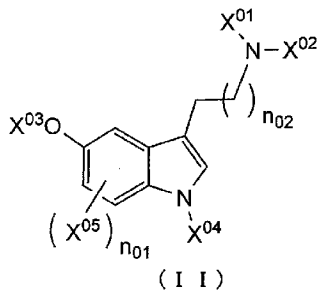
G^1、G^2、G^3、G^4、G^5及びG^6は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル

基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_3は、前記と同じである。）

［４］．下記一般式（ＩＩ）で表される化合物又はその塩。

[0018] [化4]



（ＩＩ）

（一般式（ＩＩ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

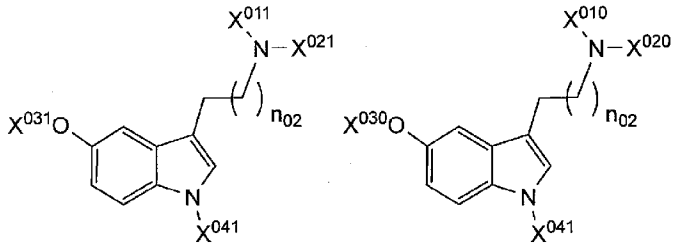
n_{02}は、１～５の整数であり；

ただし、前記n_{01}が０である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_{01}が１である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0019] ［５］．前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、下記一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２で表される化合物である、［４］に記載の化合物又はその塩。

[0020] [化5]



（ＩＩ）－１ （ＩＩ）－２

（一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２中、n_{02}は、前記と同じであり；

X^{011}、X^{021}及びX^{031}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{011}及びX^{021}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

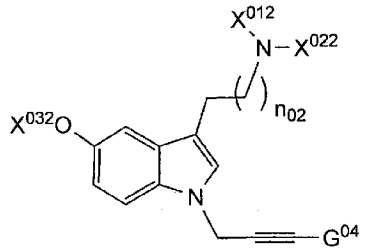
X^{041}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

X^{010}、X^{020}及びX^{030}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチ

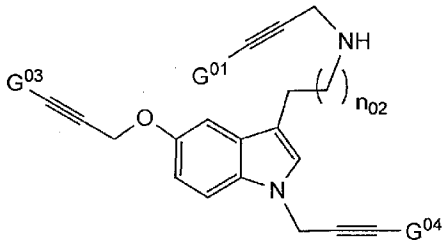
レン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{010}及びX^{020}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、X^{010}、X^{020}及びX^{030}の１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0021] ［６］．前記一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２で表される化合物が、下記一般式（ＩＩ）－１－１、（ＩＩ）－２－１、（ＩＩ）－２－２、（ＩＩ）－２－３、（ＩＩ）－２－４又は（ＩＩ）－２－５で表される化合物である、［５］に記載の化合物又はその塩。

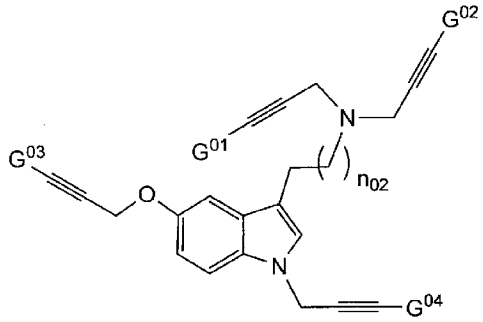
[0022] [化6]



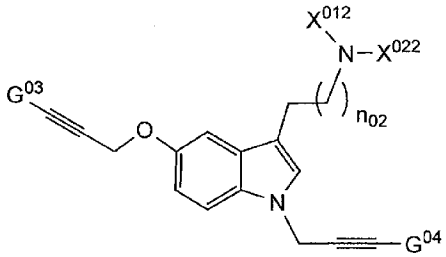
（ＩＩ）－１－１



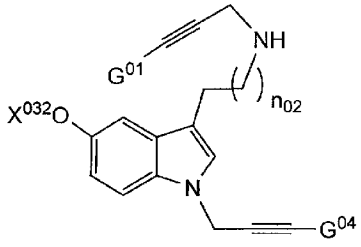
（ＩＩ）－２－１



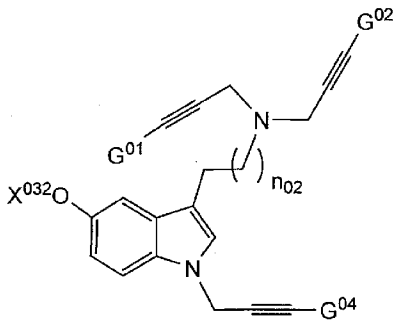
（ＩＩ）－２－２



（ＩＩ）－２－３



（ＩＩ）－２－４



（ＩＩ）－２－５

（一般式（ＩＩ）－１－１、（ＩＩ）－２－１、（ＩＩ）－２－２、（Ｉ

Ｉ）－２－３、（ＩＩ）－２－４又は（ＩＩ）－２－５中、X^{012}、X^{022}及びX^{032}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、X^{012}及びX^{022}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

G^{01}、G^{02}、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_{02}は、前記と同じである。）

[0023] ［７］．［１］～［６］のいずれか一項に記載の化合物又はその塩からなる、神経機能調節物質。

［８］．炭素原子間の三重結合を有する基を含む、神経機能調節物質。

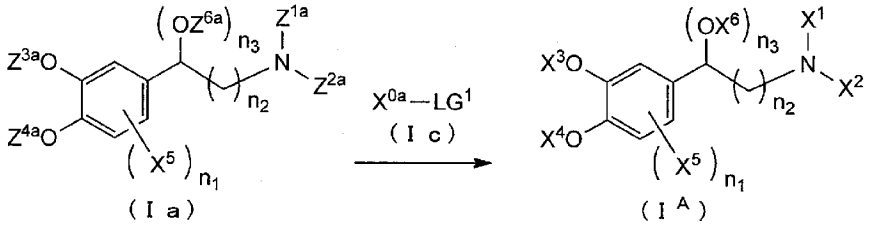
［９］．前記神経機能調節物質が、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン若しくはセロトニン中の、１個又は２個以上の水素原子が、前記炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造を有する化合物又はその塩である、［８］に記載の神経機能調節物質。

[0024] ［１０］．［７］～［９］のいずれか一項に記載の神経機能調節物質の、神経細胞中への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価する、神経機能調節物質の評価方法。

［１１］．下記一般式（I^A）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物と、を反応させる工程と、下記Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}

のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、を行うことにより、下記一般式（ＩA）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物における、下記Ｚ1a、Ｚ2a、Ｚ3a、Ｚ4a及びＺ6aのうち、水素原子であるものが、下記Ｘ0aで置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[0025] [化7]



（Ｉａ）　（ＩA）

（一般式（ＩA）、（Ｉａ）又は（Ｉｃ）中、Ｘ1、Ｘ2、Ｘ3及びＸ4は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ1及びＸ2が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ3及びＸ4が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ5は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ｎ1及びｎ3は、それぞれ独立に、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

ただし、前記X^1、X^2、X^3及びX^4のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

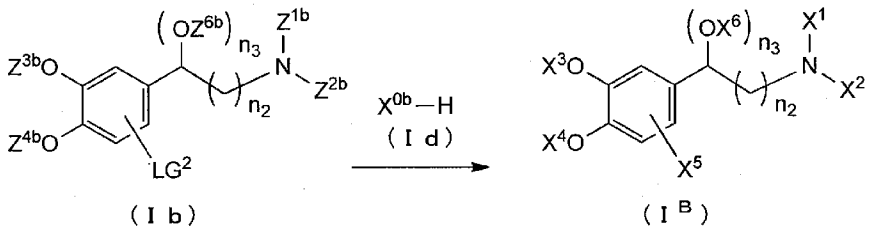
LG^1は脱離基であり；

Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Z^{1a}及びZ^{2a}が前記アルキル基である場合、又は、Z^{3a}及びZ^{4a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

[0026] ［１２］．下記一般式（I^B）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物と、を反応させる工程と、下記Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、を行うことにより、下記一般式（I^B）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物における、下記LG^2が、下記X^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[0027]

[化8]



(Ib) (IB)

（一般式（IB）、（Ｉｂ）又は（Ｉｄ）中、Ｘ1、Ｘ2、Ｘ3及びＸ4は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ1及びＸ2が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ3及びＸ4が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ5は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ｎ3は、０又は１であり；

ｎ2は、１～５の整数であり；

ＬＧ2は脱離基であり；

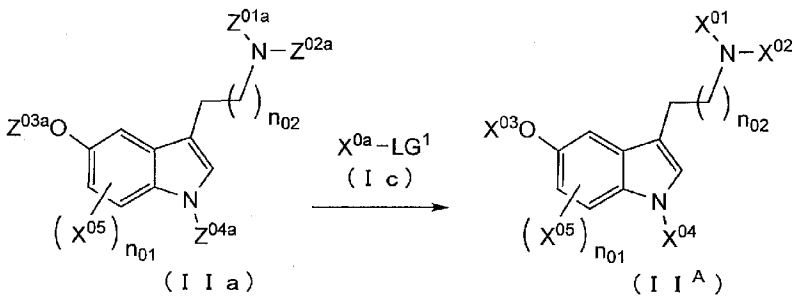
Ｚ1b、Ｚ2b、Ｚ3b、Ｚ4b及びＺ6bは、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Ｚ1b及びＺ2bが前記アルキル基である場合、又は、Ｚ3b及びＺ4bが前記アルキル基

である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。）

[0028] ［１３］．下記一般式（ＩＩ^{A}）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物と、を反応させる工程と、下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、を行うことにより、下記一般式（ＩＩ^{A}）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物における、下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、水素原子であるものが、下記X^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[0029] [化9]



（一般式（ＩＩ^{A}）、（ＩＩａ）又は（Ｉｃ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく

、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

n_{02}は、１～５の整数であり；

ただし、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

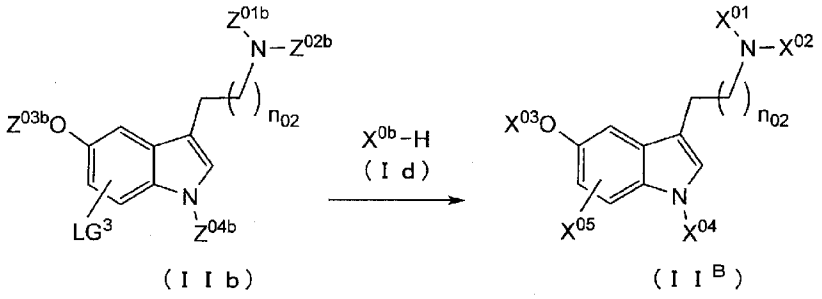
LG^{1}は脱離基であり；

Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Z^{01a}及びZ^{02a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

[0030] ［１４］．下記一般式（ＩＩ^{B}）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物と、を反応させる工程と、下記Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、を行うことにより、下記一般式（ＩＩ^{B}）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物における、下記LG^{3}が、下記X^{0b}で置換された構造の化

合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[0031] [化10]



(IIb) (II^B)

(一般式(II^B)、(IIb)又は(Id)中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数3～9の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、1個又は2個以上のメチレン基を有する場合、1個の前記メチレン基又は2個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら2個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数2～8の不飽和炭化水素基であり；

n_{02}は、1～5の整数であり；

LG^3は脱離基であり；

Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数3～9の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Z^{01b}及びZ^{02b}が前記アルキル基である場合には、これら2個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数2～8の不飽和炭化水素基である。)

発明の効果

[0032] 本実施形態の化合物又はその塩は、神経機能調節物質として用いることができる。

本実施形態の神経機能調節物質を用いること、又は、本実施形態の神経機能調節物質の評価方法を適用することにより、神経機能調節物質の神経細胞中への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を、実用的に評価できる。

本実施形態の化合物又はその塩の製造方法により、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその塩を製造できる。

図面の簡単な説明

[0033] [図1A]実施例６において、本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図1B]実施例６において、本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図1C]実施例６において、本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図2A]実施例６において、本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図2B]実施例６において、本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図2C]実施例６において、本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3A]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3B]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3C]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3D]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3E]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図3F]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4A]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4B]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4C]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4D]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4E]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図4F]実施例７において、公知の蛍光色素と本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図5A]実施例８において、本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図5B]実施例８において、本発明の化合物を用いた場合の、蛍光シグナルの強度の経時変化のデータである。

[図6A]実施例８において、本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図6B]実施例８において、本発明の他の化合物を用いた場合の、蛍光シグナルの強度の経時変化のデータである。

[図7A]実施例８において、公知の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図7B]実施例８において、公知の化合物を用いた場合の、蛍光シグナルの強度の経時変化のデータである。

[図8A]実施例１１において、公知の蛍光色素を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8B]実施例１１において、本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8C]実施例１１において、本発明の他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8D]実施例１１において、本発明のさらに他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8E]実施例１１において、本発明のさらに他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8F]実施例１１において、本発明のさらに他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図8G]実施例１１において、本発明のさらに他の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による神経細胞の撮像データである。

[図9A]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図9B]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図9C]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図9D]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図9E]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図9F]実施例１２において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図10A]実施例１５において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図10B]実施例１５において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図10C]実施例１５において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図10D]実施例１５において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図11A]実施例１６において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図11B]実施例１６において、公知の蛍光タンパク質を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図11C]実施例１６において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12A]実施例１７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12B]実施例１７において、公知の抗体を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12C]実施例１７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12D]実施例１７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12E]実施例１７において、公知の抗体を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図12F]実施例１７において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図13A]実施例１８において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図13B]実施例１８において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

[図14A]実施例１９において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

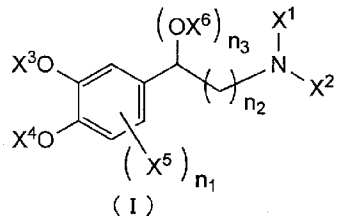
[図14B]実施例１９において、公知の蛍光色素と本発明の化合物を用いた場合の、共焦点顕微鏡による試験片の撮像データである。

発明を実施するための形態

[0034] ＜＜化合物（Ｉ）又はその塩＞＞

本発明の一実施形態に係る化合物は、下記一般式（Ｉ）で表され、本発明の一実施形態に係る化合物の塩は、下記一般式（Ｉ）で表される化合物の塩である。本明細書においては、一般式（Ｉ）で表される化合物を、「化合物（Ｉ）」と称することがある。また、単なる「化合物（Ｉ）」との記載は、塩を形成していない化合物を意味し、塩を形成している化合物（Ｉ）は、「化合物（Ｉ）の塩」と称する。

[0035] [化11]



（Ｉ）

（一般式（Ｉ）中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]及びＸ[4]は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ[1]及びＸ[2]が前記アルキル基であ

る場合、又は、X^3及びX^4が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^5は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

X^6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

n_1及びn_3は、それぞれ独立に、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

ただし、前記n_1が０であり、かつ前記n_3が１である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1が１であり、かつ前記n_3が０である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4及びX^5のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1及び前記n_3がともに０である場合には、前記X^1、X^2、X^3及びX^4のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1及び前記n_3がともに１である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。

）

[0036] 化合物（Ｉ）は、後述するように、神経機能調節物質（すなわち、神経機能の調節に関わる生理活性物質）として有用である。

加えて、化合物（Ｉ）は、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6のうち、１種又は２種以上が、前記不飽和炭化水素基であることにより、後述するように、高精度に検出可能であり、その動態を容易に観察可能である。

以下、まず、化合物（Ｉ）の構造について、詳細に説明する。

[0037] 一般式（Ｉ）中、X^1、X^2、X^3及びX^4（本明細書においては、これらを包括して「X^1～X^4」と略記することがある）は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

ただし、X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基（－CH_2－）を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基（－C（＝O）－）で置換されていてもよい。X^1及びX^2の場合、その結合先側の末端の前記メチレン基とは、一般式（Ｉ）中の窒素原子（Ｎ）に結合しているメチレン基である。X^3及びX^4の場合、その結合先側の末端の前記メチレン基とは、一般式（Ｉ）中のベンゼン環骨格に結合している酸素原子（Ｏ）に結合しているメチレン基である。

[0038] X^1～X^4における前記アルキル基は、炭素数が１～９であればよいが、直鎖状又は分岐鎖状であることが好ましい。

[0039] X^1～X^4における前記アルキル基の炭素数は、１以上、２以上、３以上、４以上、５以上、６以上、７以上及び８以上のいずれであってもよく、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下、４以下、３以下及び２以下のいずれであってもよい。

[0040] 前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、１－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２，２－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、ｎ－ヘプチル基、２－メチルヘキシル基、３－メチルヘキシル基、２，２－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、３，３－ジメチルペンチル基、３－エチルペンチル基、２，２，３－トリメチルブチル基、ｎ－オクチル基、イソオクチル基、２－エチルヘキシル基、ノニル基等が挙げられる。

[0041] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基は、炭素数が３～９であり、炭素原子間の三重結合（Ｃ≡Ｃ）を１～４個有するものであれば、特に限定されない。例えば、前記不飽和炭化水素基は、炭素原子間の不飽和結合として、三重結合（Ｃ≡Ｃ）及び二重結合（Ｃ＝Ｃ）をともに有していてもよいが、三重結合のみを有していることが好ましい。

[0042] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基としては、例えば、炭素数３～９の前記アルキル基において、炭素原子間の単結合（Ｃ－Ｃ）が、不飽和結合で置換された構造を有するものが挙げられる。

好ましい前記不飽和炭化水素基としては、例えば、炭素数３～９の前記アルキル基において、炭素原子間の１～４個の単結合（Ｃ－Ｃ）が、三重結合で置換された構造を有するものが挙げられる。

[0043] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基の炭素数は、３以上、４以上、５以上、６以上、７以上及び８以上のいずれであってもよく、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下及び４以下のいずれであってもよい。

[0044] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基において、炭素原子間の三重結合の数は、１個以上、２個以上及び３個以上のいずれであってもよいし、４個以下、３個以下及び２個以下のいずれであってもよい。

[0045] 前記不飽和炭化水素基において、炭素原子間の三重結合の数が１個である（すなわち、前記不飽和炭化水素基がアルキニル基である）場合の化合物（Ｉ）は、その製造が容易である点で好ましい。

[0046] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基において、炭素原子間の三重結合及び二重結合の位置は、特に限定されない。

ただし、X^1～X^4中の、その結合先側の末端の炭素原子は、隣り合う炭素原子との間で不飽和結合を形成していないことが好ましい。X^1及びX^2の場合、その結合先側の末端の前記炭素原子とは、一般式（Ｉ）中の窒素原子（Ｎ）に結合している炭素原子である。X^3及びX^4の場合、その結合先側の末端の前記炭素原子とは、一般式（Ｉ）中のベンゼン環骨格に結合している酸素原子（Ｏ）に結合している炭素原子である。

また、X^1～X^4中、炭素原子間の不飽和結合が２個以上である場合、１個の炭素原子が、２個の不飽和結合を形成していない（換言すると、これら不飽和結合は、X^1～X^4中で隣接していない）ことが好ましい。

[0047] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基は、その結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成していること

が好ましい。

このような不飽和炭化水素基でアルキニル基であるものとしては、プロパルギル基（別名：２－プロピニル基、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ）、３－ブチニル基、４－ペンチニル基、５－ヘキシニル基、６－ヘプチニル基、７－オクチニル基、８－ノニニル基が挙げられる。

[0048] Ｘ^1～Ｘ^{4}における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基は、酸素原子（－Ｏ－）で置換されていてもよいし、２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよい。ここで、前記不飽和炭化水素基の結合先側の末端とは、メチレン基を例に挙げて先に説明したものと同じである。すなわち、Ｘ^{1}及びＸ^{2}の場合、一般式（Ｉ）中の窒素原子（Ｎ）に結合している基であり、Ｘ^{3}及びＸ^{4}の場合、一般式（Ｉ）中のベンゼン環骨格に結合している酸素原子（Ｏ）に結合している基である。

[0049] より具体的には、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個のメチレン基を有する場合、この１個のメチレン基は、酸素原子で置換されていてもよい。

前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、２個以上のメチレン基を有する場合、これらメチレン基のうち、２個以上の互いに隣接していないものは、酸素原子で置換されていてもよい。

なお、本明細書においては、前記不飽和炭化水素基が、炭素数２以上のアルキレン基を有する場合、このアルキレン基を、このアルキレン基の炭素数の分だけメチレン基が連結しているものとみなす。したがって、２個以上の互いに隣接していないメチレン基の一部又は全ては、このようなアルキレン基からも選択できる。

[0050] 前記不飽和炭化水素基において、前記メチレン基が酸素原子で置換されている場合、その置換位置は、先の条件を満たせば、特に限定されないが、炭素原子間の三重結合を形成している炭素原子に隣接してない炭素原子であることが好ましい。

[0051] 前記不飽和炭化水素基において、酸素原子で置換されている前記メチレン基は、１個又は２個であることが好ましく、１個であることが好ましい。

[0052] 前記メチレン基が酸素原子で置換されている不飽和炭化水素基で、好ましいものとしては、例えば、炭素数５～９の前記不飽和炭化水素基において、１個の前記メチレン基が酸素原子で置換されているものが挙げられる。

[0053] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基は、その結合先側の末端のメチレン基がカルボニル基で置換され、かつ、その結合先側の末端以外の、１個又は２個以上のメチレン基が酸素原子で置換されていてもよい。

このような不飽和炭化水素基で、好ましいものとしては、例えば、炭素数５～９の前記不飽和炭化水素基において、その結合先側の末端のメチレン基がカルボニル基で置換され、かつ、その結合先側の末端以外の１個のメチレン基が酸素原子で置換されているものが挙げられる。

このような不飽和炭化水素基の具体例としては、式$CH\equiv C-CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$で表される基が挙げられる。ただし、これは前記不飽和炭化水素基の一例である。

[0054] X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基は、置換基を有していてもよい。

ここで、「不飽和炭化水素基が置換基を有していてもよい」とは、「不飽和炭化水素基中の１個又は２個以上の水素原子が、水素原子以外の基で置換されていてもよい」ことを意味する。なお、本明細書において、「基」とは、複数個の原子が結合してなる原子団だけでなく、１個の原子も包含するものとする。

[0055] X^1～X^4が有していてもよい前記置換基としては、例えば、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基（－ＯＨ）、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキ

シアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基等が挙げられる。

[0056] 前記置換基であるアリール基（芳香族炭化水素基）は、単環状及び多環状のいずれであってもよい。

前記アリール基としては、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、ｏ－トリル基、ｍ－トリル基、ｐ－トリル基、キシリル基（ジメチルフェニル基）等が挙げられ、これらアリール基の１個又は２個以上の水素原子が、さらにこれらアリール基、又はX^1～X^4におけるものと同様のアルキル基、で置換されたものも挙げられる。これら置換基を有するアリール基は、置換基も含めて炭素数が６～２０であることが好ましい。

前記アリール基の炭素数は、６～２０であることが好ましく、６～１０であることがより好ましい。置換基を有するアリール基は、置換基も含めて炭素数が７～２０であることが好ましい。

[0057] 前記置換基であるトリアルキルシリル基としては、シリル基（$-SiH_3$）の３個の水素原子が、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

トリアルキルシリル基中のケイ素原子に結合している３個のアルキル基は、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部（より具体的には２個）のみ同一であってもよい。そして、互いに異なるアルキル基の組み合わせは、任意に選択でき、特に限定されない。

前記トリアルキルシリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、エチルジメチルシリル基、ジエチルメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記トリアルキルシリル基の炭素数は、３～２０であることが好ましい。

[0058] 前記置換基であるジアルキルモノアリールシリル基としては、シリル基（$-SiH_3$）の２個の水素原子が、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基で置換され、１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアリール基

で置換された構造の１価の基が挙げられる。

ジアルキルモノアリールシリル基中のケイ素原子に結合している２個のアルキル基は、互いに同一であってもよいし、互いに異なっていてもよい。そして、互いに異なるアルキル基の組み合わせは、任意に選択でき、特に限定されない。

前記ジアルキルモノアリールシリル基としては、例えば、ジメチルフェニルシリル基、ジエチルフェニルシリル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記ジアルキルモノアリールシリル基の炭素数は、８～３０であることが好ましい。

[0059] 前記置換基であるモノアルキルジアリールシリル基としては、シリル基（－ＳｉＨ$_3$）の１個の水素原子が、Ｘ^1～Ｘ^{4}におけるものと同様のアルキル基で置換され、２個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアリール基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

モノアルキルジアリールシリル基中のケイ素原子に結合している２個のアリール基は、互いに同一であってもよいし、互いに異なっていてもよい。そして、互いに異なるアリール基の組み合わせは、任意に選択でき、特に限定されない。

前記モノアルキルジアリールシリル基としては、例えば、メチルジフェニルシリル基、エチルジフェニルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記モノアルキルジアリールシリル基の炭素数は、１３～３０であることが好ましい。

[0060] 前記置換基であるトリアリールシリル基としては、シリル基（－ＳｉＨ$_3$）の３個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアリール基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

トリアリールシリル基中のケイ素原子に結合している３個のアリール基は、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部（より

具体的には２個）のみ同一であってもよい。そして、互いに異なるアリール基の組み合わせは、任意に選択でき、特に限定されない。

前記トリアリールシリル基としては、例えば、トリフェニルシリル基等が挙げられるが、これに限定されない。

前記トリアリールシリル基の炭素数は、１８～３０であることが好ましい。

[0061] 前記置換基であるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子（－Ｆ）、塩素原子（－Ｃｌ）、臭素原子（－Ｂｒ）、ヨウ素原子（－Ｉ）が挙げられる。

[0062] 前記置換基であるアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ノニルオキシ基等、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基が、酸素原子に結合した構造の１価の基が挙げられる。

前記アルコキシ基の炭素数は、１～９であることが好ましい。

[0063] 前記置換基であるアルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、メチルカルボニルオキシ基（別名：アセトキシ基）、エチルカルボニルオキシ基、ｎ－プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ｎ－ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルカルボニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ基、ノニルカルボニルオキシ基等、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基が、カルボニルオキシ基（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）中の炭素原子に結合した構造の１価の基が挙げられる。

前記アルキルカルボニルオキシ基の炭素数は、２～１０であることが好ましい。

[0064] 前記置換基であるアリールカルボニルオキシ基としては、例えば、フェニルカルボニルオキシ基、１－ナフチルカルボニルオキシ基、２－ナフチルカルボニルオキシ基、ｏ－トリルカルボニルオキシ基、ｍ－トリルカルボニル

オキシ基、ｐ－トリルカルボニルオキシ基、キシリルカルボニルオキシ基（ジメチルフェニルカルボニルオキシ基）等、前記置換基であるものと同様のアリール基が、カルボニルオキシ基（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）中の炭素原子に結合した構造の１価の基が挙げられる。

前記アリールカルボニルオキシ基の炭素数は、７～２１であることが好ましく、７～１１であることがより好ましい。

[0065] 前記置換基であるアラルキル基としては、例えば、ベンジル基（別名：フェニルメチル基）、フェネチル基（別名：２－フェニルエチル基）、１－ナフチルメチル基、２－ナフチルメチル基、２－（１－ナフチル）エチル基、２－（２－ナフチル）メチル基、フェニルノニル基等、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基において、１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアリール基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記アラルキル基の炭素数は、７～２９であることが好ましく、７～１９であることがより好ましい。

[0066] 前記置換基であるアラルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、ベンジルカルボニルオキシ基（$C_6H_6CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、フェネチルカルボニルオキシ基（$C_6H_6CH_2CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、１－ナフチルメチルカルボニルオキシ基（$C_{10}H_7CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、２－ナフチルメチルカルボニルオキシ基（$C_{10}H_7CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、２－（１－ナフチル）エチルカルボニルオキシ基（$C_{10}H_7CH_2CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、２－（２－ナフチル）エチルカルボニルオキシ基（$C_{10}H_7CH_2CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）、フェニルノニルカルボニルオキシ基（$C_6H_5C_9H_{18}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）等、前記置換基であるアラルキル基がカルボニルオキシ基（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－）中の炭素原子に結合した構造の１価の基が挙げられる。

前記アラルキルカルボニルオキシ基の炭素数は、８～３０であることが好ましく、８～２０であることがより好ましい。

[0067] 前記置換基であるトリアルキルシリルアルキル基としては、X^1～X^4にお

けるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のトリアルキルシリル基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるトリアルキルシリルアルキル基としては、例えば、トリメチルシリルメチル基、エチルジメチルシリルメチル基、ジエチルメチルシリルメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルメチル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記トリアルキルシリルアルキル基の炭素数は、４～２５であることが好ましい。

[0068] 前記置換基であるジアルキルモノアリールシリルアルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のジアルキルモノアリールシリル基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるジアルキルモノアリールシリルアルキル基としては、例えば、ジメチルフェニルシリルメチル基、ジエチルフェニルシリルメチル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記ジアルキルモノアリールシリルアルキル基の炭素数は、９～３５であることが好ましい。

[0069] 前記置換基であるモノアルキルジアリールシリルアルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のモノアルキルジアリールシリル基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるジアルキルモノアリールシリルアルキル基としては、例えば、メチルジフェニルシリルメチル基、エチルジフェニルシリルメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルメチル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記モノアルキルジアリールシリルアルキル基の炭素数は、１４～３５であることが好ましい。

[0070] 前記置換基であるトリアリールシリルアルキル基としては、上述のトリア

ルキルシリル基中のものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のトリアリールシリル基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるトリアリールシリルアルキル基としては、例えば、トリフェニルシリルメチル基等が挙げられるが、これに限定されない。

前記トリアリールシリルアルキル基の炭素数は、１９～３５であることが好ましい。

[0071] 前記置換基であるヒドロキシアルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、ヒドロキシ基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるヒドロキシアルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、３－ヒドロキシ－ｎ－プロピル基、２－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、１－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、ヒドロキシノニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記ヒドロキシアルキル基の炭素数は、１～９であることが好ましい。

[0072] 前記置換基であるハロゲン化アルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個又は２個以上の水素原子が、ハロゲン原子で置換された構造の１価の基が挙げられ、例えば、パーハロアルキル基（すべての水素原子が、ハロゲン原子で置換された構造の１価の基）であってもよい。

前記水素原子を置換する前記ハロゲン原子としては、前記置換基であるハロゲン原子と同様のものが挙げられる。

前記ハロゲン化アルキル基中のハロゲン原子が２個以上である場合、これら２個以上のハロゲン原子は、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部のみ同一であってもよい。そして、互いに異なるハロゲン原子の組み合わせは、任意に選択でき、特に限定されない。

前記置換基であるハロゲン化アルキル基としては、例えば、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、モノフルオロメチル基、

ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノクロロノニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記ハロゲン化アルキル基の炭素数は、１～９であることが好ましい。

[0073] 前記置換基であるアルコキシアルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアルコキシ基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるアルコキシアルキル基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、ｎ－プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ｎ－プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ノニルオキシメチル基、ノニルオキシエチル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記アルコキシアルキル基の炭素数は、２～１８であることが好ましい。

[0074] 前記置換基であるアルキルカルボニルオキシアルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアルキルカルボニルオキシ基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるアルキルカルボニルオキシアルキル基としては、例えば、メチルカルボニルオキシメチル基（別名：アセトキシメチル基）、エチルカルボニルオキシメチル基、ｎ－プロピルカルボニルオキシメチル基、イソプロピルカルボニルオキシメチル基、ノニルカルボニルオキシメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基（別名：アセトキシエチル基）、エチルカルボニルオキシエチル基、ｎ－プロピルカルボニルオキシエチル基、イソプロピルカルボニルオキシエチル基、ノニルカルボニルオキシエチル基、メチルカルボニルオキシノニル基（別名：アセトキシノニル基）等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記アルキルカルボニルオキシアルキル基の炭素数は、３～１９であることが好ましい。

[0075] 前記置換基であるアリールカルボニルオキシアルキル基としては、X^1～X^4

^{4}におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアリールカルボニルオキシ基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるアリールカルボニルオキシアルキル基としては、例えば、フェニルカルボニルオキシメチル基、１－ナフチルカルボニルオキシメチル基、２－ナフチルカルボニルオキシメチル基、フェニルカルボニルオキシエチル基、１－ナフチルカルボニルオキシエチル基、２－ナフチルカルボニルオキシエチル基、フェニルカルボニルオキシノニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記アリールカルボニルオキシアルキル基の炭素数は、８～３０であることが好ましく、８～２０であることがより好ましい。

[0076] 前記置換基であるアラルキルカルボニルオキシアルキル基としては、X^{1}～X^{4}におけるものと同様のアルキル基の１個の水素原子が、前記置換基であるものと同様のアラルキルカルボニルオキシ基で置換された構造の１価の基が挙げられる。

前記置換基であるアラルキルカルボニルオキシアルキル基としては、例えば、ベンジルカルボニルオキシメチル基、フェネチルカルボニルオキシメチル基、１－ナフチルメチルカルボニルオキシメチル基、２－ナフチルメチルカルボニルオキシメチル基、ベンジルカルボニルオキシエチル基、フェネチルカルボニルオキシエチル基、１－ナフチルメチルカルボニルオキシエチル基、２－ナフチルメチルカルボニルオキシエチル基、ベンジルカルボニルオキシノニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

前記アラルキルカルボニルオキシアルキル基の炭素数は、９～３５であることが好ましく、９～２６であることがより好ましい。

[0077] X^{1}～X^{4}における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の数は、特に限定されないが、１個又は２個であることが好ましく、１個であることがより好ましい。

X^{1}～X^{4}における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の

結合位置は、特に限定されないが、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子に、置換基が結合していることが好ましい。

X^1～X^4における、置換基を有する前記不飽和炭化水素基の好ましい一例としては、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成しており、かつ、この末端の炭素原子に前記置換基が結合しているものが挙げられる。

[0078] X^1及びX^2が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、その環骨格を構成する原子として１個の窒素原子を含む、含窒素脂肪族環である。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の位置は、特に限定されない。例えば、相互に結合する前記炭素原子は、アルキル基中の末端の炭素原子であってもよいし、非末端部の炭素原子であってもよい。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の数は、互いに同じであり、それぞれ１個のみであってもよいし、２個以上であってもよいが、１個又は２個であることが好ましい。

すなわち、前記環は、単環状及び多環状のいずれであってもよい。

前記環の環員数（環骨格を構成している炭素原子及び窒素原子の総数）は、特に限定されないが、５～１０であることが好ましく、５～８であることがより好ましい。

[0079] 上述の環の形成は、X^3及びX^4の場合も同様である。

すなわち、X^3及びX^4が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これらアルキル基がそれぞれ結合している酸素原子と、これら酸素原子がそれぞれ結合している、ベンゼン環骨格を構成している炭素原子と、ともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、その環骨格を構成する原子として２個の酸素原子を含む、含酸素脂肪族環である。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の位置は、特に限定されない。例えば、相互に結合する前記炭素原子は、アルキル基中の末端の炭素原子で

あってもよいし、非末端部の炭素原子であってもよい。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の数は、互いに同じであり、それぞれ１個のみであってもよいし、２個以上であってもよいが、１個又は２個であることが好ましい。

すなわち、前記環は、単環状及び多環状のいずれであってもよい。

前記環の環員数（環骨格を構成している炭素原子及び酸素原子の総数）は、特に限定されないが、５～１０であることが好ましく、５～８であることがより好ましい。

[0080] X^1、X^2、X^3及びX^4は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であることが好ましく、X^1及びX^2が前記アルキル基である場合、又は、X^3及びX^4が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよい。ここで、置換基、不飽和炭化水素基、及び環は、先に説明したものである。

[0081] 一般式（Ｉ）中、n_1及びn_3は、それぞれ独立に、０又は１である。

n_1は、一般式－ＯX^3で表される基と、一般式－ＯX^4で表される基と、が直接結合しているベンゼン環骨格における、X^5の結合の有無を規定している。

n_3は、一般式－ＮX^1X^2で表される基が直接結合しているアルキレン骨格における、一般式－ＯX^6で表される基の結合の有無を規定している。

[0082] 一般式（Ｉ）中、X^5は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。

X^5は、炭素数が３～９ではなく２～８である点、換言すると、炭素数が１だけ少ない点を除けば、上述のX^1～X^4における不飽和炭化水素基と同じである。

[0083] 例えば、X^5における前記不飽和炭化水素基は、その結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成しているこ

とが好ましい。

このような不飽和炭化水素基でアルキニル基であるものとしては、エチニル基（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル基（別名：２－プロピニル基）、３－ブチニル基、４－ペンチニル基、５－ヘキシニル基、６－ヘプチニル基、７－オクチニル基が挙げられる。

[0084] 例えば、X^5における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の数は、特に限定されないが、１個又は２個であることが好ましく、１個であることがより好ましい。

例えば、X^5における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の結合位置は、特に限定されないが、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子に、置換基が結合していることが好ましい。

例えば、X^5における、置換基を有する前記不飽和炭化水素基の好ましい一例としては、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成しており、かつ、この末端の炭素原子に前記置換基が結合しているものが挙げられる。

[0085] n_1が１である場合、一般式（Ｉ）において、一般式－ＯＸ^{3}で表される基と、一般式－ＯＸ^{4}で表される基と、が直接結合しているベンゼン環骨格における、X^5の結合位置は、特に限定されず、例えば、一般式－ＯＸ^{3}で表される基に対して、オルト位の関係となる位置（換言すると、一般式－ＯＸ^{3}で表される基が結合している炭素原子に隣接し、かつ、一般式－ＯＸ^{4}で表される基が結合していない炭素原子）、メタ位の関係となる位置（換言すると、一般式－ＯＸ^{4}で表される基が結合している炭素原子に隣接し、かつ、一般式－ＯＸ^{3}で表される基が結合していない炭素原子）、及びパラ位の関係となる位置、のいずれであってもよい。

なかでも、前記ベンゼン環骨格における、X^5の結合位置は、一般式－ＯＸ^{3}で表される基に対して、メタ位の関係となる位置であるか、又は、パラ位の関係となる位置であることが好ましい。

[0086] 一般式（Ｉ）中、X^6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個

有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

Ｘ^{6}における前記不飽和炭化水素基は、上述のＸ^{1}～Ｘ^{4}における不飽和炭化水素基と同じである。

例えば、Ｘ^{6}における前記不飽和炭化水素基は、その結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成していることが好ましい。

このような不飽和炭化水素基でアルキニル基であるものとしては、プロパルギル基（別名：２－プロピニル基）、３－ブチニル基、４－ペンチニル基、５－ヘキシニル基、６－ヘプチニル基、７－オクチニル基、８－ノニニル基が挙げられる。

[0087] 例えば、Ｘ^{6}における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の数は、特に限定されないが、１個又は２個であることが好ましく、１個であることがより好ましい。

例えば、Ｘ^{6}における前記不飽和炭化水素基が置換基を有する場合、置換基の結合位置は、特に限定されないが、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子に、置換基が結合していることが好ましい。

例えば、Ｘ^{6}における、置換基を有する前記不飽和炭化水素基の好ましい一例としては、前記不飽和炭化水素基の結合先側とは反対側の末端の炭素原子が、隣接する炭素原子との間で、三重結合を形成しており、かつ、この末端の炭素原子に前記置換基が結合しているものが挙げられる。

[0088] 一般式（Ｉ）中、ｎ$_{2}$は、１～５の整数である。

ｎ$_{2}$は、一般式－ＮＸ^{1}Ｘ^{2}で表される基が直接結合しているアルキレン骨格（換言すると、鎖状炭化水素骨格）の炭素数を規定している。すなわち、前記アルキレン骨格の炭素数は、２～６である。

ｎ$_{2}$は、例えば、５以下の範囲内で、１以上、２以上、３以上及び４以上のいずれであってもよい。また、ｎ$_{2}$は、例えば、１以上の範囲内で、５以下、４以下、３以下及び２以下のいずれであってもよい。

例えば、ｎ$_{2}$が１である化合物（Ｉ）又はその塩は、天然由来の神経機能調

節物質として重要なドーパミン、ノルアドレナリン及びアドレナリンと、炭素数が同じである同一の又は類似の鎖状骨格を有しており、有用性が高い。

また、n_2が２～５である化合物（Ｉ）又はその塩は、n_2が１である化合物（Ｉ）又はその塩を基準として、その生理活性の強弱を調節できる可能性があり、やはり有用性が高い。

[0089] ただし、一般式（Ｉ）中、n_1が０であり、かつn_3が１である場合には、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基）である。

また、一般式（Ｉ）中、n_1が１であり、かつn_3が０である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4及びX^5のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９又は２～８の不飽和炭化水素基）である。

また、一般式（Ｉ）中、n_1及びn_3がともに０である場合には、X^1、X^2、X^3及びX^4のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基）である。

また、一般式（Ｉ）中、n_1及びn_3がともに１である場合には、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９又は２～８の不飽和炭化水素基）である。

このように、化合物（Ｉ）又はその塩は、炭素数が３～９又は２～８である前記不飽和炭化水素基を合計で、１個又は２個以上有する。換言すると、化合物（Ｉ）又はその塩は、炭素原子間の三重結合を有する基を必ず含んでいる。したがって、化合物（Ｉ）又はその塩は、この三重結合に基づいて、ラマン散乱分光法によって検出可能となっており、また、この三重結合を他の試薬と反応させることで、ラベルを導入可能であって、このラベルによっても、検出可能となっている。化合物（Ｉ）又はその塩の、このような検出

方法については、後ほど詳しく説明する。

[0090] 化合物（Ｉ）の塩は、化合物（Ｉ）中の塩を形成し得る基が、塩を形成した状態の化合物である。ここで、塩を形成し得る基としては、例えば、一般式（Ｉ）中の一般式－ＮＸ^{1}Ｘ^{2}で表される基が挙げられるが、これに限定されない。

[0091] 化合物（Ｉ）の塩としては、例えば、化合物（Ｉ）の酸又は塩基との反応によって形成される塩が挙げられる。

化合物（Ｉ）が、その１分子中に、塩を形成し得る基を２個以上有する場合、化合物（Ｉ）の塩としては、塩の形成部位を１箇所又は２箇所以上有する化合物が挙げられる。

塩の形成部位を２箇所以上有する化合物（Ｉ）の塩において、これら２箇所以上の塩は、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部のみ同一であってもよい。

[0092] 化合物（Ｉ）の塩を形成しているアニオンの価数は特に限定されず、１（１価）であってもよいし、２（２価）以上であってもよい。

同様に、化合物（Ｉ）の塩を形成しているカチオンの価数は特に限定されず、１（１価）であってもよいし、２（２価）以上であってもよい。

１分子の化合物（Ｉ）の塩を形成しているカチオン及びアニオンは、いずれも１個のみであってもよいし、２個以上であってもよく、２個以上である場合、これらカチオン又はアニオンは、いずれも、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部のみ同一であってもよい。

ただし、化合物（Ｉ）の塩は、分子全体として電気的に中性であること、すなわち、化合物（Ｉ）１分子中のカチオンの価数の合計値とアニオンの価数の合計値とが同じであること、が好ましい。

[0093] 化合物（Ｉ）の塩において、塩を形成しているアニオンは、無機アニオン及び有機アニオンのいずれであってもよい。

[0094] 前記無機アニオンとしては、例えば、水酸化物イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、ハロゲン化物イオン、無機酸のアニ

オン等が挙げられる。

前記ハロゲン化物イオンとしては、例えば、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等が挙げられる。

前記無機酸のアニオンとしては、例えば、リン酸のアニオン等が挙げられる。

[0095] 前記有機アニオンとしては、例えば、有機酸のアニオン等が挙げられる。

前記有機酸のアニオンとしては、例えば、カルボン酸のアニオン、ハロゲン化カルボン酸のアニオン、スルホン酸のアニオン、ハロゲン化スルホン酸のアニオン等が挙げられる。

[0096] 前記カルボン酸のアニオンは、モノカルボン酸（１価カルボン酸）のアニオンであってもよいし、ジカルボン酸、トリカルボン酸等の多価カルボン酸のアニオンであってもよい。

前記カルボン酸のアニオンとしては、例えば、ギ酸イオン；酢酸イオン；プロパン酸（プロピオン酸）イオン、ブタン酸（酪酸）イオン、ペンタン酸（吉草酸）イオン、ヘキサン酸（カプロン酸）イオン、ヘプタン酸（エナント酸）イオン、オクタン酸（カプリル酸）イオン、ノナン酸（ペラルゴン酸）イオン、デカン酸（カプリン酸）イオン、ドデカン酸（ラウリン酸）イオン、テトラデカン酸（ミリスチン酸）イオン、ペンタデカン酸イオン、ヘキサデカン酸（パルミチン酸）イオン、ヘプタデカン酸イオン、オクタデカン酸（ステアリン酸）イオン、エイコサン酸（アラキジン酸）イオン、ｃｉｓ－９－オクタデセン酸（オレイン酸）イオン、ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２－オクタデカジエン酸（リノール酸）イオン、ｃｉｓ，ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２，１５－オクタデカトリエン酸（α－リノレン酸）イオン、ａｌｌ－ｃｉｓ－６，９，１２－オクタデカトリエン酸（γ－リノレン酸）イオン、（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－５，８，１１，１４－テトラエン酸（アラキドン酸）イオン等の炭素数３以上の飽和又は不飽和鎖状脂肪酸のアニオン；シュウ酸イオン、マロン酸イオン、コハク酸イオン、グルタル酸イオン、アジピン酸イオン、フマル酸イオン、マレイン酸イオン等の炭素数

２以上の飽和又は不飽和ジカルボン酸のアニオン；クエン酸イオン、酒石酸イオン等のヒドロキシ酸のアニオン等が挙げられる。

なお、本明細書において「脂肪酸」とは、特に断りのない限り、モノカルボン酸のうち、鎖状構造を有するものを意味する。

[0097] 前記ハロゲン化カルボン酸のアニオンは、フッ化カルボン酸のアニオン、又は塩化カルボン酸のアニオンであることが好ましい。

前記フッ化カルボン酸のアニオンとしては、例えば、トリフルオロ酢酸のアニオン等、前記カルボン酸のアニオンにおいて、１個又は２個以上の水素原子がフッ素原子で置換された構造のアニオンが挙げられ、すべての水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。

同様に、前記塩化カルボン酸のアニオンとしては、例えば、トリクロロ酢酸のアニオン等、前記カルボン酸のアニオンにおいて、１個又は２個以上の水素原子が塩素原子で置換された構造のアニオンが挙げられ、すべての水素原子が塩素原子で置換されていてもよい。

[0098] 前記スルホン酸のアニオンは、モノスルホン酸（１価スルホン酸）のアニオンであってもよいし、多価スルホン酸のアニオンであってもよい。

前記スルホン酸のアニオンとしては、例えば、メタンスルホン酸等、前記カルボン酸のアニオンにおいて、カルボキシ基のアニオン（－ＣＯＯ$^-$）がスルホ基のアニオン（－ＳＯ$_3^-$）で置換された構造のアニオンが挙げられる。

[0099] 前記ハロゲン化スルホン酸のアニオンは、フッ化スルホン酸のアニオンであることが好ましい。

前記フッ化スルホン酸のアニオンとしては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、ノナフルオロブタンスルホン酸等、前記スルホン酸のアニオンにおいて、１個又は２個以上の水素原子がフッ素原子で置換された構造のアニオンが挙げられ、すべての水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。

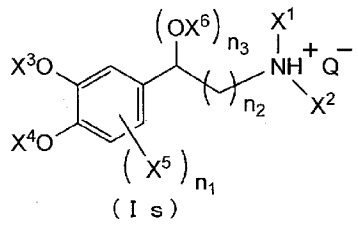
[0100] 化合物（Ｉ）の塩において、塩を形成しているカチオンは、無機カチオン及び有機カチオンのいずれであってもよい。

[0101] 前記無機カチオンとしては、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、リチウムイオン、バリウムイオン、アルミニウムイオン、亜鉛イオン、銅イオン（Cu^{+}、Cu^{2+}）、鉄イオン（Fe^{2+}、Fe^{3+}）、アンモニウムイオン等が挙げられる。

[0102] 前記有機カチオンとしては、例えば、一般式（Ｉ）中の一般式－$NX^{1}X^{2}$で表される基の窒素原子に、水素イオン（H^{+}）が配位した状態のカチオン等が挙げられる。

[0103] 化合物（Ｉ）の塩で好ましいものとしては、下記一般式（Ｉｓ）で表される塩が挙げられる。

[0104] [化12]



（Ｉｓ）

（一般式（Ｉｓ）中、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、n_1、n_2及びn_3は、前記と同じであり；Q^{-}は１価のアニオンである。）

[0105] 一般式（Ｉｓ）中、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、n_1、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、n_1、n_2及びn_3と同じである。

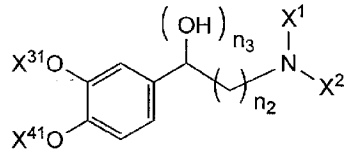
[0106] 一般式（Ｉｓ）中、Q^{-}は１価のアニオンであり、その例としては、上述のアニオンのうち、１価の無機アニオン；モノカルボン酸のアニオン、ハロゲン化モノカルボン酸のアニオン、モノスルホン酸のアニオン、ハロゲン化モノスルホン酸のアニオン等の１価の有機アニオン等が挙げられる。

[0107] 化合物（Ｉ）は、下記一般式（Ｉ）－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－３で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－３」と略記することがある）、又は下記一般式（

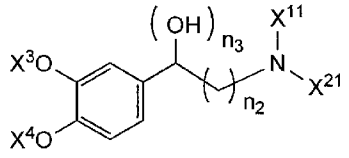
Ｉ）－４で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－４」と略記することがある）であることが好ましい。

すなわち、化合物（Ｉ）又はその塩は、化合物（Ｉ）－１若しくはその塩、化合物（Ｉ）－２若しくはその塩、化合物（Ｉ）－３若しくはその塩、又は化合物（Ｉ）－４若しくはその塩、であることが好ましい。

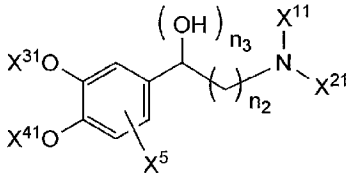
[0108] [化13]



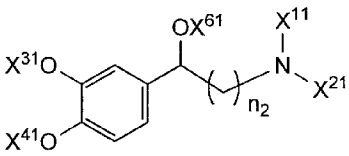
（Ｉ）－１



（Ｉ）－２



（Ｉ）－３



（Ｉ）－４

（一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４中、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、n_2及びn_3は、前記と同じであり；

X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、又は、X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{61}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ただし、一般式（Ｉ）－１中、前記X^1及びX^2のいずれか一方又は両方は、前記不飽和炭化水素基であり、

一般式（Ｉ）－２中、前記X^3及びX^4のいずれか一方又は両方は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0109] ＜化合物（Ｉ）－１＞

化合物（Ｉ）－１は、n_1が０である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（Ｉ）－１中、X^1、X^2、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^1、X^2、n_2及びn_3と同じである。

ただし、一般式（Ｉ）－１中、X^1及びX^2のいずれか一方又は両方は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

[0110] 一般式（Ｉ）－１中、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基である。

X^{31}及びX^{41}における、炭素数１～９のアルキル基は、X^1～X^4における、炭素数１～９のアルキル基と同じである。

[0111] X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これらアルキル基がそれぞれ結合している酸素原子と、これら酸素原子がそれぞれ結合している、ベンゼン環骨格を構成している炭素原子と、ともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^3及びX^4がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0112] ＜化合物（Ｉ）－２＞

化合物（Ｉ）－２は、n_1が０である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（Ｉ）－２中、X^3、X^4、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^3、X^4、n_2及びn_3と同じである。

ただし、一般式（Ｉ）－２中、前記X^3及びX^4のいずれか一方又は両方は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

[0113] 一般式（Ｉ）－２中、X^{11}及びX^{21}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基である。

X^{11}及びX^{21}における、炭素数１～９のアルキル基は、X^1～X^4における、炭素数１～９のアルキル基と同じである。

[0114] X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して

、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^1及びX^2がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0115] ＜化合物（Ｉ）－３＞

化合物（Ｉ）－３は、n_1が１である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（Ｉ）－３中、X^5、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^5、n_2及びn_3と同じである。

[0116] 一般式（Ｉ）－３中、X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基である。

X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、又は、X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明した、X^1及びX^2がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環、又は、X^3及びX^4がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0117] ＜化合物（Ｉ）－４＞

化合物（Ｉ）－４は、n_1が０であり、かつ、n_3が１である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（Ｉ）－４中、n_2は、一般式（Ｉ）中のn_2と同じである。

[0118] 一般式（Ｉ）－４中、X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基である。

X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、又は、X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明した、X^1及びX^2がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環、又は、X^3及びX^4がアルキル基である場合に、これら２個のアル

キル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0119] 一般式（Ｉ）－４中、X^{61}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、X^{1}～X^{4}における、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基と同じである。

[0120] 化合物（Ｉ）は、下記一般式（Ｉ）－１－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－１」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－１－２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－２」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－２－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２－１」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－２－２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２－２」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－２－３で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２－３」と略記することがある）、下記一般式（Ｉ）－３－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－３－１」と略記することがある）、又は下記一般式（Ｉ）－４－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－４－１」と略記することがある）であることが好ましい。

すなわち、化合物（Ｉ）又はその塩は、化合物（Ｉ）－１－１若しくはその塩、化合物（Ｉ）－１－２若しくはその塩、化合物（Ｉ）－２－１若しくはその塩、化合物（Ｉ）－２－２若しくはその塩、化合物（Ｉ）－２－３若しくはその塩、化合物（Ｉ）－３－１若しくはその塩、又は化合物（Ｉ）－４－１若しくはその塩、であることが好ましい。

化合物（Ｉ）－１－１若しくはその塩、並びに、化合物（Ｉ）－１－２若しくはその塩は、化合物（Ｉ）－１若しくはその塩に包含される。

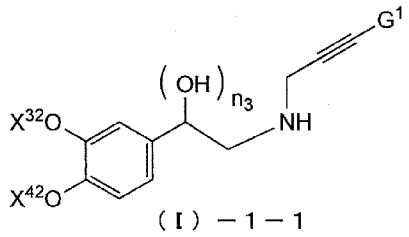
化合物（Ｉ）－２－１若しくはその塩、化合物（Ｉ）－２－２若しくはその塩、並びに、化合物（Ｉ）－２－３若しくはその塩は、化合物（Ｉ）－２若しくはその塩に包含される。

化合物（Ｉ）－３－１若しくはその塩は、化合物（Ｉ）－３若しくはその

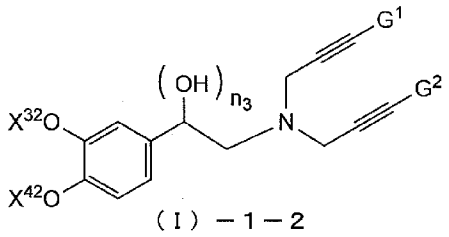
塩に包含される。

化合物（Ｉ）－４－１若しくはその塩は、化合物（Ｉ）－４若しくはその塩に包含される。

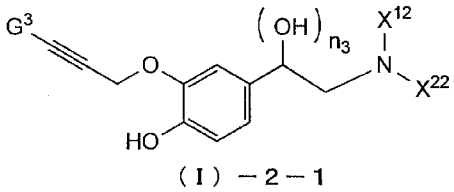
[0121] [化14]



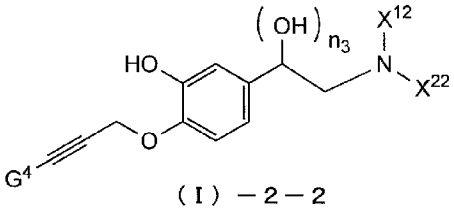
（Ｉ）－１－１



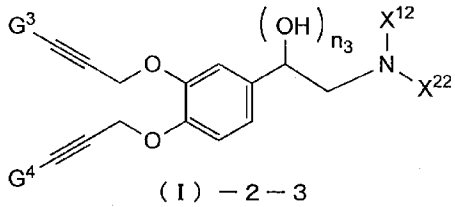
（Ｉ）－１－２



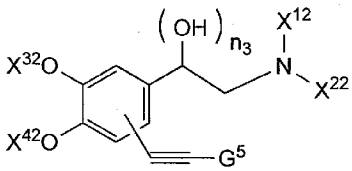
（Ｉ）－２－１



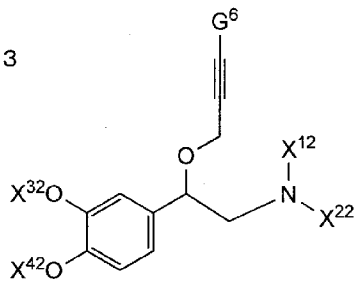
（Ｉ）－２－２



（Ｉ）－２－３



（Ｉ）－３－１



（Ｉ）－４－１

（一般式（Ｉ）－１－１、（Ｉ）－１－２、（Ｉ）－２－１、（Ｉ）－２－２、（Ｉ）－２－３、（Ｉ）－３－１又は（Ｉ）－４－１中、X^{12}、X^{22}、X^{32}及びX^{42}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、又は、X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

G^1、G^2、G^3、G^4、G^5及びG^6は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル

基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_3は、前記と同じである。）

[0122] ［化合物（Ｉ）－１－１］

一般式（Ｉ）－１－１中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0123] 一般式（Ｉ）－１－１中、X^{32}及びX^{42}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基である。

X^{32}及びX^{42}における、炭素数１～５のアルキル基は、X^1～X^4（又は、X^{31}及びX^{41}）における、炭素数１～９のアルキル基のうち、炭素数１～５のものと同じである。

[0124] X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これらアルキル基がそれぞれ結合している酸素原子と、これら酸素原子がそれぞれ結合している、ベンゼン環骨格を構成している炭素原子と、ともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、その環骨格を構成する原子として２個の酸素原子を含む、含酸素脂肪族環である。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の位置は、特に限定されない。例えば、相互に結合する前記炭素原子は、アルキル基中の末端の炭素原子であってもよいし、非末端部の炭素原子であってもよい。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の数は、互いに同じであり、それぞれ１個のみであってもよいし、２個以上であってもよいが、１個又は２個であることが好ましい。

すなわち、前記環は、単環状及び多環状のいずれであってもよい。

前記環の環員数（環骨格を構成している炭素原子及び酸素原子の総数）は、特に限定されないが、５～１０であることが好ましく、５～８であることがより好ましい。

[0125] 一般式（Ｉ）－１－１中、G^1は、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基である。

G^1における、水素原子及びアルキル基、以外の基は、先に説明した、X^1～X^4における前記不飽和炭化水素基が有していてもよい置換基と同じである。

[0126] G^1における前記アルキル基としては、X^1～X^4におけるものと同様の、炭素数１～９のアルキル基が挙げられ、直鎖状又は分岐鎖状であることが好ましい。

[0127] ［化合物（Ｉ）－１－２］

一般式（Ｉ）－１－２中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0128] 一般式（Ｉ）－１－２中、G^2は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^1と同様のものであり、G^1及びG^2は、それぞれ独立に決定される。

[0129] 一般式（Ｉ）－１－２中におけるX^{32}及びX^{42}は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるX^{32}及びX^{42}と同様のものである。

[0130] ［化合物（Ｉ）－２－１］

一般式（Ｉ）－２－１中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0131] 一般式（Ｉ）－２－１中、X^{12}及びX^{22}は、それぞれ独立に、水素原子又

は炭素数１～５のアルキル基である。

X^{12}及びX^{22}における、炭素数１～５のアルキル基は、X^{1}～X^{4}（又は、X^{11}及びX^{21}）における、炭素数１～９のアルキル基のうち、炭素数１～５のものと同じである。

[0132] X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、その環骨格を構成する原子として１個の窒素原子を含む、含窒素脂肪族環である。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の位置は、特に限定されない。例えば、相互に結合する前記炭素原子は、アルキル基中の末端の炭素原子であってもよいし、非末端部の炭素原子であってもよい。

前記アルキル基の相互に結合する炭素原子の数は、互いに同じであり、それぞれ１個のみであってもよいし、２個以上であってもよいが、１個又は２個であることが好ましい。

すなわち、前記環は、単環状及び多環状のいずれであってもよい。

前記環の環員数（環骨格を構成している炭素原子及び窒素原子の総数）は、特に限定されないが、５～１０であることが好ましく、５～８であることがより好ましい。

[0133] 一般式（Ｉ）－２－１中におけるG^{3}は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^{1}と同様のものである。

[0134] ［化合物（Ｉ）－２－２］

一般式（Ｉ）－２－２中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0135] 一般式（Ｉ）－２－２中、X^{12}及びX^{22}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明したものと同じである。

[0136] 一般式（Ｉ）－２－２中におけるG^{4}は、一般式（Ｉ）－１－１中における

G^1と同様のものである。

[0137] ［化合物（Ｉ）－２－３］

一般式（Ｉ）－２－３中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0138] 一般式（Ｉ）－２－３中、X^{12}及びX^{22}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明したものと同じである。

[0139] 一般式（Ｉ）－２－３中、G^3及びG^4は、先に説明したものと同じである。

[0140] ［化合物（Ｉ）－３－１］

一般式（Ｉ）－３－１中、n_3は、一般式（Ｉ）中のn_3と同じである。

[0141] 一般式（Ｉ）－３－１中、X^{12}、X^{22}、X^{32}及びX^{42}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、又は、X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明したものと同じである。

[0142] 一般式（Ｉ）－３－１中におけるG^5は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^1と同様のものである。

[0143] ［化合物（Ｉ）－４－１］

一般式（Ｉ）－４－１中、X^{12}、X^{22}、X^{32}及びX^{42}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{12}及びX^{22}が前記アルキル基である場合、又は、X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明したものと同じである。

[0144] 一般式（Ｉ）－４－１中におけるG^6は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^1と同様のものである。

[0145] 化合物（Ｉ）の分子量は、３５０以下であることが好ましく、３００以下

であることがより好ましく、２５０以下であることがさらに好ましい。神経細胞に対して生理活性を有する天然由来の神経機能調節物質の分子量は、通常、比較的小さい。したがって、神経細胞中での、上記のように分子量が比較的小さい化合物（Ｉ）の挙動や性質を分析することで、天然由来の神経機能調節物質の挙動や性質を高精度に考察することが可能であり、化合物（Ｉ）の有用性がより高い。

一方、化合物（Ｉ）の塩は、塩を形成していない状態に置き換えたとき（すなわち、化合物（Ｉ）として考えたとき）の分子量（本明細書においては、「換算分子量」と称することがある）が、上述の化合物（Ｉ）の分子量と同様であることが好ましい。このような化合物（Ｉ）の塩も、通常はその分子量が比較的小さいため、上述の分子量が小さい化合物（Ｉ）と同様に有用性がより高い。

ただし、化合物（Ｉ）及びその塩のこのような有用性は一例であり、化合物（Ｉ）の分子量と、化合物（Ｉ）の塩の換算分子量と、の上限値は、ここに示すものに限定されない。

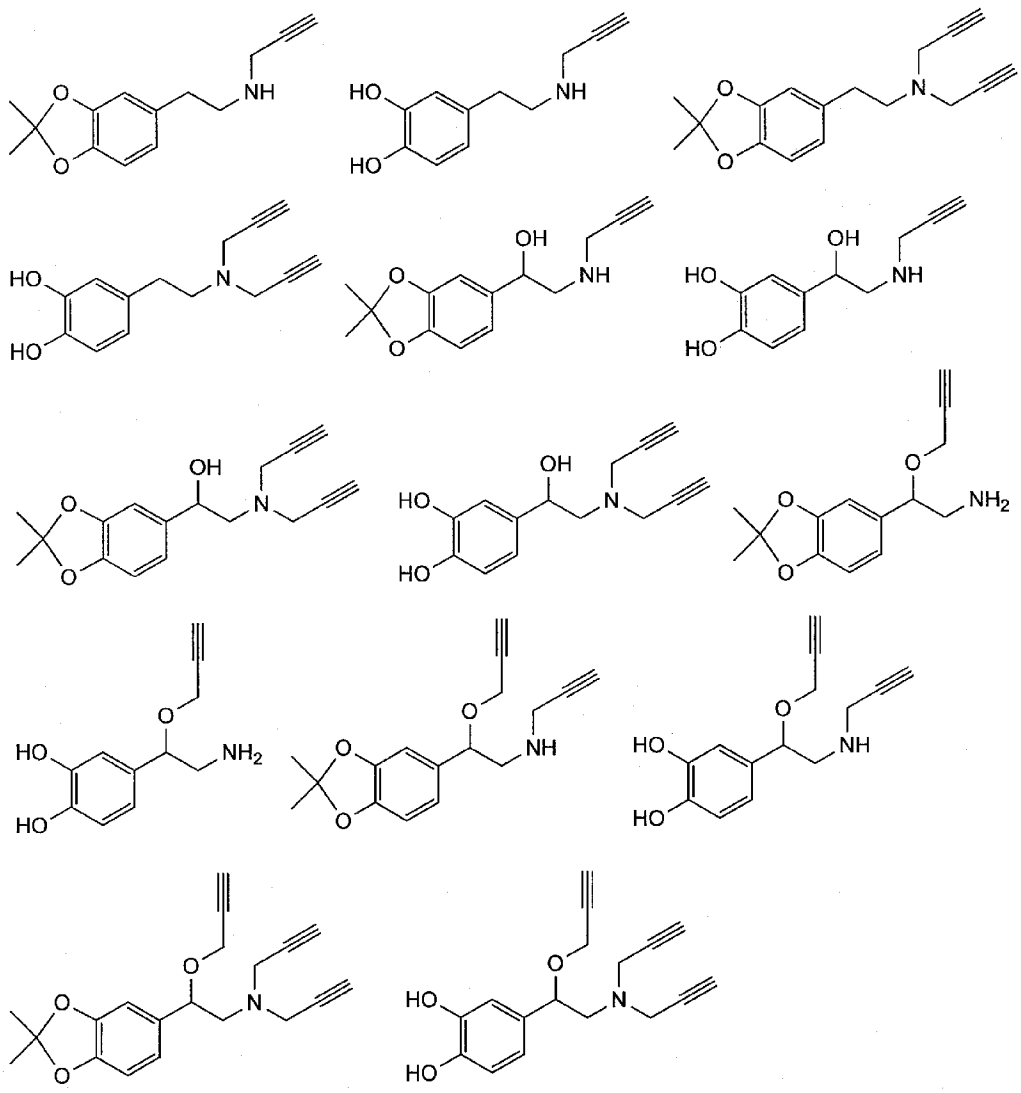
[0146] 化合物（Ｉ）の分子量と、化合物（Ｉ）の塩の換算分子量と、の下限値は、特に限定されない。化合物（Ｉ）の製造のし易さの点では、前記分子量及び換算分子量は、１７７以上であることが好ましい。

[0147] 好ましい化合物（Ｉ）を、以下に例示する。好ましい化合物（Ｉ）としては、これら以外にも、以下に例示する化合物で前記置換基を有するものも、挙げられる。好ましい化合物（Ｉ）の塩としては、以下に例示する化合物の塩、及び、以下に例示する化合物で前記置換基を有するものの塩、が挙げられる。

ただし、本実施形態の化合物（Ｉ）又はその塩は、これらに限定されない。

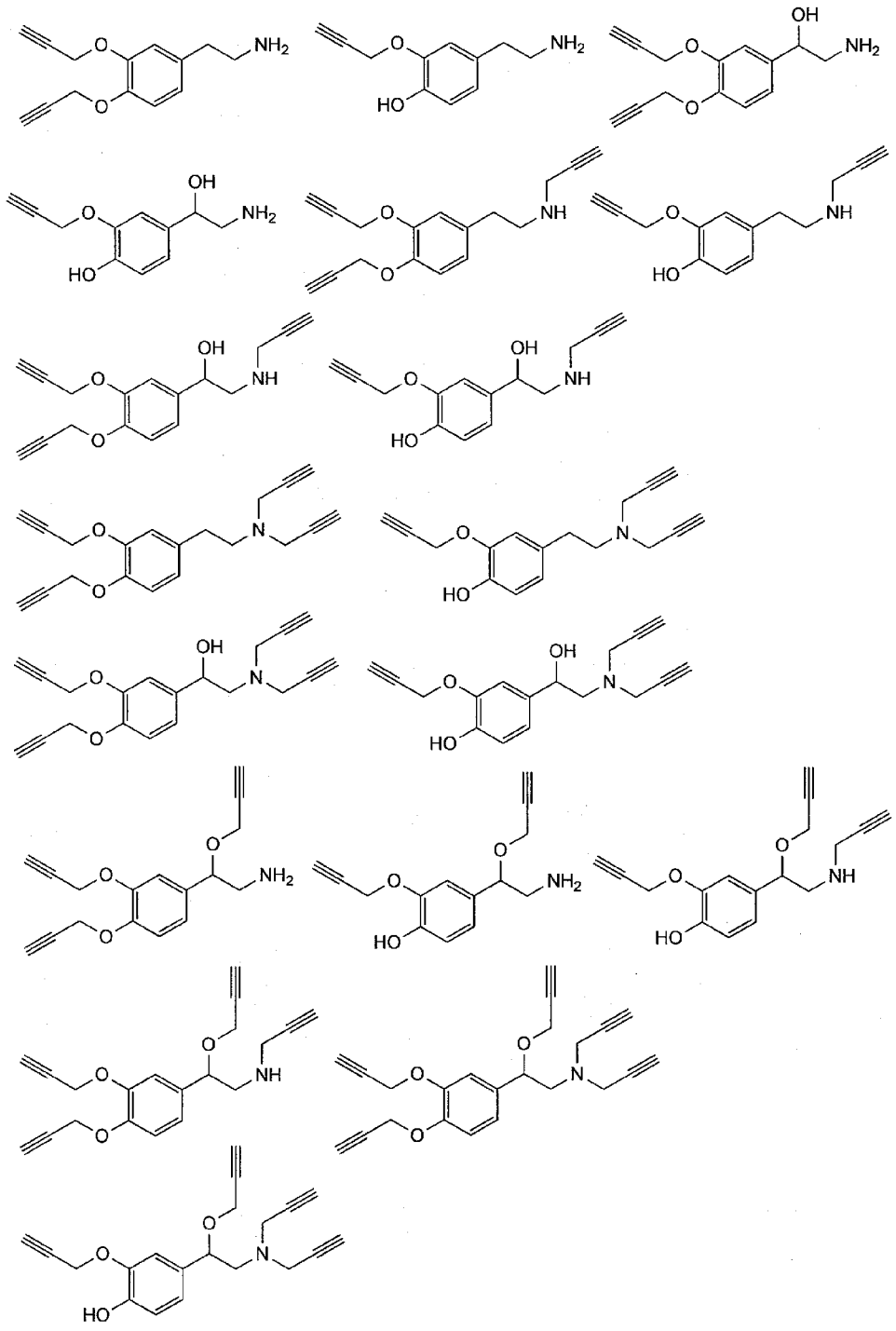
[0148]

[化15]



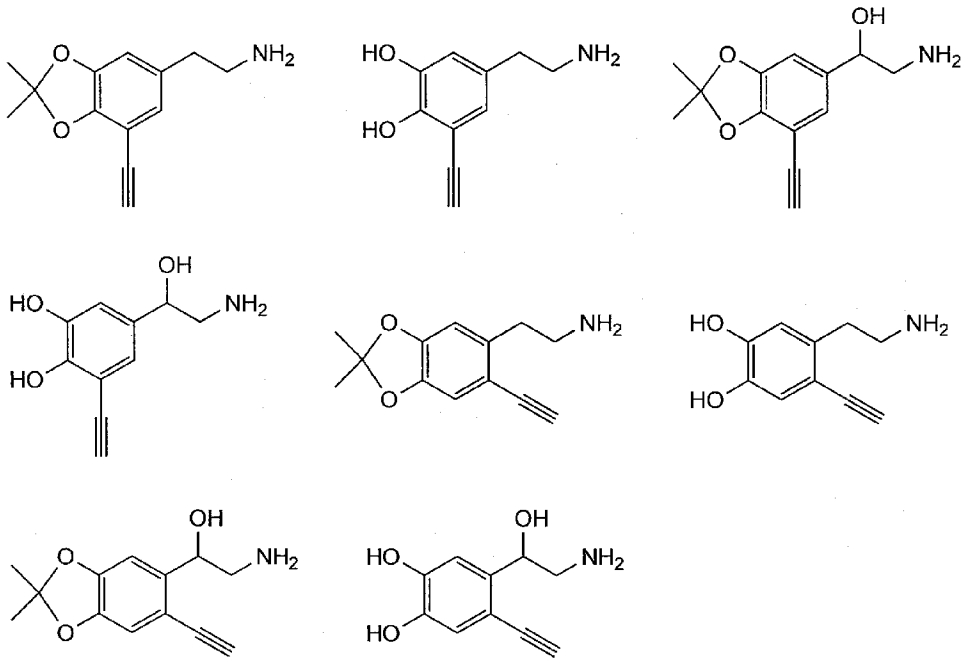
[0149]

[化16]



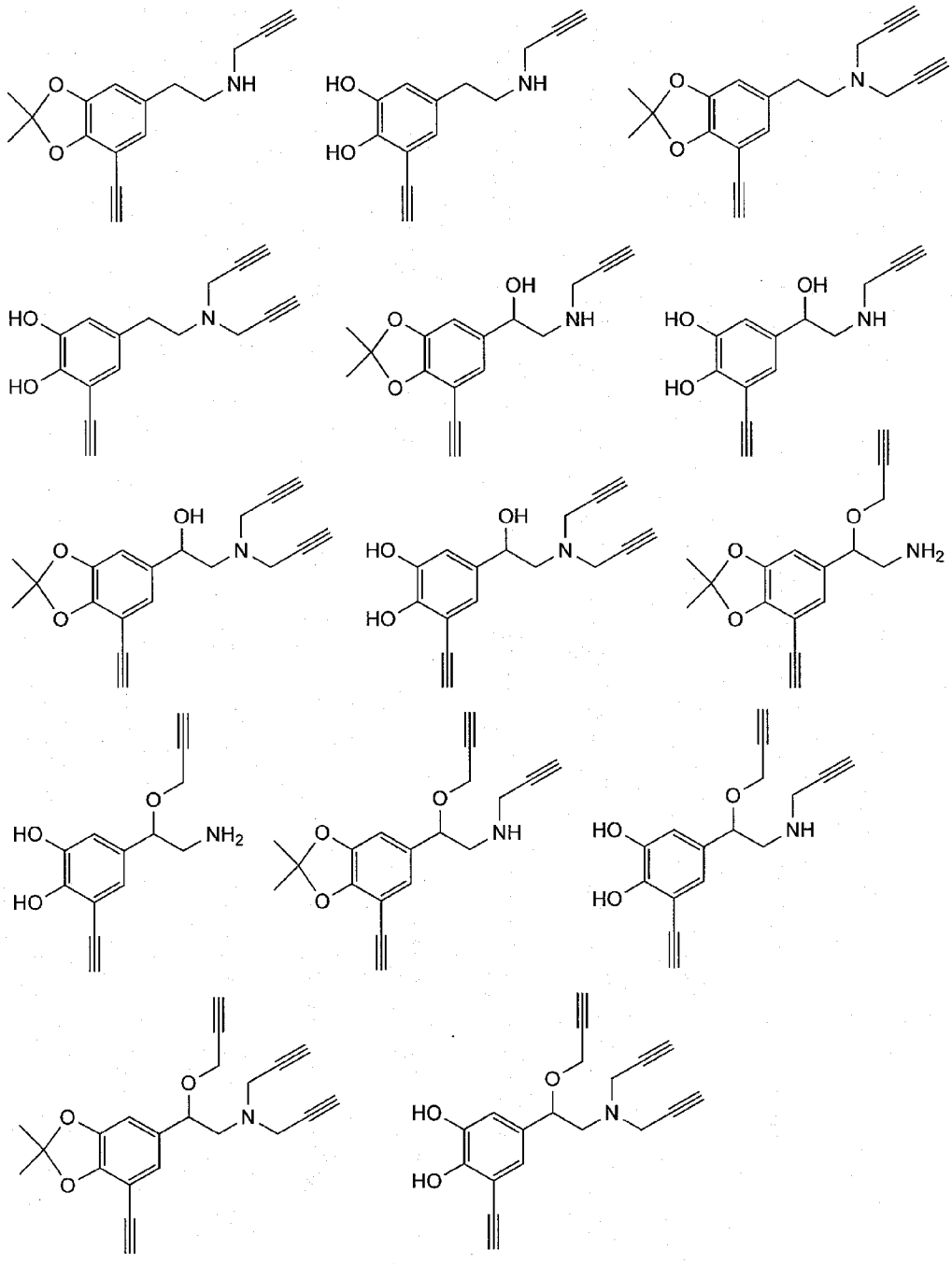
[0150]

[化17]



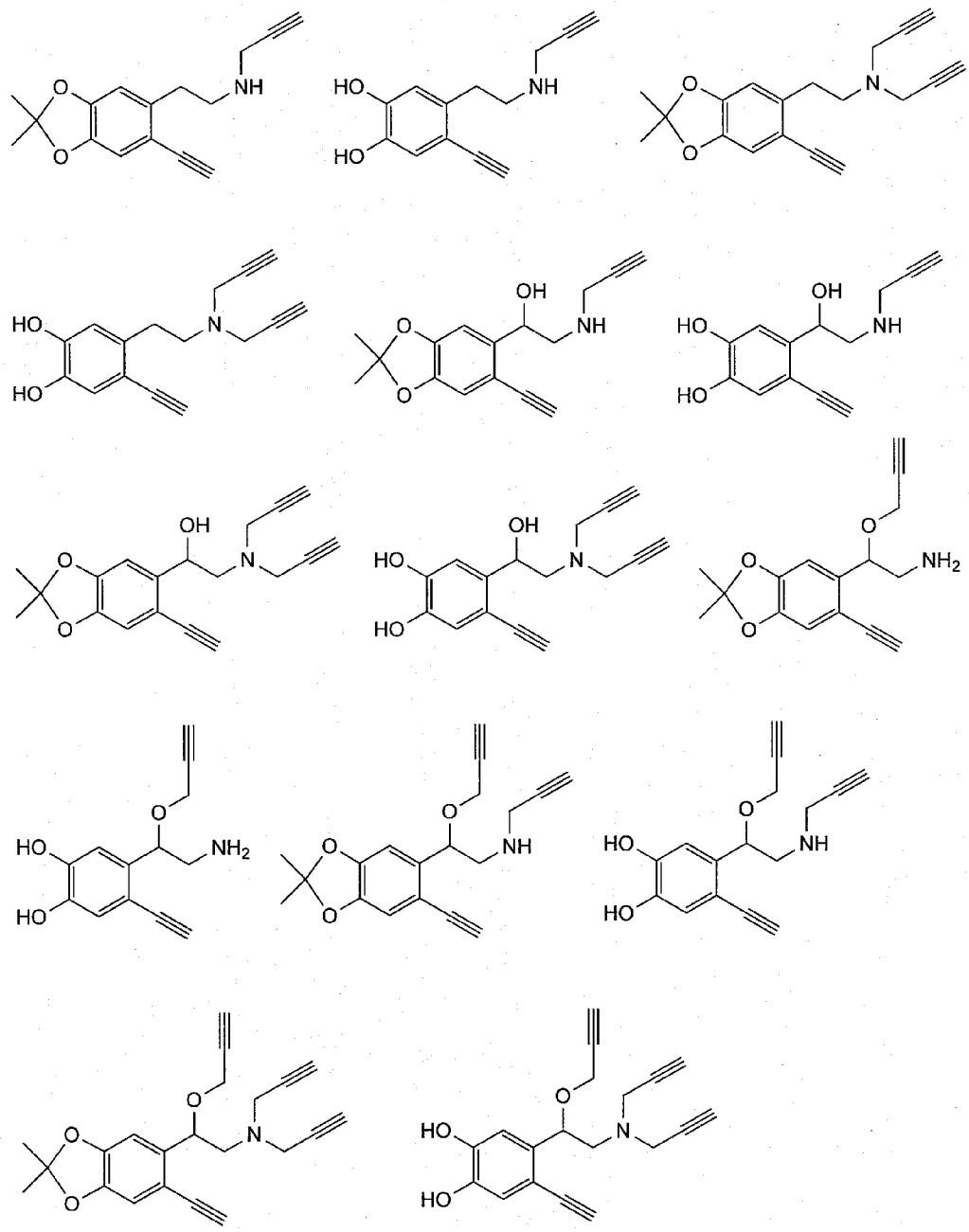
[0151]

[化18]



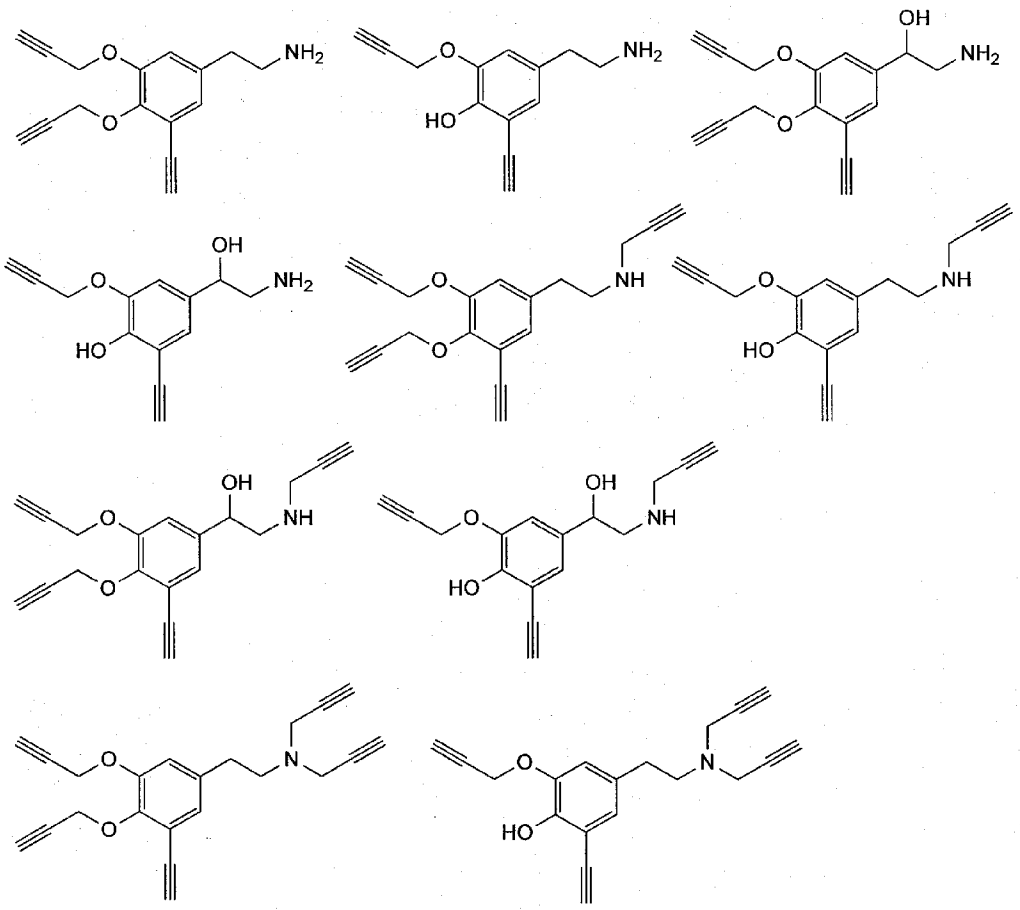
[0152]

[化19]



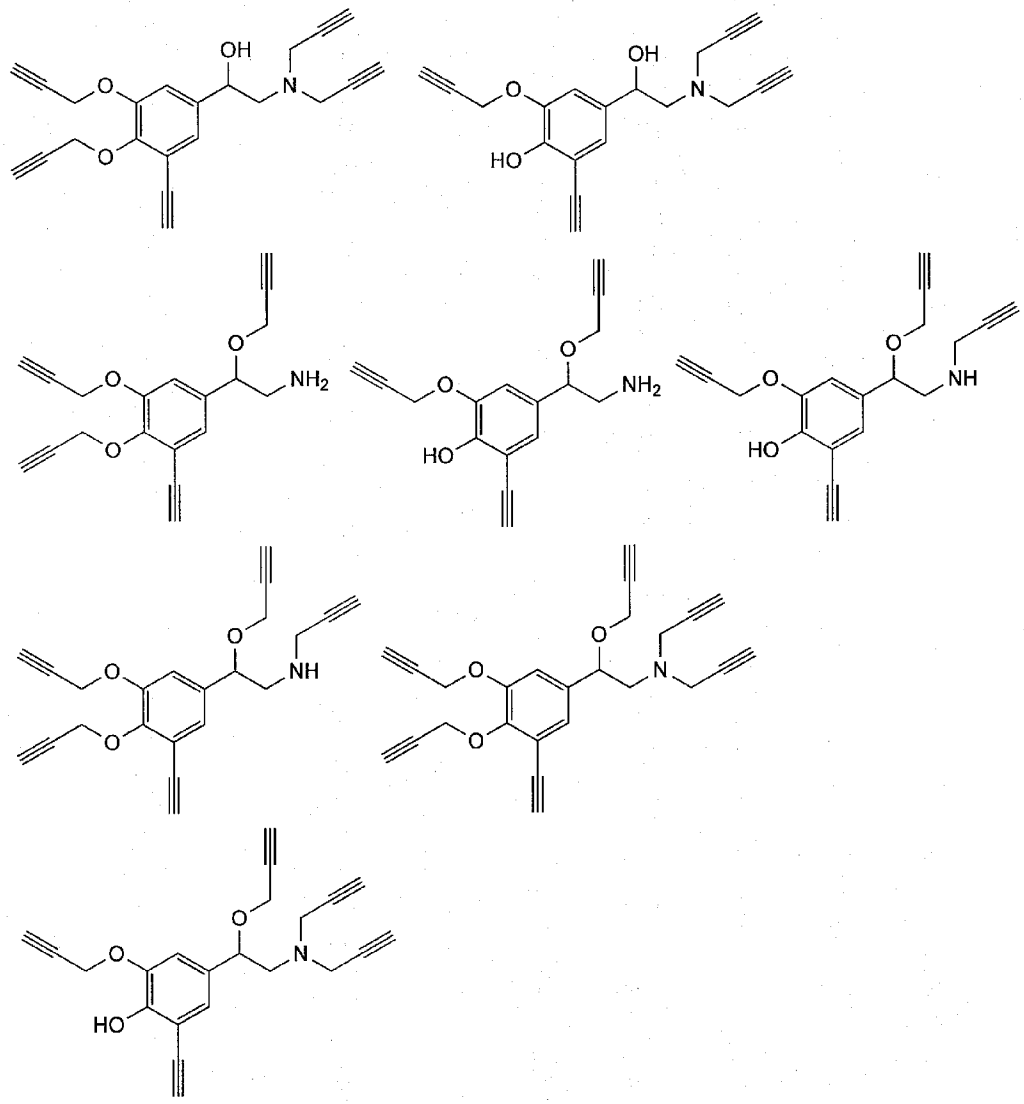
[0153]

[化20]



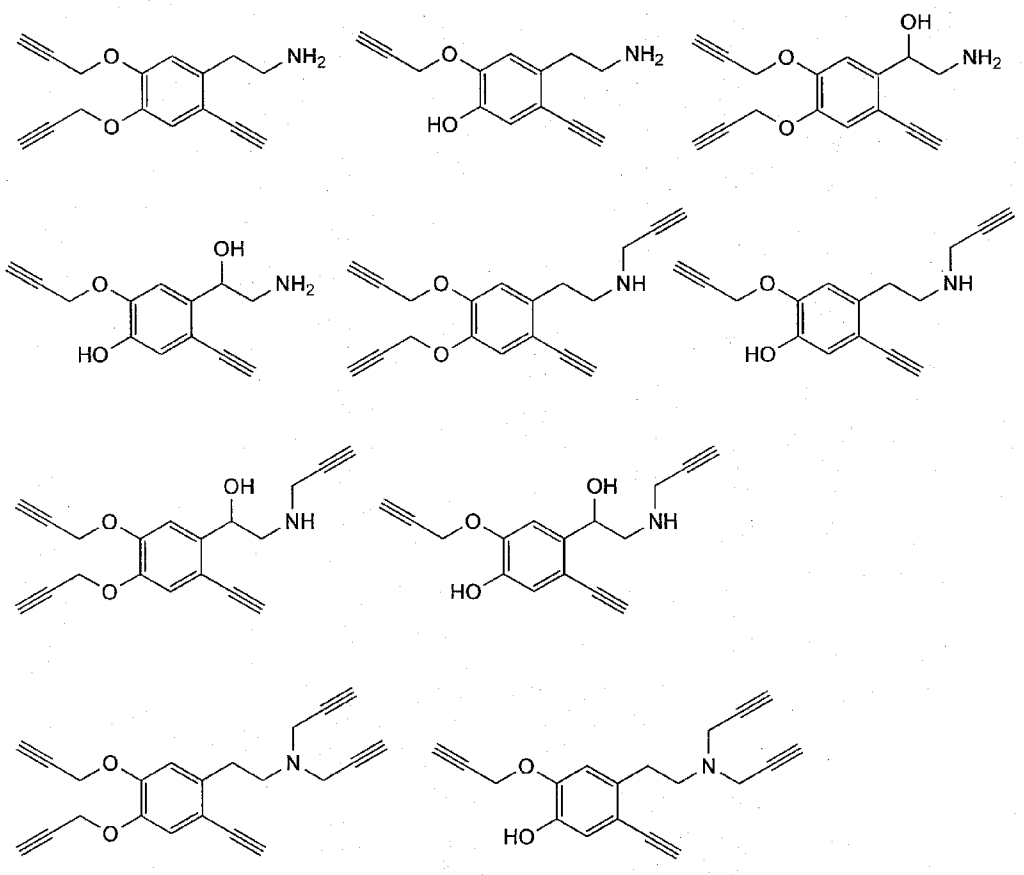
[0154]

[化21]



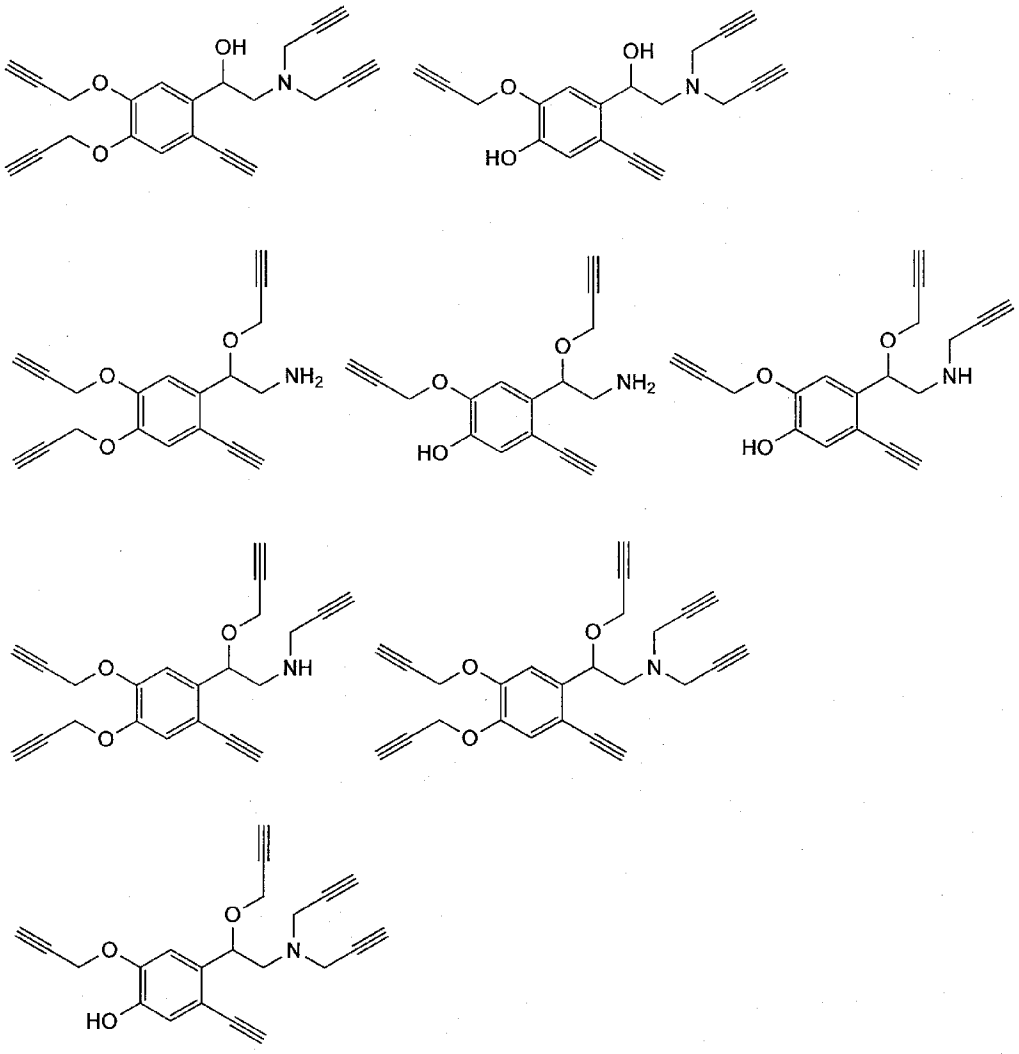
[0155]

[化22]



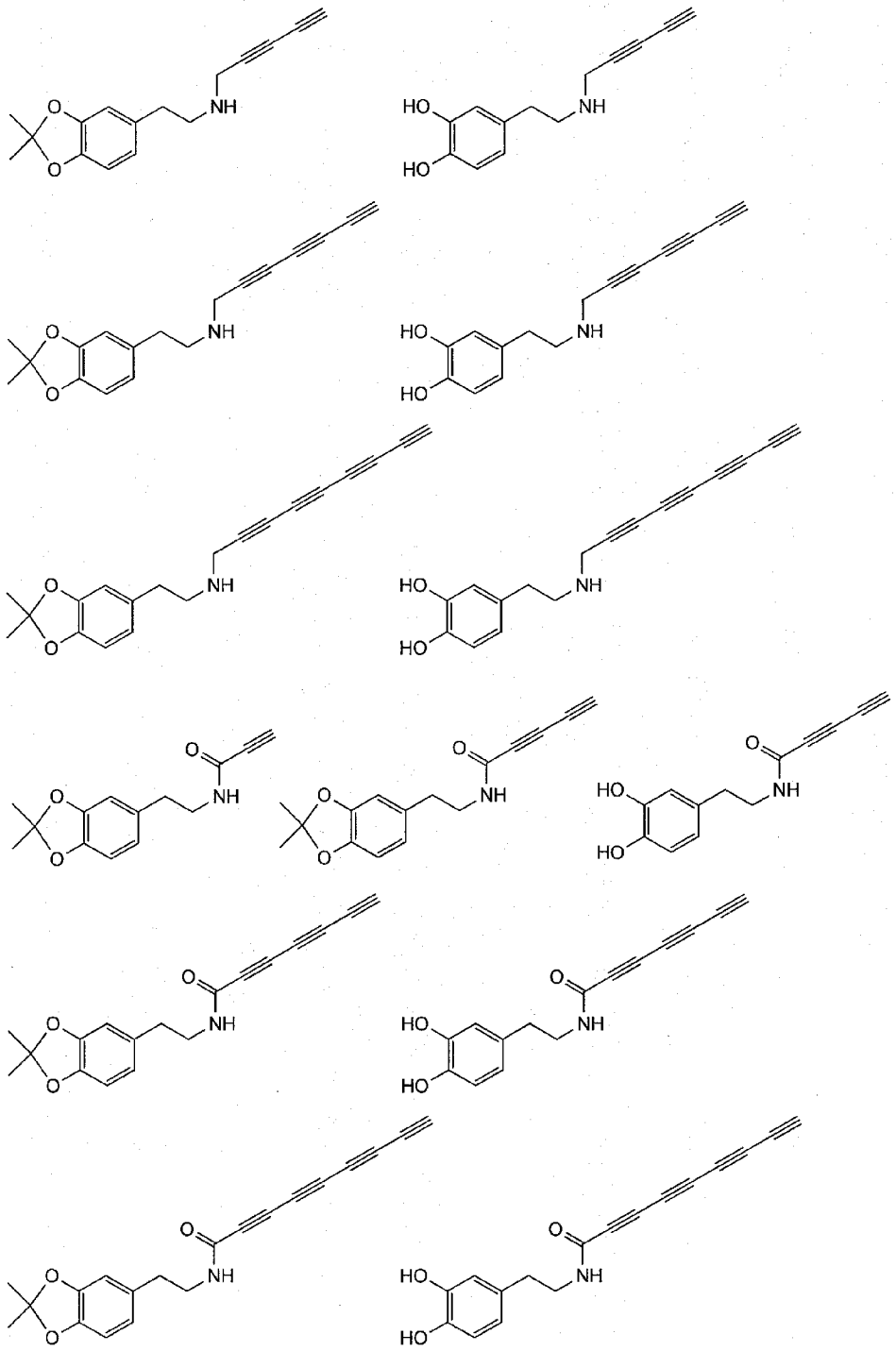
[0156]

[化23]



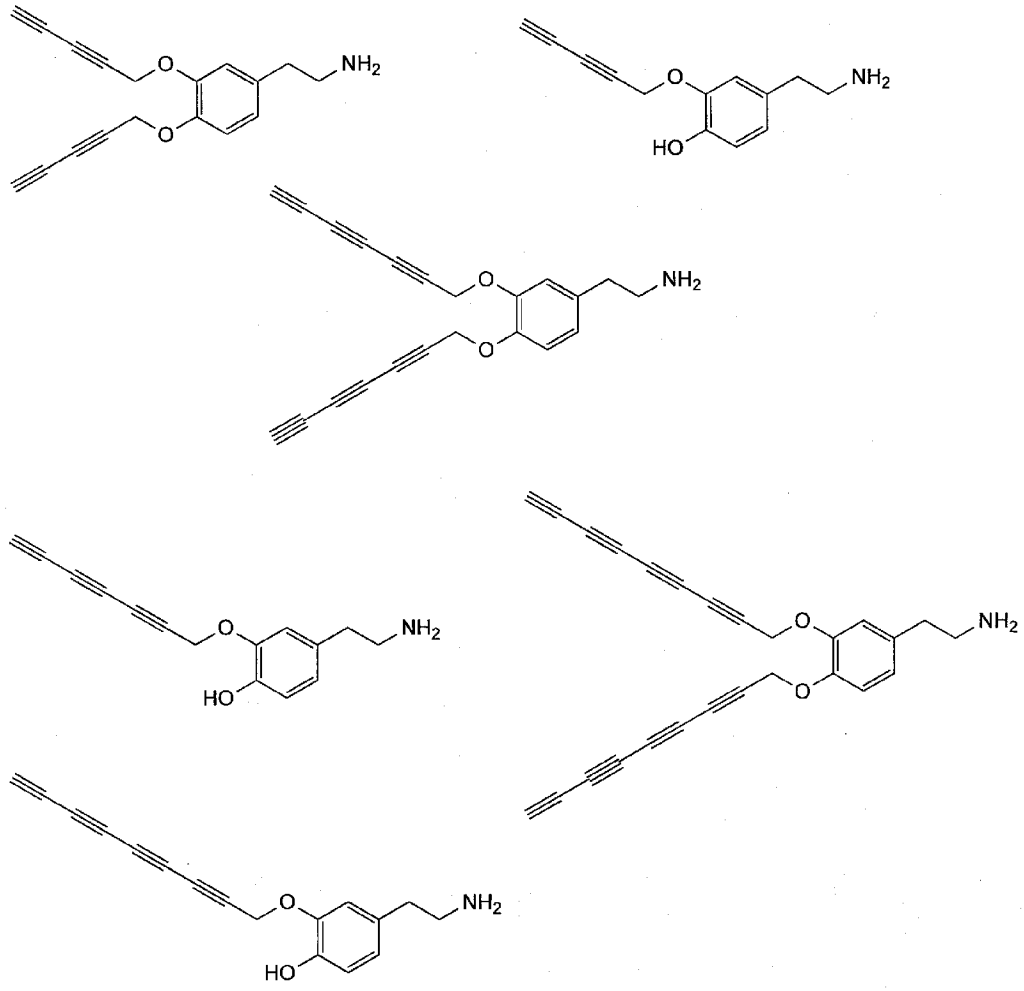
[0157]

[化24]



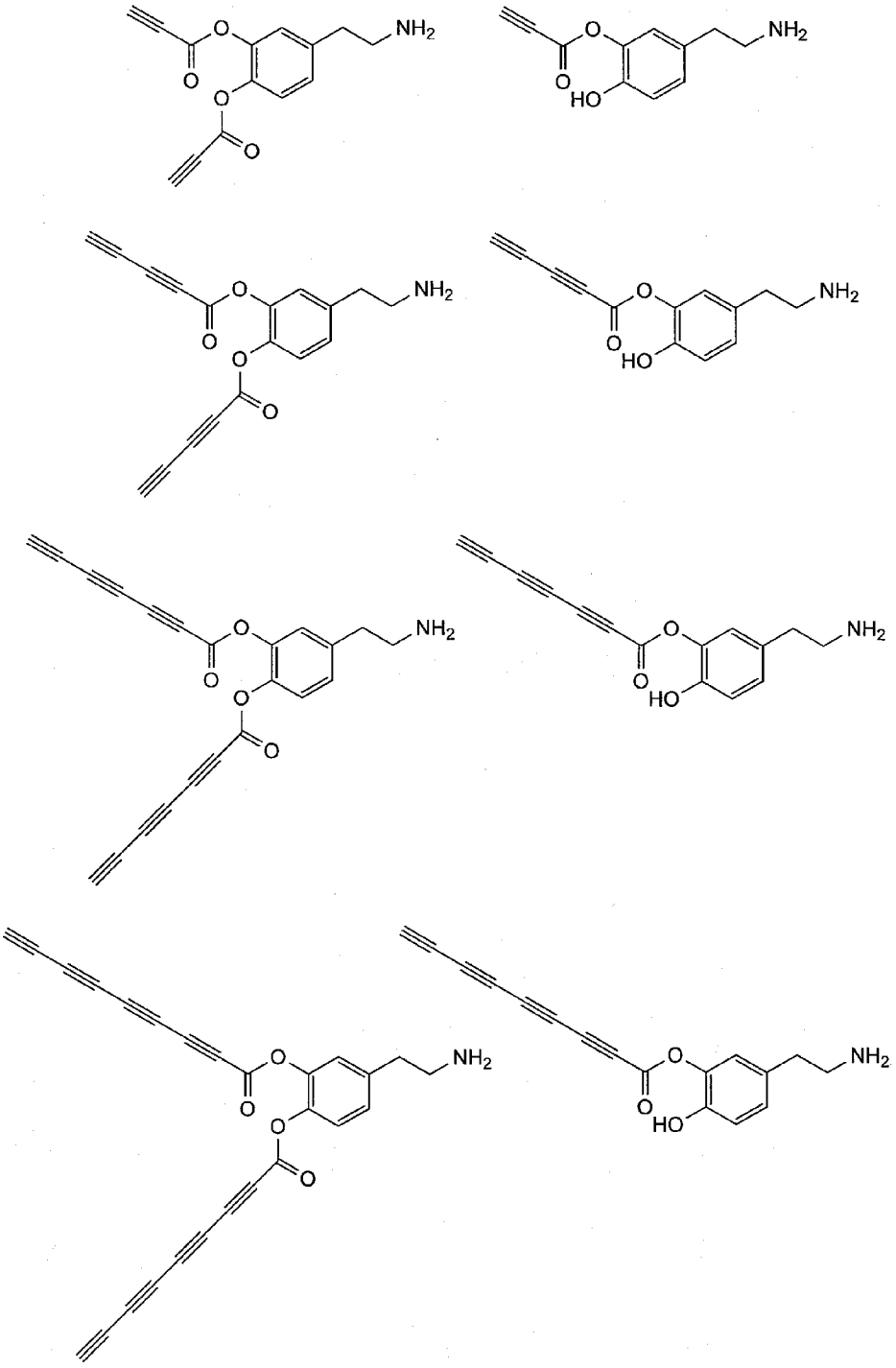
[0158]

[化25]



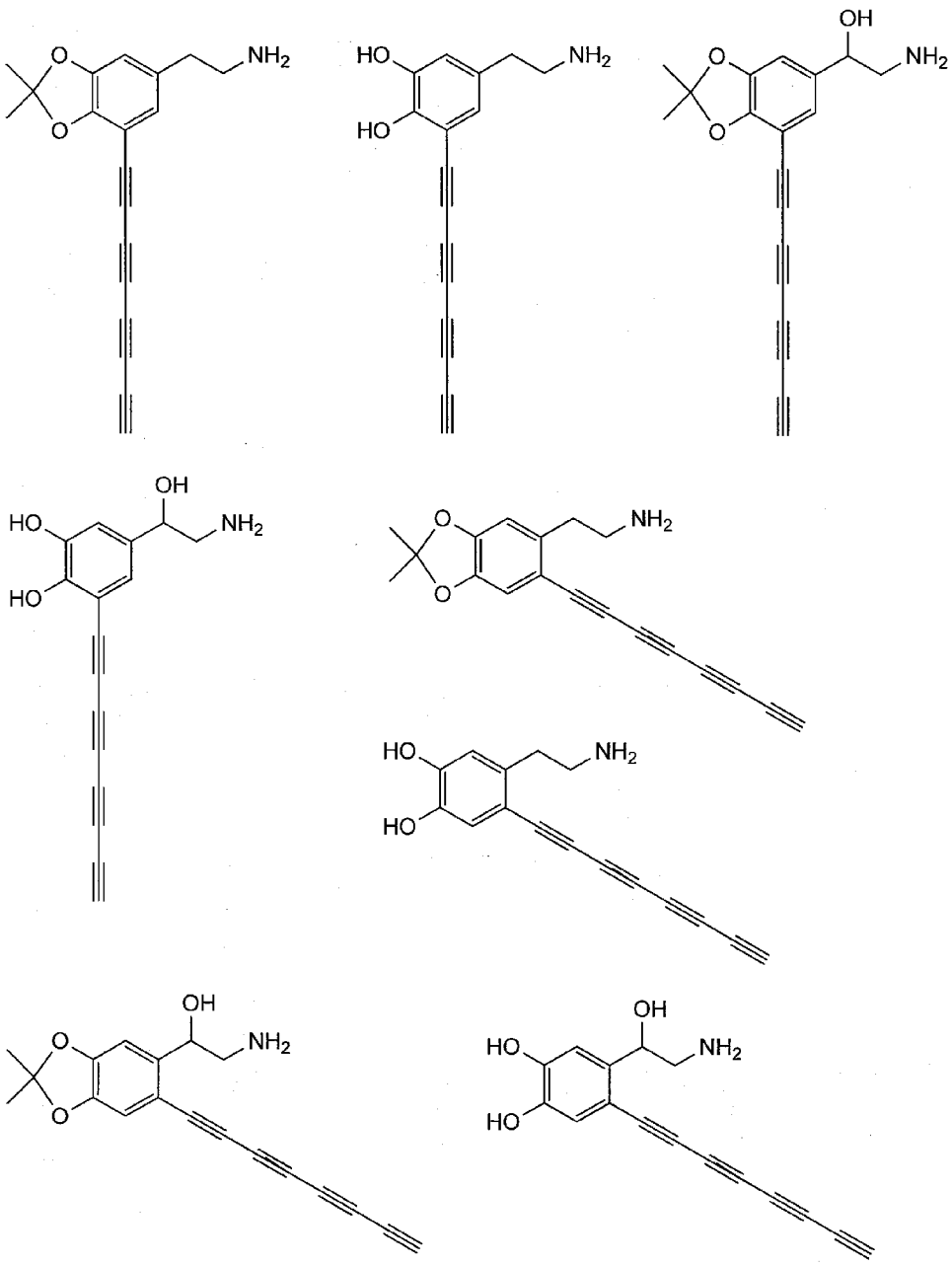
[0159]

[化26]



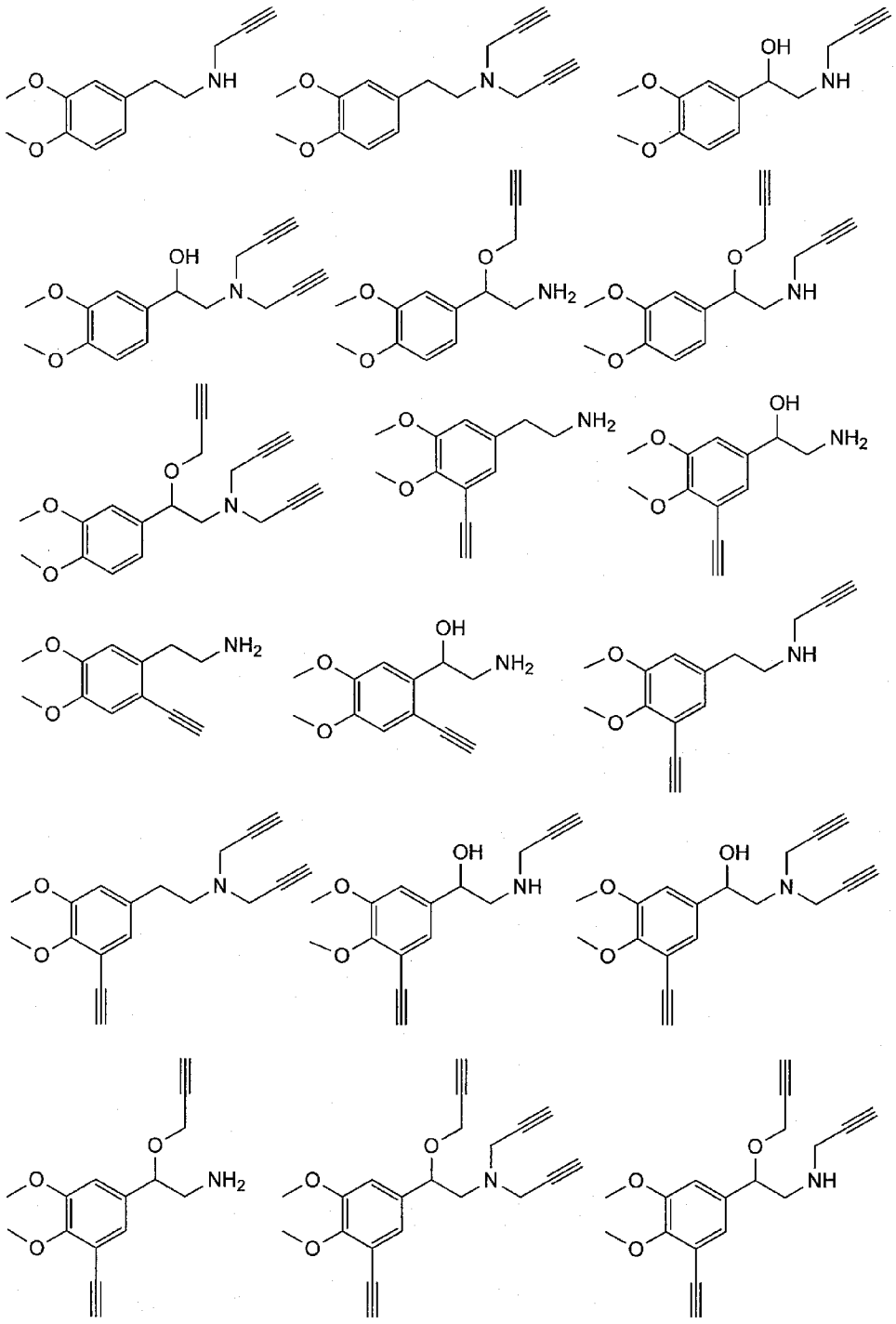
[0160]

[化27]



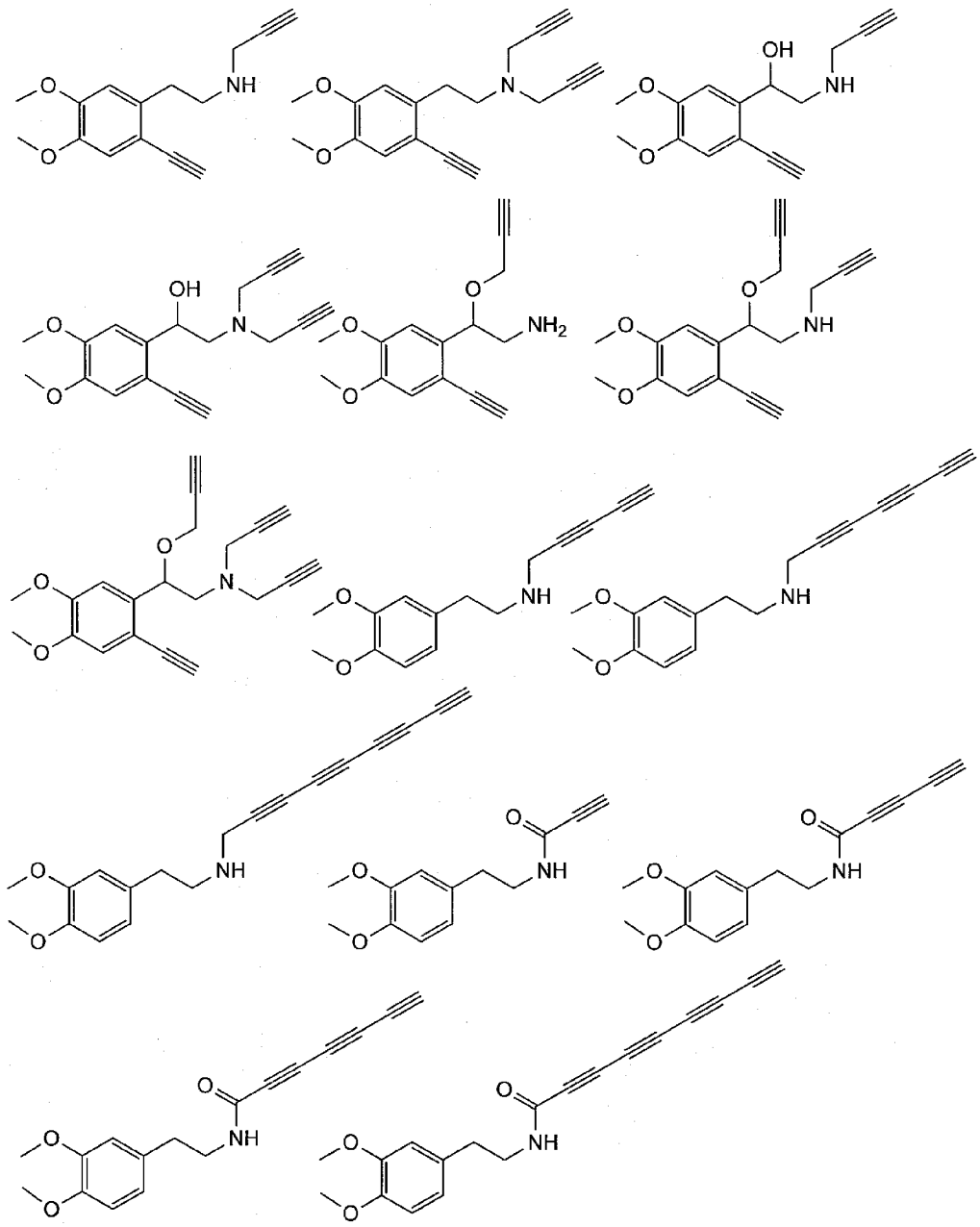
[0161]

[化28]



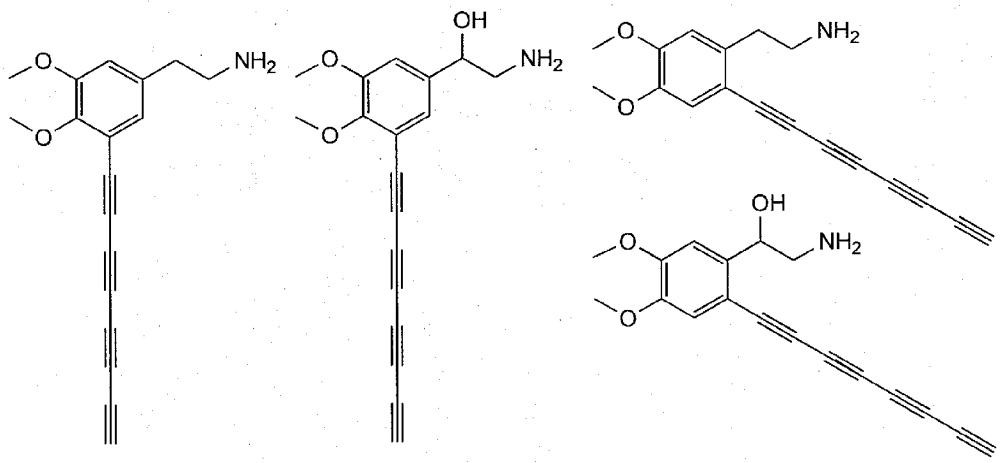
[0162]

[化29]

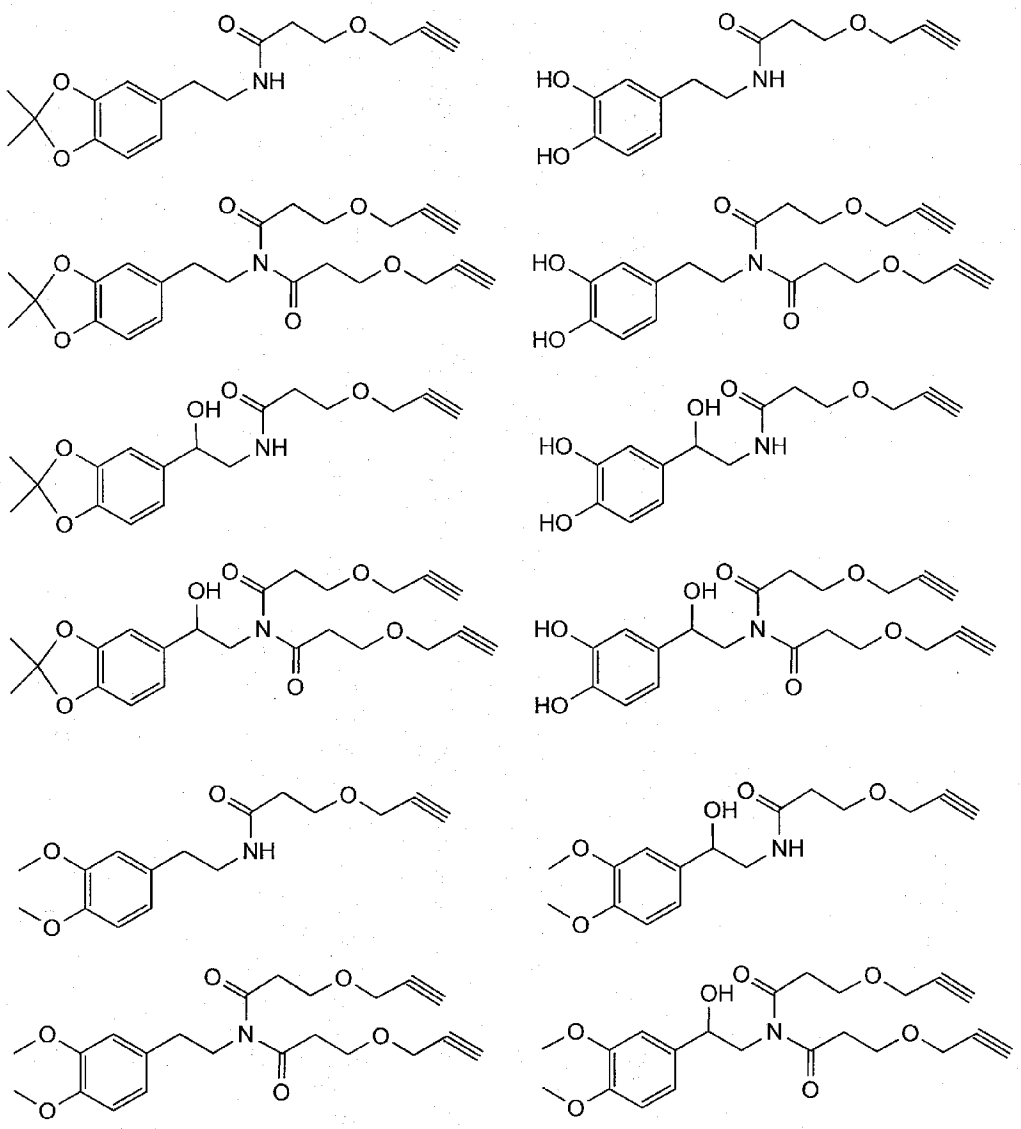


[0163]

[化30]



[0164] [化31]

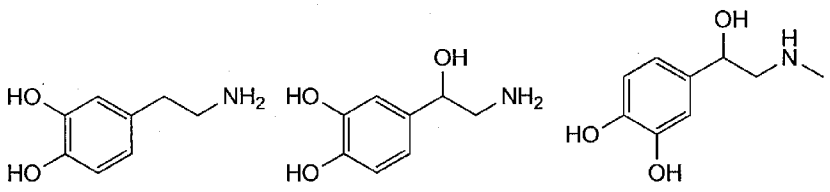


[0165] 化合物（Ｉ）は、公知の神経機能調節物質である、ドーパミン、ノルアドレナリン（別名：ノルエピネフリン）又はアドレナリン（別名：エピネフリン）の誘導体とみなすことができる。本明細書において、「誘導体」とは、元の化合物の１個又は２個以上の水素原子が、水素原子以外の基で置換された構造の化合物を意味する。

したがって、化合物（Ｉ）及びその塩は、公知の神経機能調節物質の中でも、特に、ドーパミン、ノルアドレナリン及びアドレナリンの、神経細胞中での役割（換言すると生理活性）を解明するのに、有用である。

ドーパミン、ノルアドレナリン及びアドレナリンの構造式を以下に示す。

[0166] [化32]



[0167] ＜＜化合物（Ｉ）又はその塩の製造方法＞＞

化合物（Ｉ）又はその塩は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}及びＸ^{6}のいずれが、上述の不飽和炭化水素基であるかにより、その製造方法が異なる。以下、このような化合物（Ｉ）又はその塩の製造方法について、順次説明する。

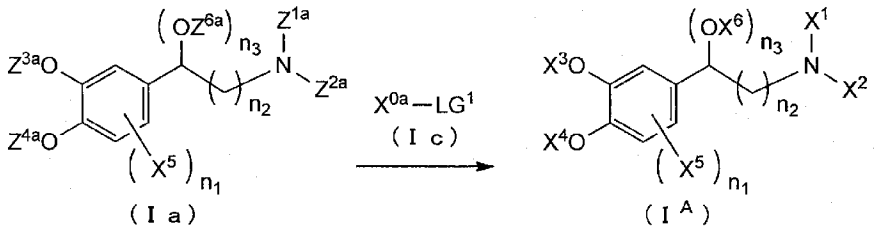
[0168] ＜製造方法（１）＞

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}及びＸ^{4}のいずれかが、上述の不飽和炭化水素基である場合の化合物（Ｉ）又はその塩は、例えば、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉａ）」と称することがある）と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉｃ）」と称することがある）と、を反応させる工程（本明細書においては、「不飽和炭化水素基導入工程（１）」と称することがある）と、下記Ｚ^{1a}、Ｚ^{2a}、Ｚ^{3a}、Ｚ^{4a}及びＺ^{6a}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（本

明細書においては、「脱保護工程（１）」と称することがある）と、を行うことにより、下記一般式（ＩＡ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＡ）」と称することがある）又はその塩として、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物における、下記Ｚ^{1a}、Ｚ^{2a}、Ｚ^{3a}、Ｚ^{4a}及びＺ^{6a}のうち、水素原子であるものが、下記Ｘ^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩を得る製造方法（本明細書においては、「製造方法（１）」と称することがある）により、製造できる。

化合物（ＩＡ）は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}及びＸ^{4}のいずれかが、上述の不飽和炭化水素基である場合の化合物（Ｉ）である。

[0169] [化33]



（一般式（ＩＡ）、（Ｉａ）又は（Ｉｃ）中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}及びＸ^{4}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ^{1}及びＸ^{2}が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ^{3}及びＸ^{4}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ^{5}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ^{6}は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有

していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

n_1及びn_3は、それぞれ独立に、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

ただし、前記X^1、X^2、X^3及びX^4のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

LG^1は脱離基であり；

Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Z^{1a}及びZ^{2a}が前記アルキル基である場合、又は、Z^{3a}及びZ^{4a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

[0170] ［不飽和炭化水素基導入工程（１）］

前記不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、化合物（Ｉａ）と、化合物（Ｉｃ）と、を反応させる。

一般式（Ｉａ）中、X^5、n_1、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^5、n_1、n_2及びn_3と同じである。

[0171] 一般式（Ｉａ）中、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基である。

Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における炭素数１～９のアルキル基は、X^1～X^4における炭素数１～９のアルキル基と同じである。

[0172] Z^{1a}及びZ^{2a}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^{1}及びX^{2}がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0173] Z^{3a}及びZ^{4a}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これらアルキル基がそれぞれ結合している酸素原子と、これら酸素原子がそれぞれ結合している、ベンゼン環骨格を構成している炭素原子と、ともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^{3}及びX^{4}がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0174] Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における前記保護基は、公知のものでよい。

Z^{1a}及びZ^{2a}における保護基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（本明細書においては、「Ｂｏｃ基」と略記することがある）、トリフルオロメチルカルボニル基等の、アミノ基を保護する公知の保護基が挙げられる。

Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における保護基としては、Ｂｏｃ基等の、ヒドロキシ基を保護する公知の保護基が挙げられる。また、Z^{3a}及びZ^{4a}における保護基としては、これらが相互に結合して環を形成しているものも挙げられ、このような環状の保護基としては、イソプロピリデン基（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－）等が挙げられる。

[0175] ただし、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。

[0176] 一般式（Ｉｃ）中、X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、X^{1}～X^{4}における前記不飽和炭化水素基と同じである。例えば、X^{0a}における不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン

基はカルボニル基で置換されていてもよい。X^{0a}の場合、その結合先側の末端の前記メチレン基とは、一般式（Ｉｃ）中のLG^{1}に結合しているメチレン基である。

[0177] 一般式（Ｉｃ）中、LG^{1}は脱離基であり、公知のものでよい。

前記脱離基としては、例えば、臭素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

[0178] 一般式（I^{A}）中、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、n_1、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、n_1、n_2及びn_3と同じである。

ただし、前記X^{1}、X^{2}、X^{3}及びX^{4}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。

このように、前記不飽和炭化水素基を有する部位が限定されている点を除けば、化合物（I^{A}）は化合物（Ｉ）と同じである。

[0179] 化合物（Ｉａ）中、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子であるため、不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、この水素原子が前記X^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。

[0180] 不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、不飽和炭化水素基導入工程（１）の条件に依存する。

[0181] 不飽和炭化水素基導入工程（１）において、化合物（Ｉｃ）の使用量（モル）は、化合物（Ｉａ）中の、前記X^{0a}での置換対象である水素原子の量（モル）に対して、１～２倍モル量であることが好ましい。

[0182] 不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、塩基を用いて、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応を行うことが好ましい。このようにすることで、反応がより円滑に進行する。

前記塩基としては、特に限定されないが、水素化ナトリウム（ＮａＨ）、炭酸カリウム（K_2CO_3）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（（（Ｃ

$H_3)_2CH)_2NC_2H_5$）、トリエチルアミン（$(CH_3CH_2)_3N$）、リチウムジイソプロピルアミド（$[(CH_3)_2CH]_2NLi$）等が挙げられる。

不飽和炭化水素基導入工程（１）において、前記塩基の使用量（モル）は、化合物（Ｉａ）中の、前記X^{0a}での置換対象である水素原子の量（モル）に対して、１～３倍モル量であることが好ましい。

[0183] 不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応時に、溶媒を用いてもよいし、用いなくてもよい。

前記溶媒は、例えば、化合物（Ｉａ）及び化合物（Ｉｃ）の種類に応じて、適宜選択すればよく、特に限定されない。前記溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）等が挙げられる。

不飽和炭化水素基導入工程（１）において、溶媒を用いる場合、溶媒の使用量（質量部）は、特に限定されないが、溶媒以外のすべての成分の合計使用量（質量部）に対して、１～４０質量倍であることが好ましく、１～３０質量倍であってもよい。

[0184] 不飽和炭化水素基導入工程（１）において、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応温度、及び反応時間は、いずれも、目的物の収率が向上するように適宜調節すればよく、特に限定されない。

反応温度は、例えば、０～４０℃、及び１０～４０℃のいずれであってもよい。

反応時間は、例えば、０．５～２４時間であってもよい。

[0185] 不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、ｐＨ調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、生成物を取り出せばよい。また、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の撹拌洗浄等の操作をいずれか単独で

、又は２種以上組み合わせて、１回又は２回以上行うことで、精製してもよい。

不飽和炭化水素基導入工程（１）後に、後述する脱保護工程（１）等、他の工程を引き続き行う場合には、不飽和炭化水素基導入工程（１）での反応終了後に、必要に応じて後処理を行った後、生成物を取り出すことなく、引き続き前記他の工程を行ってもよい。

[0186] 不飽和炭化水素基導入工程（１）において、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応による生成物は、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合には、この保護基で該当箇所の官能基が保護された状態の化合物（I^{A}）である。一方、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}がいずれも保護基でない場合には、前記生成物は、目的物の化合物（I^{A}）である。

なお、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における前記アルキル基には、保護基に相当するものがある。例えば、Z^{3a}及びZ^{4a}が前記アルキル基であり、これらアルキル基が相互に結合して環を形成している場合の、この環状の基である、イソプロピリデン基（－Ｃ（CH_3）$_2$－）は、先の説明のとおり保護基である。換言すると、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合の生成物には、目的物の化合物（I^{A}）に相当するものもある。本工程で得られた生成物が、保護基を有しているとみなすか、又は、保護基を有していないとみなすかは、目的物が何であるかに依存する。

[0187] ［脱保護工程（１）］

不飽和炭化水素基導入工程（１）での生成物が、保護基を有する化合物（I^{A}）である場合には、不飽和炭化水素基導入工程（１）の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（すなわち、脱保護工程（１））を行う。脱保護工程（１）を行うことにより、目的物である化合物（I^{A}）が得られる。

脱保護の条件は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよく、公知の脱保護方法を適宜利用できる。例えば、保護基がトリフルオロメチルカルボニル

基（別名；トリフルオロアセチル基）である場合には、水酸化リチウム等の塩基を用いる方法によって、脱保護できる。保護基がＢｏｃ基である場合には、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用いる方法によって、脱保護できる。保護基がイソプロピリデン基である場合には、塩酸等の酸を用いる方法によって、脱保護できる。

[0188] 製造方法（１）の脱保護工程（１）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（１）の場合と同様に、生成物を取り扱えばよい。

すなわち、脱保護工程（１）での反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、ｐＨ調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、生成物を取り出せばよい。また、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の撹拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて、１回又は２回以上行うことで、精製してもよい。

[0189] 脱保護工程（１）においても、不飽和炭化水素基導入工程（１）の場合と同様に、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、脱保護工程（１）の条件に依存する。

[0190] 不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、例えば、化合物（Ｉａ）中の、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のいずれかは、水素原子であって、その一部又はすべての水素原子がX^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}及びX^{6}のうち、該当するものが不飽和炭化水素基である場合の、化合物（I^{A}）又はその塩である。

また、不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、化合物（Ｉａ）中の、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、炭素数１～９のアルキル基であるものは、通常、そのままで反応することはない。その結果、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}及びX^{6}のうち、該当するものが炭素数１～９のアルキル基である場合

の、化合物（ＩＡ）又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（１）においては、化合物（Ｉａ）中の、Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、保護基であるものは、通常、そのままで反応することはない。そこで、脱保護工程（１）を行うことにより、前記保護基が水素原子で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^6のうち、該当するものが水素原子である場合の、化合物（ＩＡ）又はその塩である。

[0191] ［造塩工程（１）］

不飽和炭化水素基導入工程（１）を行い、必要に応じて、脱保護工程（１）を行うことで、最終的に、塩を形成していない化合物（ＩＡ）が得られた場合には、不飽和炭化水素基導入工程（１）又は脱保護工程（１）の後で、さらに、得られた化合物（ＩＡ）をその塩とする工程（本明細書においては、「造塩工程（１）」と称することがある）を行うことにより、化合物（ＩＡ）の塩を製造できる。

[0192] 前記造塩工程（１）は、例えば、化合物（ＩＡ）を酸又は塩基と反応させるなど、公知の方法で行うことができ、目的とする塩の種類に応じて、工程条件を適宜選択すればよい。

例えば、塩を形成しているカチオンが、一般式（ＩＡ）中の一般式－NX^1X^2で表される基の窒素原子に、水素イオン（H^+）が配位したものである、化合物（ＩＡ）の塩を製造する場合には、化合物（ＩＡ）を酸と反応させればよい。

例えば、前記一般式（Ｉｓ）で表される塩を製造する場合には、化合物（ＩＡ）を、一般式ＨＱ（ＨＱは、Q^-の水素イオン（H^+）との結合物であり、、Q^-は前記と同じである）で表される酸と反応させればよい。

[0193] 製造方法（１）の前記造塩工程（１）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（１）の場合と同様に、生成物に対して、後処理、取り出し、精製等の操作を行うことができる。

[0194] ［任意の工程（１）］

製造方法（１）においては、不飽和炭化水素基導入工程（１）と、脱保護工程（１）と、造塩工程（１）と、のいずれにも該当しない、任意の工程（１）を、１種又は２種以上行ってもよい。

[0195] 前記任意の工程（１）は、目的に応じて適宜選択でき、特に限定されない。

例えば、不飽和炭化水素基導入工程（１）で用いる化合物（Ｉａ）として、市販品が存在しない場合には、市販品の原料を用い、公知の方法を単独で、又は２種以上組み合わせて行うことにより、化合物（Ｉａ）を製造すればよい。

[0196] n_1が１である場合の化合物（Ｉａ）は、X^5（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基）を有する。このような化合物（Ｉａ）は、例えば、後述する製造方法（２）を利用することにより、製造できる。すなわち、化合物（Ｉｂ）において、「炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基」を、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}の選択肢から外した化合物を、化合物（Ｉｂ）に代えて用いる点以外は、後述する製造方法（２）と同じ方法によって、n_1が１である場合の化合物（Ｉａ）を製造できる。ただし、これは、このような化合物（Ｉａ）の製造方法の一例である。

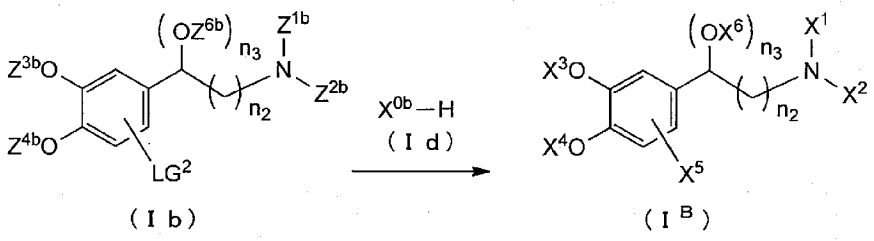
[0197] ＜製造方法（２）＞

n_1が１である場合の化合物（Ｉ）又はその塩は、例えば、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉｂ）」と称することがある）と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉｄ）」と称することがある）と、を反応させる工程（本明細書においては、「不飽和炭化水素基導入工程（２）」と称することがある）と、下記Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（本明細書においては、「脱保護工程（２）」と称すること

がある）と、を行うことにより、下記一般式（ＩＢ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＢ）」と称することがある）又はその塩として、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物における、下記ＬＧ２が、下記Ｘ０ｂで置換された構造の化合物又はその塩を得る製造方法（本明細書においては、「製造方法（２）」と称することがある）により、製造できる。

化合物（ＩＢ）は、ｎ１が１である場合の化合物（Ｉ）である。

[0198] [化34]



（Ｉｂ） （ＩＢ）

（一般式（ＩＢ）、（Ｉｂ）又は（Ｉｄ）中、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３及びＸ４は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ１及びＸ２が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ３及びＸ４が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ５は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ６は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ｎ３は、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

LG^2は脱離基であり；

Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Z^{1b}及びZ^{2b}が前記アルキル基である場合、又は、Z^{3b}及びZ^{4b}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。）

[0199] ［不飽和炭化水素基導入工程（２）］

前記不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、化合物（Ｉｂ）と、化合物（Ｉｄ）と、を反応させる。

一般式（Ｉｂ）中、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のn_2及びn_3と同じである。

[0200] 一般式（Ｉｂ）中、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基である。

Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}における前記アルキル基及び不飽和炭化水素基は、X^1～X^4における前記アルキル基及び不飽和炭化水素基と同じである。

[0201] Z^{1b}及びZ^{2b}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^1及びX^2がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0202] Z^{3b}及びZ^{4b}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、

これらアルキル基がそれぞれ結合している酸素原子と、これら酸素原子がそれぞれ結合している、ベンゼン環骨格を構成している炭素原子と、ともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^3及びX^4がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0203] Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}における前記保護基は、一般式（Ｉａ）中のZ^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における前記保護基と同様である。

[0204] 一般式（Ｉｂ）中、LG^2は脱離基であり、公知のものでよい。

前記脱離基としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、ｐ－トルエンスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基等が挙げられる。

[0205] 一般式（Ｉｄ）中、X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり、X^5における前記不飽和炭化水素基と同じである。

[0206] 一般式（I^B）中、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、n_2及びn_3は、一般式（Ｉ）中のX^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、n_2及びn_3と同じである。

ただし、化合物（I^B）は、X^5を有することが特定されている。

このように、n_1が１に限定されている点を除けば、化合物（I^B）は化合物（Ｉ）と同じである。

[0207] 化合物（Ｉｂ）がLG^2を有していることにより、不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、このLG^2が前記X^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。

[0208] 不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、不飽和炭化水素基導入工程（２）の条件に依存する。

[0209] 不飽和炭化水素基導入工程（２）において、化合物（Ｉｄ）の使用量（モル）は、化合物（Ｉｂ）の使用量（モル）に対して、１．０～２．０倍モル量であることが好ましい。

[0210] 不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、パラジウム触媒と、銅触媒と、塩基と、を用いて、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応を行うことが好ましい。このようにすることで、反応がより円滑に進行する。この反応は、Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ－Ｈａｇｉｈａｒａクロスカップリング反応であり、特に、X^{0b}が、その結合先側の末端、すなわち、水素原子に結合している部位に、炭素原子を有し、この炭素原子が隣接する炭素原子との間で三重結合を形成している場合に、特に好適である。

[0211] 前記パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）等が挙げられる。

不飽和炭化水素基導入工程（２）において、パラジウム触媒の使用量（モル）は、化合物（Ｉｂ）の使用量（モル）に対して、０．０５～０．２０倍モル量であることが好ましい。

[0212] 前記銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）（ＣｕＩ）等が挙げられる。

不飽和炭化水素基導入工程（２）において、銅触媒の使用量（モル）は、化合物（Ｉｂ）の使用量（モル）に対して、０．０５～０．４０倍モル量であることが好ましい。

[0213] 前記塩基としては、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等が挙げられる。

不飽和炭化水素基導入工程（２）において、塩基の使用量（モル）は、化合物（Ｉｂ）の使用量（モル）に対して、過剰量であることが好ましく、例えば、１～１００倍モル量であることが好ましい。本工程においては、溶媒を兼ねて塩基を用いてもよい。

[0214] 不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応時に、溶媒を用いてもよいし、用いなくてもよい。

前記溶媒は、例えば、化合物（Ｉａ）及び化合物（Ｉｃ）の種類に応じて、適宜選択すればよく、特に限定されない。

不飽和炭化水素基導入工程（２）において、溶媒を用いる場合、溶媒の使用量（質量部）は、溶媒以外のすべての成分の合計使用量（質量部）に対して、１～２０質量倍であることが好ましい。

[0215] 不飽和炭化水素基導入工程（２）において、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応温度、及び反応時間は、いずれも、目的物の収率が向上するように適宜調節すればよく、特に限定されない。

反応温度は、例えば、１０～８０℃であってもよい。

反応時間は、例えば、１０～４８時間であってもよい。

[0216] 不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、ｐＨ調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、生成物を取り出せばよい。また、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の撹拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて、１回又は２回以上行うことで、精製してもよい。

不飽和炭化水素基導入工程（２）後に、後述する脱保護工程（２）など、他の工程を引き続き行う場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２）での反応終了後に、必要に応じて後処理を行った後、生成物を取り出すことなく、引き続き前記他の工程を行ってもよい。

[0217] 不飽和炭化水素基導入工程（２）において、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応による生成物は、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合には、この保護基で該当箇所の官能基が保護された状態の化合物（I^{B}）である。一方、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}がいずれも保護基でない場合には、前記生成物は、目的物の化合物（I^{B}）である。

なお、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}における前記アルキル基には、保

護基に相当するものがある。例えば、Z^{3b}及びZ^{4b}が前記アルキル基であり、これらアルキル基が相互に結合して環を形成している場合の、この環状の基である、イソプロピリデン基（－C（CH_3）$_2$－）は、先の説明のとおり保護基である。換言すると、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合の生成物には、目的物の化合物（I^B）に相当するものもある。本工程で得られた生成物が、保護基を有しているとみなすか、又は、保護基を有していないとみなすかは、目的物が何であるかに依存する。

[0218] ［脱保護工程（２）］

不飽和炭化水素基導入工程（２）での生成物が、保護基を有する化合物（I^B）である場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２）の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（すなわち、脱保護工程（２））を行う。脱保護工程（２）を行うことにより、目的物である化合物（I^B）が得られる。

脱保護の条件は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよく、公知の脱保護方法を適宜利用できる。例えば、脱保護工程（２）における脱保護の条件は、上述の脱保護工程（１）における脱保護の条件と同じであってよい。

[0219] 製造方法（２）の脱保護工程（２）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（２）の場合と同様に、生成物を取り扱えばよい。

すなわち、脱保護工程（２）での反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、ｐＨ調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、生成物を取り出せばよい。また、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の撹拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて、１回又は２回以上行うことで、精製してもよい。

[0220] 脱保護工程（２）においても、不飽和炭化水素基導入工程（２）の場合と同様に、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているもの

と、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、脱保護工程（２）の条件に依存する。

[0221] 不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、化合物（Ｉｂ）中のＬＧ^{2}がX^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、化合物（I^{B}）又はその塩である。

また、不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、化合物（Ｉｂ）中の、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、炭素数１～９のアルキル基であるものは、通常、そのままで反応することはない。その結果、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}及びX^{6}のうち、該当するものが炭素数１～９のアルキル基である場合の、化合物（I^{B}）又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（２）においては、化合物（Ｉｂ）中の、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のうち、保護基であるものは、通常、そのままで反応することはない。そこで、脱保護工程（２）を行うことにより、前記保護基が水素原子で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}及びX^{6}のうち、該当するものが水素原子である場合の、化合物（I^{B}）又はその塩である。

[0222] ［造塩工程（２）］

不飽和炭化水素基導入工程（２）を行い、必要に応じて、脱保護工程（２）を行うことで、最終的に、塩を形成していない化合物（I^{B}）が得られた場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２）又は脱保護工程（２）の後で、さらに、得られた化合物（I^{B}）をその塩とする工程（本明細書においては、「造塩工程（２）」と称することがある）を行うことにより、化合物（I^{B}）の塩を製造できる。

[0223] 前記造塩工程（２）は、例えば、塩を形成していない化合物（I^{A}）に代えて、塩を形成していない化合物（I^{B}）を用いる点以外は、上述の造塩工程（１）の場合と同じ方法で行うことができる。

[0224] 製造方法（２）の前記造塩工程（２）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（２）の場合と同様に、生成物に対して、後処理、取り出

し、精製等の操作を行うことができる。

[0225] ［任意の工程（２）］

製造方法（２）においては、不飽和炭化水素基導入工程（２）と、脱保護工程（２）と、造塩工程（２）と、のいずれにも該当しない、任意の工程（２）を、１種又は２種以上行ってもよい。

[0226] 前記任意の工程（２）は、目的に応じて適宜選択でき、特に限定されない。

例えば、不飽和炭化水素基導入工程（２）で用いる化合物（Ｉｂ）として、市販品が存在しない場合には、市販品の原料を用い、公知の方法を単独で、又は２種以上組み合わせて行うことにより、化合物（Ｉｂ）を製造すればよい。

[0227] Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のいずれかが、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である場合の化合物（Ｉｂ）は、例えば、上述の製造方法（１）を利用することにより、製造できる。すなわち、化合物（Ｉａ）において、X^5をLG^2とし、かつ、n_1を１とした化合物を、化合物（Ｉａ）に代えて用いる点以外は、上述の製造方法（１）と同じ方法によって、Z^{1b}、Z^{2b}、Z^{3b}、Z^{4b}及びZ^{6b}のいずれかが前記不飽和炭化水素基である場合の化合物（Ｉｂ）を製造できる。ただし、これは、このような化合物（Ｉｂ）の製造方法の一例である。

[0228] ＜＜化合物（Ｉ）の塩の製造方法＞＞

ここまでは、化合物（Ｉ）の塩の製造方法として、前記製造方法（１）又は（２）において、造塩工程（１）又は（２）を行うことなく、化合物（I^A）の塩又は化合物（I^B）の塩を製造する方法と、造塩工程（１）又は（２）を行うことにより、化合物（I^A）の塩又は化合物（I^B）の塩を製造する方法、について説明した。ただし、造塩工程（１）又は（２）での塩の形成方法は、製造方法（１）又は（２）によって製造された化合物（Ｉ）への適用に限定されず、他の方法で製造された化合物（Ｉ）に対して、適用してもよ

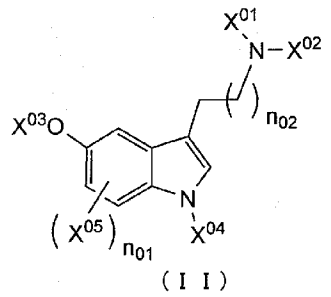
い。

[0229] 化合物（Ｉ）及びその塩の構造は、例えば、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、質量分析法（ＭＳ）、赤外分光法（ＩＲ）、紫外・可視分光法（ＵＶ－ＶＩＳ吸収スペクトル）、元素分析法等の公知の手法によって、確認できる。

[0230] ＜＜化合物（ＩＩ）又はその塩＞＞

本発明の一実施形態に係る化合物は、下記一般式（ＩＩ）で表され、本発明の一実施形態に係る化合物の塩は、下記一般式（ＩＩ）で表される化合物の塩である。本明細書においては、一般式（ＩＩ）で表される化合物を、「化合物（ＩＩ）」と称することがある。また、単なる「化合物（ＩＩ）」との記載は、塩を形成していない化合物を意味し、塩を形成している化合物（ＩＩ）は、「化合物（ＩＩ）の塩」と称する。

[0231] [化35]



（ＩＩ）

（一般式（ＩＩ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

n_{02}は、１～５の整数であり；

ただし、前記n_{01}が０である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_{01}が１である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0232] 化合物（ＩＩ）は、後述するように、神経機能調節物質（すなわち、神経機能の調節に関わる生理活性物質）として有用である。

加えて、化合物（ＩＩ）は、X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のうち、１種又は２種以上が、前記不飽和炭化水素基であることにより、後述するように、高精度に検出可能であり、その動態を容易に観察可能である。

以下、化合物（ＩＩ）の構造について、詳細に説明する。

[0233] 一般式（ＩＩ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}（本明細書においては、これらを包括して「X^{01}～X^{04}」と略記することがある）は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

X^{01}及びX^{02}は、一般式（Ｉ）中のX^{1}及びX^{2}と同じである。例えば、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して環を形成していてもよい。

X^{04}は、一般式（Ｉ）中のX^{1}又はX^{2}と同じである。

X^{03}は、一般式（Ｉ）中のX^{3}又はX^{4}と同じである。

[0234] 一般式（ＩＩ）中、X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。

X^{05}は、一般式（Ｉ）中のX^{5}と同じである。

[0235] X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよい、とは、一般式（Ｉ）中のX^{1}、X^{2}、X^{3}及びX^{4}における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよい、ということと同じ内容を意味する。

同様に、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよい、とは、一般式（Ｉ）中のX^{1}、X^{2}、X^{3}及びX^{4}における前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよい、ということと同じ内容を意味する。

[0236] X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であることが好ましく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよい。ここで、置換基、不飽和炭化水素基、及び環は、先に説明したものである。

[0237] 一般式（ＩＩ）中、n_{01}は、０又は１である。

n_{01}は、一般式－ＯＸ^{03}で表される基が直接結合しているベンゼン環骨格における、X^{05}の結合の有無を規定している。

[0238] n_{01}が１である場合、一般式（ＩＩ）において、一般式－ＯＸ^{03}で表される基が直接結合しているベンゼン環骨格における、X^{05}の結合位置は、特に限定されず、例えば、一般式－ＯＸ^{03}で表される基に対して、オルト位の関係となる位置（換言すると、一般式－ＯＸ^{03}で表される基が結合している炭素原子に隣接する２個のうちの、いずれかの炭素原子）、及びメタ位の関係

となる位置、のいずれであってもよい。

[0239] 一般式（ＩＩ）中、n_{02}は、１～５の整数である。

n_{02}は、一般式－$NX^{01}X^{02}$で表される基が直接結合しているアルキレン骨格（換言すると、鎖状炭化水素骨格）の炭素数を規定している。すなわち、前記アルキレン骨格の炭素数は、２～６である。

n_{02}は、例えば、５以下の範囲内で、１以上、２以上、３以上及び４以上のいずれであってもよい。また、n_{02}は、例えば、１以上の範囲内で、５以下、４以下、３以下及び２以下のいずれであってもよい。

例えば、n_{02}が１である化合物（ＩＩ）又はその塩は、天然由来の神経機能調節物質として重要なセロトニンと、炭素数が同じである同一の又は類似の鎖状骨格を有しており、有用性が高い。

また、n_{02}が２～５である化合物（ＩＩ）又はその塩は、n_{02}が１である化合物（ＩＩ）又はその塩を基準として、その生理活性の強弱を調節できる可能性があり、やはり有用性が高い。

[0240] ただし、一般式（ＩＩ）中、n_{01}が０である場合には、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基）である。

また、n_{01}が１である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基（すなわち、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９又は２～８の不飽和炭化水素基）である。

このように、化合物（ＩＩ）又はその塩は、炭素数が３～９又は２～８である前記不飽和炭化水素基を合計で、１個又は２個以上有する。換言すると、化合物（ＩＩ）又はその塩は、炭素原子間の三重結合を有する基を必ず含んでいる。したがって、化合物（ＩＩ）又はその塩は、この三重結合に基づいて、ラマン散乱分光法によって検出可能となっており、また、この三重結合を他の試薬と反応させることで、ラベルを導入可能であって、このラベル

によっても、検出可能となっている。化合物（ＩＩ）又はその塩の、このような検出方法については、後ほど詳しく説明する。

[0241] 化合物（ＩＩ）の塩は、化合物（ＩＩ）中の塩を形成し得る基が、塩を形成した状態の化合物である。ここで、塩を形成し得る基としては、例えば、一般式（ＩＩ）中の一般式－ＮＸ^{01}Ｘ^{02}で表される基が挙げられるが、これに限定されない。

[0242] 化合物（ＩＩ）の塩としては、例えば、化合物（ＩＩ）の酸又は塩基との反応によって形成される塩が挙げられる。

化合物（ＩＩ）が、その１分子中に、塩を形成し得る基を２個以上有する場合、化合物（ＩＩ）の塩としては、塩の形成部位を１箇所又は２箇所以上有する化合物が挙げられる。

塩の形成部位を２箇所以上有する化合物（ＩＩ）の塩において、これら２箇所以上の塩は、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部のみ同一であってもよい。

[0243] 化合物（ＩＩ）の塩を形成しているカチオン及びアニオンとしては、化合物（Ｉ）の塩を形成しているカチオン及びアニオンと同じものが挙げられる。

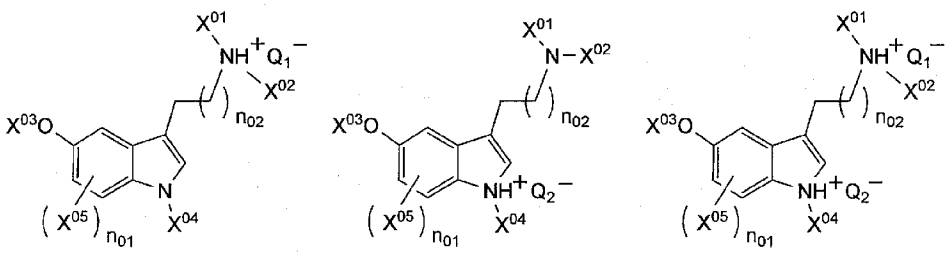
１分子の化合物（ＩＩ）の塩を形成しているカチオン及びアニオンは、いずれも１個のみであってもよいし、２個以上であってもよく、２個以上である場合、これらカチオン又はアニオンは、いずれも、すべて同一であってもよいし、すべて異なっていてもよいし、一部のみ同一であってもよい。

ただし、化合物（ＩＩ）の塩は、分子全体として電気的に中性であること、すなわち、化合物（ＩＩ）１分子中のカチオンの価数の合計値とアニオンの価数の合計値とが同じであること、が好ましい。

[0244] 化合物（ＩＩ）の塩で好ましいものとしては、下記一般式（ＩＩｓ）－１、（ＩＩｓ）－２、又は（ＩＩｓ）－３で表される塩が挙げられる。

[0245]

[化36]



（ＩＩｓ－１） （ＩＩｓ－２） （ＩＩｓ－３）

（一般式（ＩＩｓ）－１、（ＩＩｓ）－２、又は（ＩＩｓ）－３中、X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}、X^{05}、n_{01}及びn_{02}は、前記と同じであり；Q_1^-及びQ_2^-は、それぞれ独立に、１価のアニオンである。）

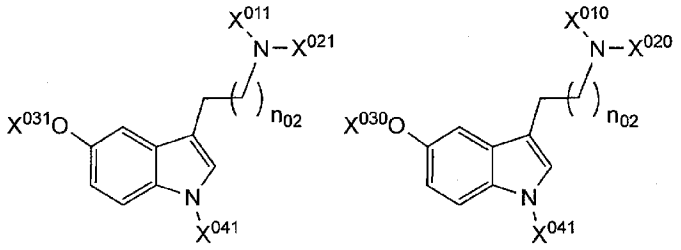
[0246] 一般式（ＩＩｓ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}、X^{05}、n_{01}及びn_{02}は、一般式（ＩＩ）中のX^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}、X^{05}、n_{01}及びn_{02}と同じである。

一般式（ＩＩｓ）中、Q_1^-及びQ_2^-は、それぞれ独立に、１価のアニオンであり、一般式（Ｉｓ）中のQ^-と同じである。Q_1^-及びQ_2^-は、互いに同一であってもよいし、異なっていてもよい。

[0247] 化合物（ＩＩ）は、下記一般式（ＩＩ）－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－１」と略記することがある）、又は下記一般式（ＩＩ）－２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２」と略記することがある）であることが好ましい。

すなわち、化合物（ＩＩ）又はその塩は、化合物（ＩＩ）－１若しくはその塩、又は化合物（ＩＩ）－２若しくはその塩、であることが好ましい。

[0248] [化37]



（ＩＩ）－１ （ＩＩ）－２

（一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２中、n_{02}は、前記と同じであり；

X^{011}、X^{021}及びX^{031}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{011}及びX^{021}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{041}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

X^{010}、X^{020}及びX^{030}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{010}及びX^{020}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、X^{010}、X^{020}及びX^{030}の１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

[0249] ＜化合物（ＩＩ）－１＞

化合物（ＩＩ）－１は、n_{01}が０である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（ＩＩ）－１中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0250] 一般式（ＩＩ）－１中、X^{011}、X^{021}及びX^{031}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基である。

X^{011}、X^{021}及びX^{031}における、炭素数１～９のアルキル基は、X^{01}、X^{02}及びX^{03}における、炭素数１～９のアルキル基と同じである。

[0251] X^{011}及びX^{021}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^{01}及びX^{02}がア

ルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0252] 一般式（ＩＩ）－１中、X^{041}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である。

X^{041}における前記不飽和炭化水素基は、X^{04}における前記不飽和炭化水素基と同じである。

[0253] ＜化合物（ＩＩ）－２＞

化合物（ＩＩ）－２も、n_{01}が０である場合の化合物（Ｉ）に包含される。

一般式（ＩＩ）－２中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

また、X^{041}は、一般式（ＩＩ）－１中のX^{041}と同じである。

[0254] 一般式（ＩＩ）－２中、X^{010}、X^{020}及びX^{030}における、前記アルキル基及び不飽和炭化水素基は、一般式（ＩＩ）中のX^{01}、X^{02}及びX^{03}における、前記アルキル基及び不飽和炭化水素基と同じである。例えば、X^{010}及びX^{020}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して環を形成していてもよい。

ただし、X^{010}、X^{020}及びX^{030}の１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。すなわち、X^{010}、X^{020}及びX^{030}は、これらの１種又は２種以上が、前記不飽和炭化水素基である点を除けば、一般式（ＩＩ）中のX^{01}、X^{02}及びX^{03}と同じである。

[0255] 化合物（ＩＩ）は、下記一般式（ＩＩ）－１－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－１－１」と略記することがある）、下記一般式（ＩＩ）－２－１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－１」と略記することがある）、下記一般式（ＩＩ）－２－２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－２」と略記することがある）、下記一般式（ＩＩ）－２－３で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－３」と略記することがある）、

下記一般式（ＩＩ）－２－４で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－４」と略記することがある）、又は下記一般式（ＩＩ）－２－５で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－５」と略記することがある）であることが好ましい。

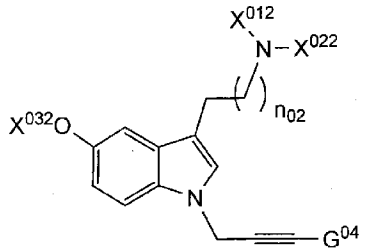
すなわち、化合物（Ｉ）又はその塩は、化合物（ＩＩ）－１－１若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－１若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－２若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－３若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－４若しくはその塩、又は化合物（ＩＩ）－２－５若しくはその塩、であることが好ましい。

化合物（ＩＩ）－１－１若しくはその塩は、化合物（ＩＩ）－１若しくはその塩に包含される。

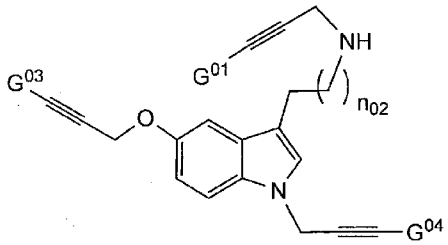
化合物（ＩＩ）－２－１若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－２若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－３若しくはその塩、化合物（ＩＩ）－２－４若しくはその塩、並びに、化合物（ＩＩ）－２－５若しくはその塩は、化合物（ＩＩ）－２若しくはその塩に包含される。

[0256]

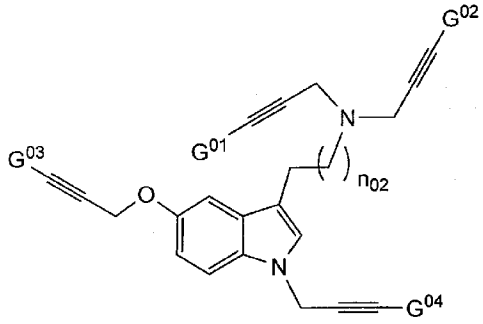
[化38]



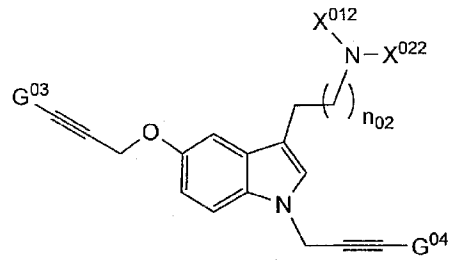
（ＩＩ）－１－１



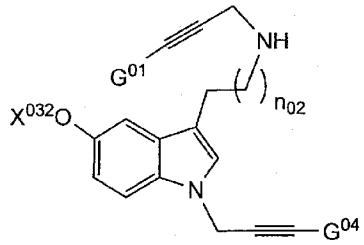
（ＩＩ）－２－１



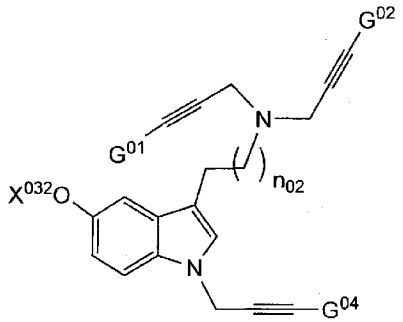
（ＩＩ）－２－２



（ＩＩ）－２－３



（ＩＩ）－２－４



（ＩＩ）－２－５

（一般式（ＩＩ）－１－１、（ＩＩ）－２－１、（ＩＩ）－２－２、（ＩＩ）－２－３、（ＩＩ）－２－４又は（ＩＩ）－２－５中、X^{012}、X^{022}及びX^{032}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、X^{012}及びX^{022}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

G^{01}、G^{02}、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキ

ルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_{02}は、前記と同じである。）

[0257] ［化合物（ＩＩ）－１－１］

一般式（ＩＩ）－１－１中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0258] 一般式（ＩＩ）－１－１中、X^{012}、X^{022}及びX^{032}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基である。

X^{012}、X^{022}及びX^{032}における、炭素数１～５のアルキル基は、X^{01}～X^{04}（又は、X^{011}、X^{021}及びX^{031}）における、炭素数１～９のアルキル基のうち、炭素数１～５のものと同じである。

[0259] X^{012}及びX^{022}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^{01}及びX^{02}がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0260] 一般式（ＩＩ）－１－１中、G^{04}は、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカ

ルボニルオキシアルキル基である。

G^{04}は、一般式（Ｉ）－１－１中のG^{1}と同じである。

[0261] ［化合物（ＩＩ）－２－１］

一般式（ＩＩ）－２－１中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0262] 一般式（ＩＩ）－２－１中、G^{04}は、先に説明したものと同じである。

一般式（ＩＩ）－２－１中、G^{01}及びG^{03}は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^{1}と同様のものである。

一般式（ＩＩ）－２－１中、G^{01}、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に決定される。

[0263] ［化合物（ＩＩ）－２－２］

一般式（ＩＩ）－２－２中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0264] 一般式（ＩＩ）－２－２中、G^{01}、G^{03}及びG^{04}は、先に説明したものと同じである。

一般式（ＩＩ）－２－２中、G^{02}は、一般式（Ｉ）－１－１中におけるG^{1}と同様のものである。

一般式（ＩＩ）－２－２中、G^{01}、G^{02}、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に決定される。

[0265] ［化合物（ＩＩ）－２－３］

一般式（ＩＩ）－２－３中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0266] 一般式（ＩＩ）－２－３中、X^{012}、X^{022}、G^{03}及びG^{04}は、先に説明したものと同じである。

例えば、X^{012}及びX^{022}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、前記環は、先に説明したものと同じである。

一般式（ＩＩ）－２－３中、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に決定される

。

[0267] ［化合物（ＩＩ）－２－４］

一般式（ＩＩ）－２－４中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0268] 一般式（ＩＩ）－２－４中、X^{032}、G^{01}及びG^{04}は、先に説明したものと同じである。

一般式（ＩＩ）－２－４中、G^{01}及びG^{04}は、それぞれ独立に決定される。

[0269] ［化合物（ＩＩ）－２－５］

一般式（ＩＩ）－２－５中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0270] 一般式（ＩＩ）－２－５中、X^{032}、G^{01}、G^{02}及びG^{04}は、先に説明したものと同じである。

一般式（ＩＩ）－２－５中、G^{01}、G^{02}及びG^{04}は、それぞれ独立に決定される。

[0271] 化合物（ＩＩ）の分子量は、３５０以下であることが好ましく、３００以下であることがより好ましく、例えば、２５０以下であってもよい。神経細胞に対して生理活性を有する天然由来の神経機能調節物質の分子量は、通常、比較的小さい。したがって、神経細胞中での、上記のように分子量が比較的小さい化合物（ＩＩ）の挙動や性質を分析することで、天然由来の神経機能調節物質の挙動や性質を高精度に考察することが可能であり、化合物（ＩＩ）の有用性がより高い。

一方、化合物（ＩＩ）の塩は、塩を形成していない状態に置き換えたとき（すなわち、化合物（ＩＩ）として考えたとき）の分子量（換算分子量）が、上述の化合物（ＩＩ）の分子量と同様であることが好ましい。このような化合物（ＩＩ）の塩も、通常はその分子量が比較的小さいため、上述の分子量が小さい化合物（ＩＩ）と同様に有用性がより高い。

ただし、化合物（ＩＩ）及びその塩のこのような有用性は一例であり、化

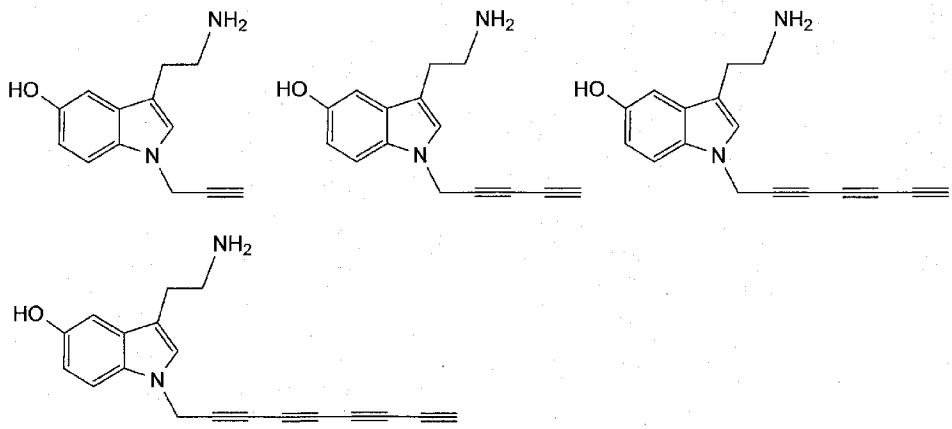
合物（ＩＩ）の分子量と、化合物（ＩＩ）の塩の換算分子量と、の上限値は、ここに示すものに限定されない。

[0272] 化合物（ＩＩ）の分子量と、化合物（ＩＩ）の塩の換算分子量と、の下限値は、特に限定されない。化合物（ＩＩ）の製造のし易さの点では、前記分子量及び換算分子量は、１７７以上であることが好ましい。

[0273] 好ましい化合物（ＩＩ）を、以下に例示する。好ましい化合物（ＩＩ）としては、これら以外にも、以下に例示する化合物で前記置換基を有するものも、挙げられる。好ましい化合物（ＩＩ）の塩としては、以下に例示する化合物の塩、及び、以下に例示する化合物で前記置換基を有するものの塩、が挙げられる。

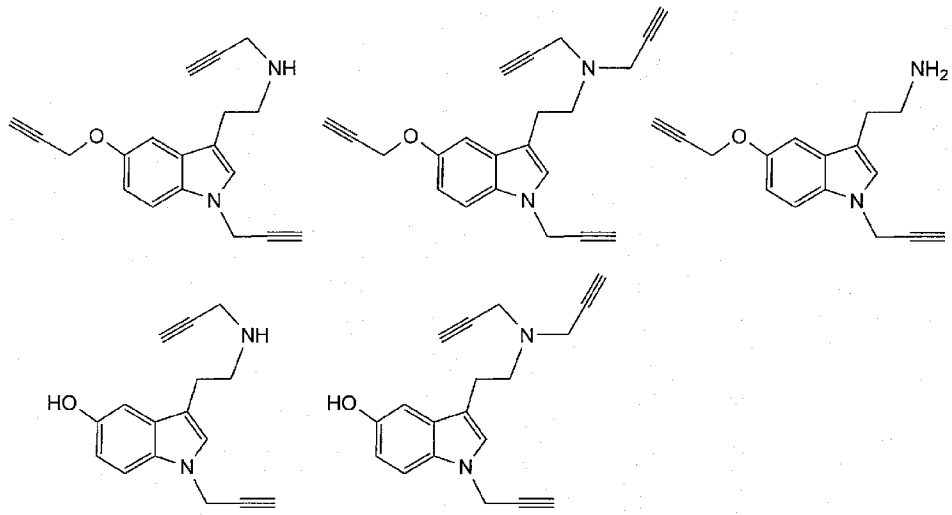
ただし、本実施形態の化合物（ＩＩ）又はその塩は、これらに限定されない。

[0274] [化39]



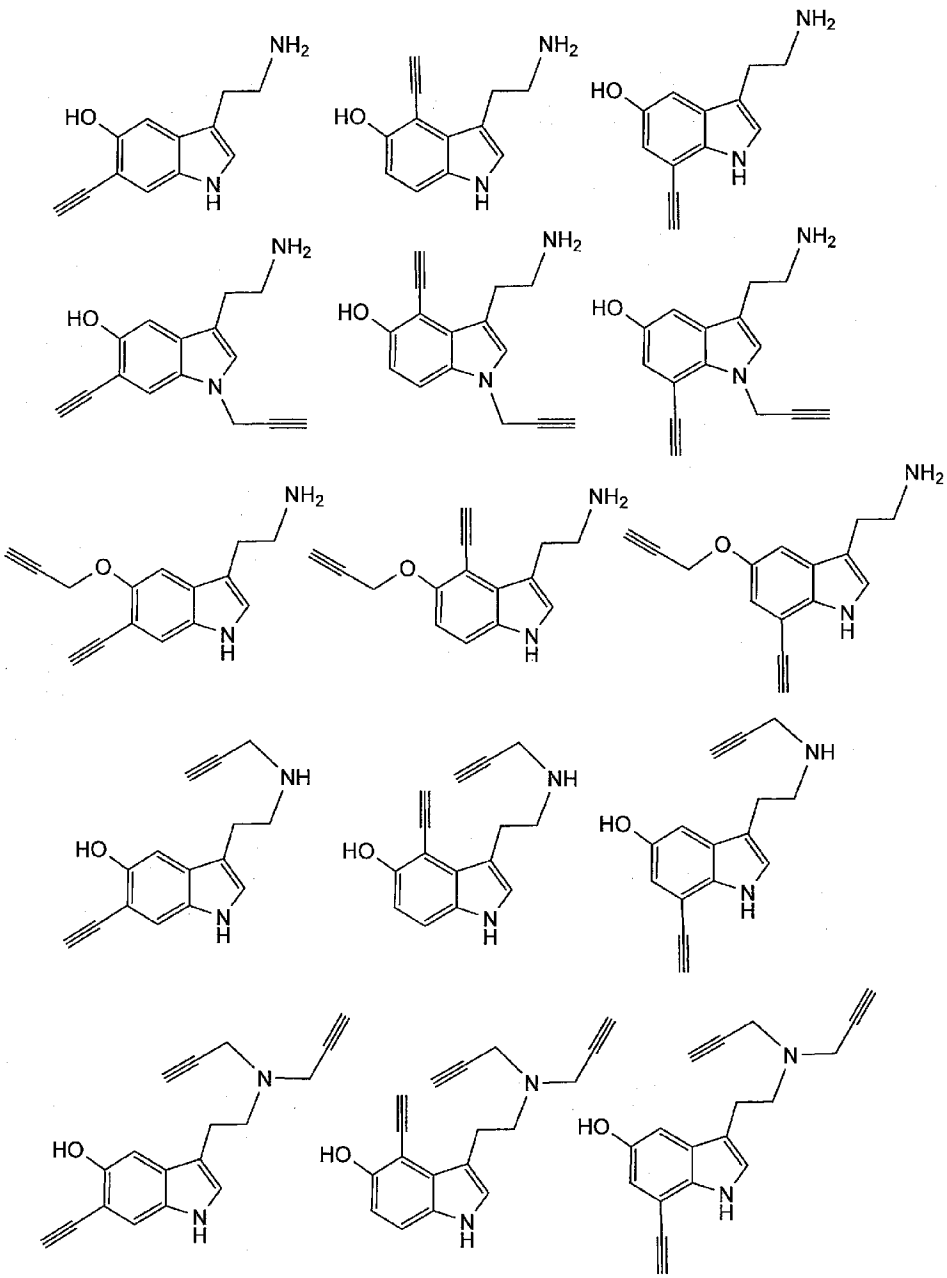
[0275]

[化40]



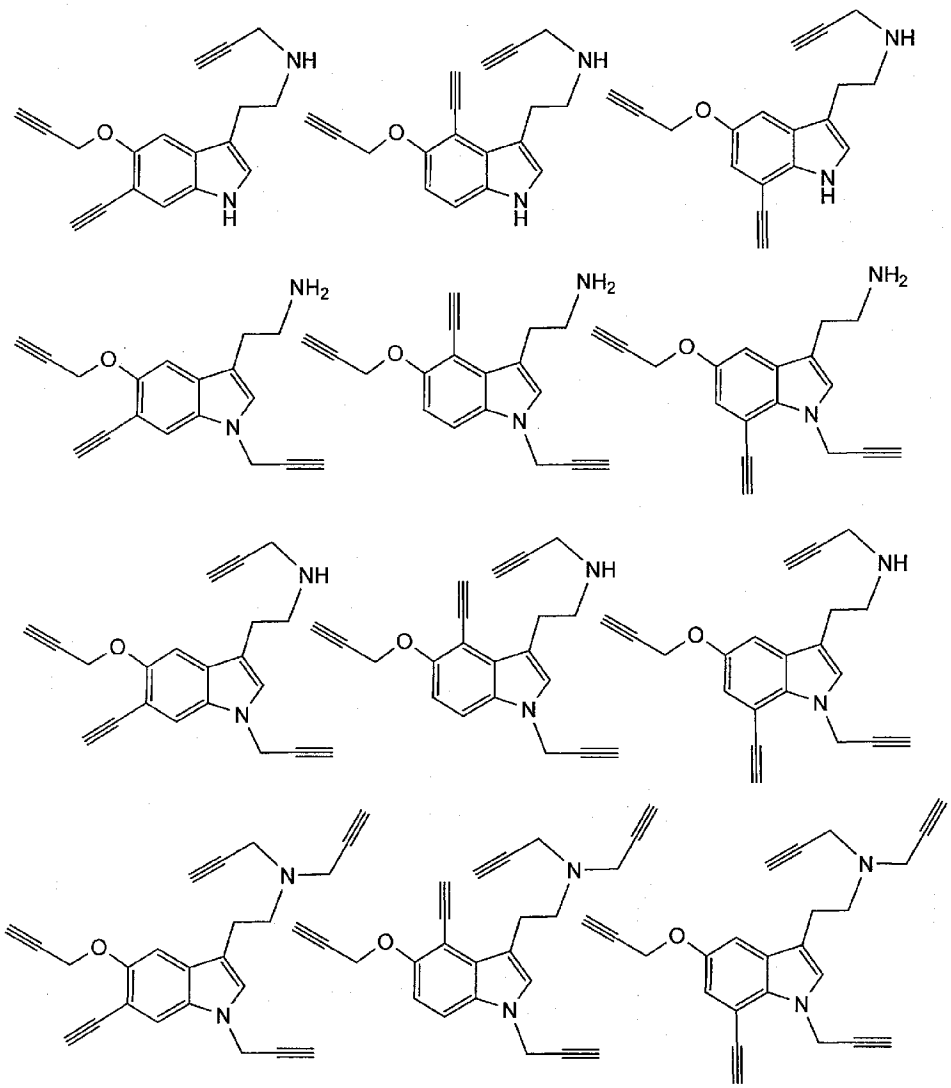
[0276]

[化41]



[0277]

[化42]



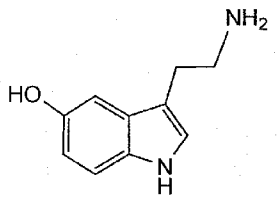
[0278] 化合物（ＩＩ）は、公知の神経機能調節物質であるセロトニン（別名：５－ヒドロキシトリプタミン、３－（２－アミノエチル）インドール－５－オール）の誘導体とみなすことができる。

したがって、化合物（ＩＩ）及びその塩は、公知の神経機能調節物質の中でも、特に、セロトニンの神経細胞中での役割（換言すると生理活性）を解明するのに、有用である。

セロトニンの構造式を以下に示す。

[0279]

[化43]



セロトニン

[0280] ＜＜化合物（ＩＩ）又はその塩の製造方法＞＞

化合物（ＩＩ）又はその塩は、X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のいずれが、上述の不飽和炭化水素基であるかにより、その製造方法が異なる。以下、このような化合物（ＩＩ）又はその塩の製造方法について、順次説明する。

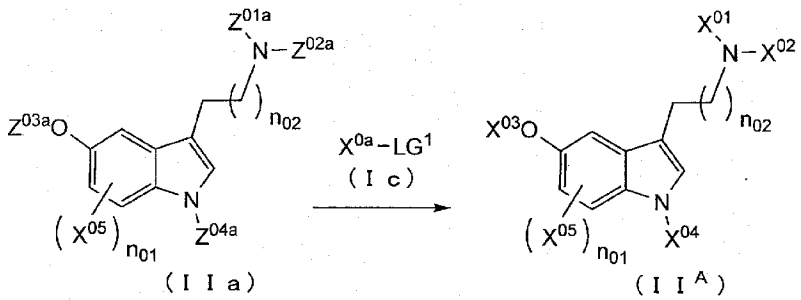
[0281] ＜製造方法（1’）＞

X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のいずれかが、上述の不飽和炭化水素基である場合の化合物（ＩＩ）又はその塩は、例えば、下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩａ）」と称することがある）と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物（化合物（Ｉｃ））と、を反応させる工程（本明細書においては、「不飽和炭化水素基導入工程（1’）」と称することがある）と、下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（本明細書においては、「脱保護工程（1’）」と称することがある）と、を行うことにより、下記一般式（II^{A}）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（II^{A}）」と称することがある）又はその塩として、下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物における、下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、水素原子であるものが、下記X^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法（本明細書においては、「製造方法（1’）」と称することがある）により、製造できる。

化合物（II^{A}）は、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のいずれかが、上述の不

飽和炭化水素基である場合の化合物（ＩＩ）である。

[0282] [化44]



（一般式（ＩＩA）、（ＩＩａ）又は（Ｉｃ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

n_{02}は、１～５の整数であり；

ただし、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以

外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

ＬＧ^{1}は脱離基であり；

Ｚ^{01a}、Ｚ^{02a}、Ｚ^{03a}及びＺ^{04a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Ｚ^{01a}及びＺ^{02a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Ｚ^{01a}、Ｚ^{02a}、Ｚ^{03a}及びＺ^{04a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

[0283] ［不飽和炭化水素基導入工程（１’）］

不飽和炭化水素基導入工程（１’）においては、化合物（ＩＩａ）と、化合物（Ｉｃ）と、を反応させる。

一般式（ＩＩａ）中、Ｘ^{05}、ｎ$_{01}$及びｎ$_{02}$は、一般式（ＩＩ）中のＸ^{05}、ｎ$_{01}$及びｎ$_{02}$と同じである。

[0284] 一般式（ＩＩａ）中、Ｚ^{01a}、Ｚ^{02a}、Ｚ^{03a}及びＺ^{04a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基である。

Ｚ^{01a}、Ｚ^{02a}、Ｚ^{03a}及びＺ^{04a}における、炭素数１～９のアルキル基、及び保護基は、一般式（Ｉａ）中のＺ^{1a}、Ｚ^{2a}、Ｚ^{3a}、Ｚ^{4a}及びＺ^{6a}における、炭素数１～９のアルキル基、及び保護基と同じである。

例えば、Ｚ^{01a}及びＺ^{02a}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、Ｘ^{01}及びＸ^{02}がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0285] ただし、Ｚ^{01a}、Ｚ^{02a}、Ｚ^{03a}及びＺ^{04a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。

[0286] 化合物（Ｉｃ）は、先に説明した化合物（Ｉ）の製造方法である製造方法（１）で用いる化合物（Ｉｃ）と同じである。

[0287] 化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応は、先に説明した製造方法（１）における、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応と、同様の形式で進行する。

例えば、化合物（ＩＩａ）中、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子であるため、不飽和炭化水素基導入工程（１’）においては、この水素原子が前記X^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（１’）においては、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、不飽和炭化水素基導入工程（１’）の条件に依存する。

[0288] 化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応は、化合物（Ｉａ）に代えて化合物（ＩＩａ）を用いる点を除けば、先に説明した製造方法（１）における、化合物（Ｉａ）と化合物（Ｉｃ）との反応と、同様の方法で行うことができる。

例えば、化合物（Ｉｃ）の使用量（モル）は、化合物（ＩＩａ）中の、前記X^{0a}での置換対象である水素原子の量（モル）に対して、１～２倍モル量であることが好ましい。

また、化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応は、塩基を用いて行うことが好ましく、その場合、塩基の使用量（モル）は、化合物（ＩＩａ）中の、前記X^{0a}での置換対象である水素原子の量（モル）に対して、１～３倍モル量であることが好ましい。

また、化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応時には、溶媒を用いてもよく、その場合、溶媒の使用量（質量部）は、特に限定されないが、溶媒以外のすべての成分の合計使用量（質量部）に対して、１～４０質量倍であることが好ましく、１～３０質量倍であってもよい。

また、化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応時において、反応温度は、例えば、０～４０℃、及び１０～４０℃のいずれであってもよく、反応

時間は、例えば、０．５～２４時間であってもよい。

また、不飽和炭化水素基導入工程（１’）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出すことができ、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、精製してもよい。不飽和炭化水素基導入工程（１’）後に、後述する脱保護工程（１’）等、他の工程を引き続き行う場合には、不飽和炭化水素基導入工程（１’）での反応終了後に、必要に応じて後処理を行った後、生成物を取り出すことなく、引き続き前記他の工程を行ってもよい。

[0289] 不飽和炭化水素基導入工程（１’）において、化合物（ＩＩａ）と化合物（Ｉｃ）との反応による生成物は、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合には、この保護基で該当箇所の官能基が保護された状態の化合物（II^{A}）である。一方、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}がいずれも保護基でない場合には、前記生成物は、目的物の化合物（II^{A}）である。

[0290] ［脱保護工程（１’）］

不飽和炭化水素基導入工程（１’）での生成物が、保護基を有する化合物（II^{A}）である場合には、不飽和炭化水素基導入工程（１’）の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（すなわち、脱保護工程（１’））を行う。脱保護工程（１’）を行うことにより、目的物である化合物（II^{A}）が得られる。

[0291] 脱保護工程（１’）は、脱保護の対象物として、保護基を有する化合物（I^{A}）に代えて、保護基を有する化合物（II^{A}）を用いる点を除けば、先に説明した製造方法（１）における、脱保護工程（１）と、同様の方法で行うことができる。

例えば、脱保護の条件は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよい。

また、脱保護工程（１’）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出すことができ、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、精製してもよい。

[0292] 脱保護工程（1’）においても、不飽和炭化水素基導入工程（1’）の場合と同様に、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、脱保護工程（1’）の条件に依存する。

[0293] 不飽和炭化水素基導入工程（1’）においては、例えば、化合物（ＩＩａ）中の、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のいずれかは、水素原子であって、その一部又はすべての水素原子がX^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、該当するものが不飽和炭化水素基である場合の、化合物（II^{A}）又はその塩である。

また、不飽和炭化水素基導入工程（1’）においては、化合物（ＩＩａ）中の、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、炭素数１～９のアルキル基であるものは、通常、そのままで反応することはない。その結果、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、該当するものが炭素数１～９のアルキル基である場合の、化合物（II^{A}）又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（1’）においては、化合物（ＩＩａ）中の、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、保護基であるものは、通常、そのままで反応することはない。そこで、脱保護工程（1’）を行うことにより、前記保護基が水素原子で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、該当するものが水素原子である場合の、化合物（II^{A}）又はその塩である。

[0294] ［造塩工程（1’）］

不飽和炭化水素基導入工程（1’）を行い、必要に応じて、脱保護工程（1’）を行うことで、最終的に、塩を形成していない化合物（II^{A}）が得られた場合には、不飽和炭化水素基導入工程（1’）又は脱保護工程（1’）の後で、さらに、得られた化合物（II^{A}）をその塩とする工程（本明細書においては、「造塩工程（1’）」と称することがある）を行うことにより、化合物（II^{A}）の塩を製造できる。

[0295] 前記造塩工程（1’）は、例えば、化合物（ＩＩ^{A}）を酸又は塩基と反応させるなど、公知の方法で行うことができ、目的とする塩の種類に応じて、工程条件を適宜選択すればよい。

例えば、塩を形成しているカチオンが、一般式（ＩＩ^{A}）中の、一般式－ＮＸ^{01}Ｘ^{02}で表される基の窒素原子と、一般式－ＮＸ^{04}－で表される基の窒素原子と、のいずれか一方又は両方に、水素イオン（Ｈ$^{+}$）が配位したものである、化合物（ＩＩ^{A}）の塩を製造する場合には、化合物（ＩＩ^{A}）を酸と反応させればよい。

例えば、前記一般式（ＩＩｓ）－１、（ＩＩｓ）－２、又は（ＩＩｓ）－３で表される塩を製造する場合には、化合物（ＩＩ^{A}）を、一般式ＨＱ$_{1}$（ＨＱ$_{1}$は、Ｑ$_{1}^{-}$の水素イオン（Ｈ$^{+}$）との結合物であり、Ｑ$_{1}^{-}$は前記と同じである）で表される酸と、一般式ＨＱ$_{2}$（ＨＱ$_{2}$は、Ｑ$_{2}^{-}$の水素イオン（Ｈ$^{+}$）との結合物であり、Ｑ$_{2}^{-}$は前記と同じである）で表される酸と、のいずれか一方又は両方と、反応させればよい。

[0296] 製造方法（1’）の前記造塩工程（1’）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（1’）の場合と同様に、生成物に対して、後処理、取り出し、精製等の操作を行うことができる。

[0297] ［任意の工程（1’）］

製造方法（1’）においては、不飽和炭化水素基導入工程（1’）と、脱保護工程（1’）と、造塩工程（1’）と、のいずれにも該当しない、任意の工程（1’）を、１種又は２種以上行ってもよい。

[0298] 前記任意の工程（1’）は、目的に応じて適宜選択でき、特に限定されない。

例えば、不飽和炭化水素基導入工程（1’）で用いる化合物（ＩＩａ）として、市販品が存在しない場合には、市販品の原料を用い、公知の方法を単独で、又は２種以上組み合わせて行うことにより、化合物（ＩＩａ）を製造すればよい。

[0299] ｎ$_{01}$が１である場合の化合物（ＩＩａ）は、Ｘ^{05}（すなわち、炭素原子間

の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基）を有する。このような化合物（ＩＩａ）は、例えば、後述する製造方法（２’）を利用することにより、製造できる。すなわち、化合物（ＩＩｂ）において、「炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基」を、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}の選択肢から外した化合物を、化合物（ＩＩｂ）に代えて用いる点以外は、後述する製造方法（２’）と同じ方法によって、n_{01}が１である場合の化合物（ＩＩａ）を製造できる。ただし、これは、このような化合物（ＩＩａ）の製造方法の一例である。

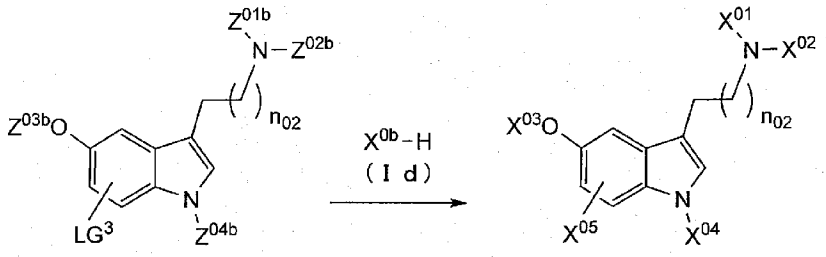
[0300] ＜製造方法（２’）＞

n_{01}が１である場合の化合物（ＩＩ）又はその塩は、例えば、下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩｂ）」と称することがある）と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物（化合物（Ｉｄ））と、を反応させる工程（本明細書においては、「不飽和炭化水素基導入工程（２’）」と称することがある）と、下記Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（本明細書においては、「脱保護工程（２’）」と称することがある）と、を行うことにより、下記一般式（II^{B}）で表される化合物（本明細書においては、「化合物（II^{B}）」と称することがある）又はその塩として、下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物における、下記LG^{3}が、下記X^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩を得る製造方法（本明細書においては、「製造方法（２’）」と称することがある）により、製造できる。

化合物（II^{B}）は、n_{01}が１である場合の化合物（ＩＩ）である。

[0301]

[化45]



（ＩＩｂ） （ＩＩ^{B}）

（一般式（ＩＩ^{B}）、（ＩＩｂ）又は（Ｉｄ）中、Ｘ^{01}、Ｘ^{02}、Ｘ^{03}及びＸ^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ^{01}及びＸ^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

ｎ$_{02}$は、１～５の整数であり；

ＬＧ^{3}は脱離基であり；

Ｚ^{01b}、Ｚ^{02b}、Ｚ^{03b}及びＺ^{04b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Ｚ^{01b}及びＺ^{02b}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。）

[0302] ［不飽和炭化水素基導入工程（２’）］

前記不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、化合物（ＩＩｂ）と、化合物（Ｉｄ）と、を反応させる。

一般式（ＩＩｂ）中、n_{02}は、一般式（ＩＩ）中のn_{02}と同じである。

[0303] 一般式（ＩＩｂ）中、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基である。

Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}における前記アルキル基及び不飽和炭化水素基は、X^{01}～X^{04}における前記アルキル基及び不飽和炭化水素基と同じである。

例えば、Z^{01b}及びZ^{02b}が前記アルキル基である場合、これら２個のアルキル基は、これら２個のアルキル基が結合している窒素原子とともに、相互に結合して、環を形成していてもよい。前記環は、先に説明した、X^{01}及びX^{02}がアルキル基である場合に、これら２個のアルキル基が相互に結合して形成していてもよい環と同じである。

[0304] Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}における前記保護基は、一般式（Ｉａ）中のZ^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}における前記保護基と同様である。

[0305] 一般式（ＩＩｂ）中、LG^{3}は脱離基であり、一般式（Ｉｂ）中のLG^{2}（脱離基）と同様である。

[0306] 化合物（Ｉｄ）は、先に説明した化合物（Ｉ）の製造方法である製造方法（２）で用いる化合物（Ｉｄ）と同じである。

[0307] 一般式（II^{B}）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}は、一般式（ＩＩ）中のX^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}と同じである。

ただし、化合物（II^{B}）は、X^{05}を有することが特定されている。

このように、n_{01}が１に限定されている点を除けば、化合物（II^{B}）は化合物（ＩＩ）と同じである。

[0308] 化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応は、先に説明した製造方法（

２）における、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応と、同様の形式で進行する。

例えば、化合物（ＩＩｂ）がLG^3を有していることにより、不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、このLG^3が前記X^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、不飽和炭化水素基導入工程（２’）の条件に依存する。

[0309] 化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応は、化合物（Ｉｂ）に代えて化合物（ＩＩｂ）を用いる点を除けば、先に説明した製造方法（２）における、化合物（Ｉｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応と、同様の方法で行うことができる。

例えば、化合物（Ｉｄ）の使用量（モル）は、化合物（ＩＩｂ）の使用量（モル）に対して、１．０～２．０倍モル量であってもよい。

また、化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応は、パラジウム触媒と、銅触媒と、塩基と、を用いて行ってもよい（Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ－Ｈａｇｉｈａｒａクロスカップリング反応）。その場合、パラジウム触媒の使用量（モル）は、化合物（ＩＩｂ）の使用量（モル）に対して、０．０５～０．２０倍モル量であってもよく、銅触媒の使用量（モル）は、化合物（ＩＩｂ）の使用量（モル）に対して、０．０５～０．４０倍モル量であってもよく、塩基の使用量（モル）は、化合物（ＩＩｂ）の使用量（モル）に対して、過剰量であってもよく、例えば、１～１００倍モル量であってもよいし、溶媒を兼ねて塩基を用いてもよい。

また、化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応時には、溶媒を用いてもよく、その場合、溶媒の使用量（質量部）は、溶媒以外のすべての成分の合計使用量（質量部）に対して、１～２０質量倍であってもよい。

また、化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応時において、反応温度

は、例えば、１０～８０℃であってもよく、反応時間は、例えば、１０～４８時間であってもよい。

また、不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出すことができ、取り出した生成物は、さらに必要に応じて、精製してもよい。不飽和炭化水素基導入工程（２’）後に、後述する脱保護工程（２’）等、他の工程を引き続き行う場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２’）での反応終了後に、必要に応じて後処理を行った後、生成物を取り出すことなく、引き続き前記他の工程を行ってもよい。

[0310] 不飽和炭化水素基導入工程（２’）において、化合物（ＩＩｂ）と化合物（Ｉｄ）との反応による生成物は、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、１種又は２種以上が保護基である場合には、この保護基で該当箇所の官能基が保護された状態の化合物（II^{B}）である。一方、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}がいずれも保護基でない場合には、前記生成物は、目的物の化合物（II^{B}）である。

[0311] ［脱保護工程（２’）］

不飽和炭化水素基導入工程（２’）での生成物が、保護基を有する化合物（II^{B}）である場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２’）の後で、さらに、前記保護基を除去する工程（すなわち、脱保護工程（２’））を行う。脱保護工程（２’）を行うことにより、目的物である化合物（II^{B}）が得られる。

[0312] 脱保護工程（２’）は、脱保護の対象物として、保護基を有する化合物（I^{B}）に代えて、保護基を有する化合物（II^{B}）を用いる点を除けば、先に説明した製造方法（２）における、脱保護工程（２）と、同様の方法で行うことができる。

例えば、脱保護の条件は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよい。

また、脱保護工程（２’）においては、反応終了後、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、生成物を取り出すことができ、取り出した生

成物は、さらに必要に応じて、精製してもよい。

[0313] 脱保護工程（２’）においても、不飽和炭化水素基導入工程（２’）の場合と同様に、生成物として、塩を形成していないものと、塩を形成しているものと、のいずれもが得られる可能性がある。これらのいずれが得られるかは、脱保護工程（２’）の条件に依存する。

[0314] 不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、例えば、化合物（ＩＩｂ）中の、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、炭素数１～９のアルキル基であるものは、通常、そのままで反応することはない。その結果、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、該当するものが炭素数１～９のアルキル基である場合の、化合物（II^{B}）又はその塩が生成する。

また、不飽和炭化水素基導入工程（２’）においては、化合物（ＩＩｂ）中の、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、保護基であるものは、通常、そのままで反応することはない。そこで、脱保護工程（２’）を行うことにより、前記保護基が水素原子で置換された構造の化合物又はその塩が生成する。これらの生成物は、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、該当するものが水素原子である場合の、化合物（II^{B}）又はその塩である。

[0315] ［造塩工程（２’）］

不飽和炭化水素基導入工程（２’）を行い、必要に応じて、脱保護工程（２’）を行うことで、最終的に、塩を形成していない化合物（II^{B}）が得られた場合には、不飽和炭化水素基導入工程（２’）又は脱保護工程（２’）の後で、さらに、得られた化合物（II^{B}）をその塩とする工程（本明細書においては、「造塩工程（２’）」と称することがある）を行うことにより、化合物（II^{B}）の塩を製造できる。

[0316] 前記造塩工程（２’）は、例えば、塩を形成していない化合物（II^{A}）に代えて、塩を形成していない化合物（II^{B}）を用いる点以外は、上述の造塩工程（１’）の場合と同じ方法で行うことができる。

[0317] 製造方法（２’）の前記造塩工程（２’）においては、反応終了後、不飽和炭化水素基導入工程（２’）の場合と同様に、生成物に対して、後処理、

取り出し、精製等の操作を行うことができる。

[0318] ［任意の工程（２’）］

製造方法（２’）においては、不飽和炭化水素基導入工程（２’）と、脱保護工程（２’）と、造塩工程（２’）と、のいずれにも該当しない、任意の工程（２’）を、１種又は２種以上行ってもよい。

[0319] 前記任意の工程（２’）は、目的に応じて適宜選択でき、特に限定されない。

例えば、不飽和炭化水素基導入工程（２’）で用いる化合物（ＩＩｂ）として、市販品が存在しない場合には、市販品の原料を用い、公知の方法を単独で、又は２種以上組み合わせて行うことにより、化合物（ＩＩｂ）を製造すればよい。

[0320] Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のいずれかが、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基である場合の化合物（ＩＩｂ）は、例えば、上述の製造方法（１’）を利用することにより、製造できる。すなわち、化合物（ＩＩａ）において、X^{05}をLG^{3}とし、かつ、n_{01}を１とした化合物を、化合物（ＩＩａ）に代えて用いる点以外は、上述の製造方法（１’）と同じ方法によって、Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のいずれかが前記不飽和炭化水素基である場合の化合物（ＩＩｂ）を製造できる。ただし、これは、このような化合物（ＩＩｂ）の製造方法の一例である。

[0321] ＜＜化合物（ＩＩ）の塩の製造方法＞＞

ここまでは、化合物（ＩＩ）の塩の製造方法として、前記製造方法（１’）又は（２’）において、造塩工程（１’）又は（２’）を行うことなく、化合物（II^{A}）の塩又は化合物（II^{B}）の塩を製造する方法と、造塩工程（１’）又は（２’）を行うことにより、化合物（II^{A}）の塩又は化合物（II^{B}）の塩を製造する方法、について説明した。ただし、造塩工程（１’）又は（２’）での塩の形成方法は、製造方法（１’）又は（２’）によって製造された化合物（ＩＩ）への適用に限定されず、他の方法で製造された化

合物（ＩＩ）に対して、適用してもよい。

[0322] 化合物（ＩＩ）及びその塩の構造は、例えば、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、質量分析法（ＭＳ）、赤外分光法（ＩＲ）、紫外・可視分光法（ＵＶ－ＶＩＳ吸収スペクトル）、元素分析法等の公知の手法によって、確認できる。

[0323] ＜＜神経機能調節物質＞＞

本発明の一実施形態に係る神経機能調節物質は、炭素原子間の三重結合（Ｃ≡Ｃ）を有する基を含む。

炭素原子間の三重結合を有する基は、生体がシグナルを発生さない波数領域に、特異的なラマン散乱を生じることが知られており、ラマン顕微鏡を用い、ラマン散乱分光法によって検出できる。すなわち、本実施形態の神経機能調節物質は、炭素原子間の三重結合を有する基を含んでいるため、ラマン散乱分光法によって検出可能である。

[0324] 一方、末端部に炭素原子間の三重結合（Ｃ≡Ｃ）を有する化合物と、アジド基（－Ｎ＝N^+＝N^-）を有する化合物と、を反応させると、これら三重結合とアジド基との、［３＋２］双極子付加環化反応により、高選択的に高反応率で、安定性の高い１，２，３－トリアゾール環を形成する。この反応はクリックケミストリー（Ｃｌｉｃｋ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）を実現する手法の１種であり、クリック反応（Ｃｌｉｃｋ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ）ともいわれる。

本実施形態の神経機能調節物質のうち、末端部に炭素原子間の三重結合を有するものは、アジド基を有する化合物と、クリック反応させることが可能である。したがって、アジド基を有する化合物として色素（例えば蛍光ラベル）を用いることにより、前記神経機能調節物質を発光可能にラベル化できる。クリック反応は、高選択的かつ高反応率であるため、前記神経機能調節物質は、アジド基を有する色素として、多種類のものと反応可能であって、多様なラベル化が可能である。

[0325] クリック反応させる前記色素は、アジド基を有するものであれば、特に限

定されない。市販品ではない前記色素は、例えば、アジド基を有しない市販品の公知の色素を、公知の方法でアジド化することで、製造できる。アジド化は、例えば、アジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等のアジド化剤を用いる公知の方法で、行うことができる。

[0326] このように、本実施形態の神経機能調節物質は、ラマン散乱分光法による検出と、クリック反応を利用してラベル化した後の蛍光発光（上述の電磁波放出の一種である）による検出と、の２とおりの検出が可能であって、種々の検出法を適用できる。

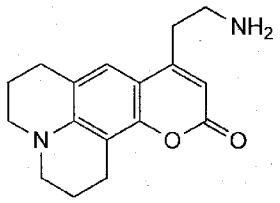
[0327] なお、ここでは、アジド基を有する化合物として色素を挙げたが、目的に応じて、色素以外のアジド基を有する化合物を用いても、クリック反応を行うことが可能である。

[0328] 本実施形態の神経機能調節物質は、神経機能の調節に関わる生理活性を有する。したがって、本実施形態の神経機能調節物質は、神経細胞中へ取り込まれ、取り込まれた後は、そのままラマン散乱分光法によって検出可能であるし、又は、クリック反応を利用してラベル化した後の蛍光発光によっても検出可能であって、神経細胞への取り込みの状態を、簡便かつ実用的に評価できる。

[0329] 神経細胞中に取り込まれる色素としては、ドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、この細胞中で検出可能な、下記式で表される蛍光緑色色素ＦＦＮ５１１が知られている（特許文献１参照）。この色素の分子量は、他の蛍光色素の分子量と比べると比較的小さいものの、ドーパミンの分子量の約２倍程度であって、標的分子の分子量と比べるとまだ大きい。また、この色素は、生理活性を有しないと考えられ、さらに、必ずしも一般的ではない短波長の光を吸収して、幅広い波長帯の光を放出するため、他の色素との併用が困難であり、代替の色素が存在しないなど、好ましくない特性を多く有している。

これに対して、本実施形態の神経機能調節物質は、上述のとおり、生理活性を有し、種々の手段で検出できるため、極めて有用性が高い。

[0330] [化46]



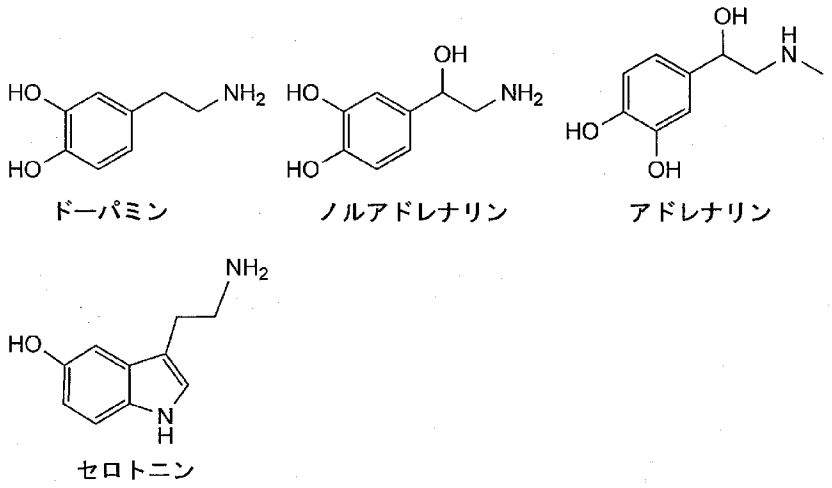
ＦＦＮ５１１

[0331] 本実施形態の神経機能調節物質は、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン若しくはセロトニン中の、１個又は２個以上の水素原子が、前記炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造を有する化合物又はその塩（本明細書においては、これらを包括して「アナログ物質」と称することがある）であることが好ましい。ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン及びセロトニンは、脳内で作用する天然由来の神経機能調節物質として重要であり、しかも、神経細胞への取り込み以降の動態について、詳細は不明であって、精神疾患をはじめとする各種疾病の発症への関わり方も不明である。したがって、これらのアナログである、上述の化合物又はその塩は、これら不明点を解消するための手段を提供するものであって、極めて有用性が高い。

本実施形態の前記アナログ物質には、先に説明した化合物（Ｉ）又はその塩に包含されるもの、及び、先に説明した化合物（ＩＩ）又はその塩に包含されるもの、がある。

[0332]

[化47]



[0333] 本実施形態の前記アナログ物質において、炭素原子間の三重結合を有する基で置換される水素原子の位置は、特に限定されない。

本実施形態の前記アナログ物質において、炭素原子間の三重結合を有する基で置換される水素原子の数は、特に限定されないが、１～６個であることが好ましく、例えば、１～５個、１～４個、１～３個、１又は２個、及び１個、のいずれであってもよい。

[0334] 本実施形態の前記アナログ物質のうち、ドーパミンのアナログ物質としては、例えば、ドーパミンにおいて、末端のアミノ基中の１個若しくは２個の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；１個又は２個のヒドロキシ基中の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；ベンゼン環骨格を構成している炭素原子のうち、２－アミノエチル基が結合している炭素原子と、そのパラ位の炭素原子と、の間に位置している、互いに隣接する２個の炭素原子のいずれか一方又は両方に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；これら３群中のいずれかの化合物又はその塩において、前記アミノ基又はヒドロキシ基のうち、炭素原子間の三重結合を有する基で置換されていない水素原子が、アルキル基（好ましくは炭素数１～９のアルキ

ル基）で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩等が挙げられる。

[0335] 本実施形態の前記アナログ物質のうち、ノルアドレナリンのアナログ物質としては、例えば、末端のアミノ基中の１個若しくは２個の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；１個、２個又は３個のヒドロキシ基中の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；ベンゼン環骨格を構成している炭素原子のうち、２－アミノ－１－ヒドロキシエチル基が結合している炭素原子と、そのパラ位の炭素原子と、の間に位置している、互いに隣接する２個の炭素原子のいずれか一方又は両方に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；これら３群中のいずれかの化合物又はその塩において、前記アミノ基又はヒドロキシ基のうち、炭素原子間の三重結合を有する基で置換されていない水素原子が、アルキル基（好ましくは炭素数１～９のアルキル基）で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩等が挙げられる。

[0336] 本実施形態の前記アナログ物質のうち、アドレナリンのアナログ物質としては、例えば、末端のメチルアミノ基中の１個の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；１個、２個又は３個のヒドロキシ基中の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；ベンゼン環骨格を構成している炭素原子のうち、（１－ヒドロキシ－２－メチルアミノ）エチル基が結合している炭素原子と、そのパラ位の炭素原子と、の間に位置している、互いに隣接する２個の炭素原子のいずれか一方又は両方に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩；これら３群中のいずれかの化合物又はその塩にお

いて、メチルアミノ基又は前記ヒドロキシ基のうち、炭素原子間の三重結合を有する基で置換されていない水素原子が、アルキル基（好ましくは炭素数１～９のアルキル基）で置換された構造（このときの置換数及び置換位置は特に限定されない）の化合物又はその塩等が挙げられる。

[0337] 本実施形態の前記アナログ物質のうち、セロトニンのアナログ物質としては、例えば、末端のアミノ基中の１個若しくは２個の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；ヒドロキシ基中の水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；含窒素環を構成している窒素原子に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；ベンゼン環骨格を構成している炭素原子のうち、ヒドロキシ基が結合している炭素原子に対して、オルト位の２個の炭素原子のいずれか一方又は両方に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩；ベンゼン環骨格を構成している炭素原子のうち、ヒドロキシ基が結合している炭素原子に対して、メタ位の炭素原子に結合している水素原子が、炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造の化合物又はその塩等が挙げられる。

[0338] 本実施形態の神経機能調節物質としては、例えば、上述の化合物（ＩＩ）又はその塩からなるもの、及び、上述の化合物（ＩＩＩ）又はその塩からなるもの、が挙げられる。化合物（ＩＩ）又はその塩、及び、化合物（ＩＩＩ）又はその塩は、天然由来の神経機能調節物質と同様に、神経細胞に認識されるために必要とされる分子構造を、高度に保持しているため、神経機能調節物質として機能すると推測される。

[0339] ＜＜神経機能調節物質の評価方法＞＞

本発明の一実施形態に係る神経機能調節物質の評価方法は、前記神経機能調節物質の、神経細胞中への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価する方法である。

上述の本実施形態の神経機能調節物質は、先の説明のとおり、生理活性を

有しており、神経細胞と共存させておくことで、神経細胞中に取り込まれる。そして、神経細胞中の前記神経機能調節物質は、先の説明のとおり、例えば、ラマン散乱分光法か、又は、クリック反応を利用してラベル化した後の蛍光発光によって、検出できる。

したがって、前記神経機能調節物質を評価するときには、前記神経機能調節物質を神経細胞と共存させておき、次いで、神経細胞中に取り込まれた前記神経機能調節物質を検出すればよい。

[0340] 本実施形態において、神経機能調節物質の神経細胞中への取り込みの状態を評価する、とは、例えば、神経細胞中での神経機能調節物質の取り込み場所（換言すると分布）、前記取り込み場所における神経機能調節物質の量、これら取り込み場所又は量の経時変化等、を特定することを意味する。

本実施形態によって、神経機能調節物質の神経細胞中への取り込みの状態を評価することにより、神経細胞中での神経機能調節物質の役割（換言すると生理活性）と、その程度を評価できる場合がある。例えば、神経細胞は、その領域によって、特有の作用を示すことがある。そこで、神経細胞中に取り込ませた神経機能調節物質の神経細胞中における検出箇所（換言すると取り込み場所）を特定することにより、この神経機能調節物質の神経細胞中における役割を特定できる場合がある。また、前記取り込み場所における神経機能調節物質の量を特定することにより、神経細胞中での神経機能調節物質の生理活性の強さを特定できる場合がある。

ただし、これらは、評価の一態様であり、評価はこれらに限定されない。

[0341] 本実施形態において、神経機能調節物質の神経細胞中への取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価する、とは、例えば、神経細胞中又は神経細胞外における、この神経機能調節物質以外の他の物質の濃度変化等を特定することを意味する。

本実施形態によって、前記細胞応答の状態を評価することにより、神経細胞中での神経機能調節物質の役割（換言すると生理活性）を評価できる場合がある。例えば、ドーパミンやノルアドレナリン等のある種の神経機能調節

物質は、神経細胞の表面に存在する特定種の受容体に結合し、この神経細胞を活性化することで、種々の細胞応答を引き起こす。このような細胞応答の１種で比較的よく知られているものとしては、サイクリックＡＭＰ（ｃＡＭＰ）等のセカンドメッセンジャーの濃度の増減を伴う細胞内情報伝達がある。そこで、例えば、神経機能調節物質を神経細胞中に取り込ませた後、これによって引き起こされる、他の物質の濃度変化を特定することにより、この神経機能調節物質の神経細胞中における役割を特定できる場合がある。

ただし、これは、評価の一態様であり、評価はこれらに限定されない。

[0342] 本実施形態によれば、神経機能調節物質の、神経細胞中への取り込みの状態を評価可能であるため、神経機能調節物質の、神経細胞中からの放出の有無も同時に評価可能である。また、神経機能調節物質の取り込みの状態や、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価することで、取り込み後の脳組織内における神経機能調節物質の動態を評価できる。

[0343] 本実施形態の評価方法によれば、このような神経機能調節物質の神経細胞への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を、実用的に評価できるため、この評価方法は、例えば、精神疾患の治療薬の開発への利用に好適であり、精神医学及び薬学の分野で有用である。

[0344] 本実施形態の評価方法で一度に用いる神経機能調節物質は、１種のみであってもよいし、２種以上であってもよく、２種以上である場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

例えば、検出方法が異なる２種以上の神経機能調節物質を併用し、これら２種以上の神経機能調節物質を同時に検出することにより、これら神経機能調節物質の神経細胞中での役割を、効率的に特定できる場合がある。

[0345] 検出方法が異なる２種以上の神経機能調節物質を同時に検出する方法としては、例えば、これら神経機能調節物質のうち、１種又は２種以上をラマン散乱分光法によって検出し、他の１種又は２種以上を、色素とのクリック反応を利用してラベル化した後の蛍光発光によって検出する方法；２種以上のこれら神経機能調節物質を、検出波長が互いに異なる色素とのクリック反応

を利用して、それぞれラベル化した後に、波長が異なる蛍光の発光によって検出する方法等が挙げられる。

実施例

[0346] 以下、具体的実施例により、本発明についてより詳細に説明する。ただし、本発明は以下に示す実施例に何ら限定されるものではない。

[0347] なお、以下の実施例で記載している各略号は、それぞれ以下の意味である。

Ｍｅ：メチル基

Ｅｔ：エチル基

ｉＰｒ：イソプロピル基（別名：１－メチルエチル基）

Ａｃ：アセチル基

Ｔｓ：ｐ－トルエンスルホニル基

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＦＡ：２，２，２－トリフルオロ酢酸

ＤＭＡＰ：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

[0348] ＜＜化合物（Ｉ）の製造＞＞

［実施例１］

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－１－１０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－１０１」と略記することがある）、下記式（Ｉ）－１－１０２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－１０２」と略記することがある）、及び下記式（Ｉ）－１－１０３で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－１０３」と略記することがある）を製造した。

[0349] ＜化合物（Ｉ）－１－１０１の製造＞

（Ｎ－トリフルオロアセチルドーパミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中で、ドーパミン塩酸塩（２．２０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）、及びメタノール（１２ｍＬ）を混合し、窒素ガスを３０分流通させることで、得られた混合物を脱気した。

次いで、この脱気済みの混合物に、トリフルオロ酢酸エチル（２．０ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加し、室温下で３０時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に１Ｎ塩酸を加えて、反応を停止させた。そして、酢酸エチルで抽出を行い、集められた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、白色個体として、Ｎ－トリフルオロアセチルドーパミンを得た。

[0350] （Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンの製造）

容量３００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチルドーパミンの全量を精製することなく添加し、さらに、２，２－ジメトキシプロパン（５．６９　ｍＬ、４６．４ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸・一水和物（０．２３ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、及びベンゼン（１２０ｍＬ）を添加した。

次いで、この状態の丸底フラスコを、モレキュラーシーブ４Ａを充填した滴下漏斗と接続し、さらに、水分を十分に除去したコンデンサーと接続した。

次いで、この状態で、丸底フラスコ中の混合物を１０５℃で３９時間撹拌し、室温下で溶媒を減圧留去した。

次いで、得られた粗生成物を塩化メチレン中で溶解させ、得られた溶液を用いて、シリカゲルを充填した管（長さ３ｃｍ）の内部を通過させた。

次いで、溶媒を除去し、析出した黄色味がかった固体をろ別して、ヘキサンで洗浄し、乾燥させることで、目的物として、Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンを得た（収量２．５０ｇ（８．６

４ｍｍｏｌ）、２工程合計収率７５％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．５６であった。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンのＮＭＲデータを以下に示す。

[0351] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.67 (s, 6 H), 2.77-2.80 (m, 2 H), 3.54-3.59 (m, 2 H), 6.35 (br, 1 H), 6.58-6.59 (m, 2 H), 6.67-6.69 (m, 1 H).

[0352] （Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンの製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、水素化ナトリウム（濃度６０質量％、５５ｍｇ（水素化ナトリウムとして３３ｍｇ）、１．３８ｍｍｏｌ）を加えた。この水素化ナトリウムは、ヘキサン（１０ｍＬ）で３回洗浄したものである。そして、残留しているヘキサンを減圧留去し、ＤＭＦ（５ｍＬ）を加えて,得られた懸濁液を０℃で撹拌した。

次いで、ここに、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン（２８９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を０℃で４時間撹拌した。

次いで、ここにプロパルギルブロミド（８８μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温下で１４時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液を０℃に冷却し、これに水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で抽出を行い、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

次いで、溶媒を減圧留去し、得られた混合物を用いて、シリカゲルを充填した管の内部を通過させ、酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒で溶出させ、粗生成物を得た。

次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用

い、酢酸エチルの濃度を１０体積％から２０体積％まで増大させて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、薄黄色油状物として、目的物であるＮ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンを得た（収量３００ｍｇ（０．９１７ｍｍｏｌ）、収率９２％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．６７であった。

得られたＮ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0353] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.67 (s, 6 H), 2.35-2.37 (m, 1 H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.68-3.73 (m, 2 H), 4.04 and 4.28 (rotameric d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.60-6.68 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mixture of two rotamers) δ25.70 and 25.73 (two methyl carbons of the isopropylidene moiety were overlapping), 32.6 and 34.8, 36.0 and 37.8 (q for δ37.8 peak, J = 3.7 Hz), 48.8 and 49.2 (q for δ48.8 peak, J = 2.8 Hz), 73.4 and 73.6, 76.7 and 76.8, 108.2 and 108.3, 108.7 and 108.8, 116.1 and 116.3 (q, J = 292 Hz), 117.9 and 118.0, 120.98 and 121.00, 129.9 and 130.8, 146.2 and 146.4, 147.6 and 147.7, 156.2 and 156.6 (q, J = 37.0 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_3$ $[M + H]^+$: 328.1155, found: 328.1168.

[0354] （化合物（Ｉ）－１－１０１の製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中で、Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン（３５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（７ｍＬ）を混合した。

次いで、得られた混合液に、水酸化リチウム水溶液（濃度１Ｍ、２．１ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温下で１５時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液を０℃に冷却し、ここに１Ｎ塩酸を加えて、反応を停止させた。さらに塩化メチレンを加えて、得られた混合物に対して、水で抽出を行い、水層を塩化メチレンで洗浄した。さらに、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、水層を塩基性とし、この水層に対して、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することにより、薄黄色油状物として、Ｎ－プロパルギル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン（すなわち、化合物（Ｉ）－１－１０１）を得た（収量２２０ｍｇ（０．９５１ｍｍｏｌ）、収率８９％）。

得られた化合物（Ｉ）－１－１０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0355] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.67 (s, 6 H), 2.21 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.44 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.60-6.66 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ25.9 (two methyl carbons of the isopropylidene moiety were overlapping), 35.8, 38.1, 50.0, 71.3, 82.1, 108.0, 108.8, 117.7, 120.9, 132.8, 145.8, 147.5.

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{18}NO_2$ $[M + H]^+$: 232.1332, found: 232.1332.

[0356] ＜化合物（Ｉ）－１－１０２の製造＞

容量１０ｍＬのサンプルバイアルに、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０１（すなわち、Ｎ－プロパルギル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン）（２０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、及びジエチルエーテル（１ｍＬ）を添加し、得られた混合物を撹拌して、不要物が残存していない溶液を得た。

次いで、室温下でこの溶液に、塩化水素を１Ｍの濃度で含むジエチルエーテル溶液（１０滴）を添加したところ、直ちに白色の析出物が生じたので、この析出物をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることにより、白色固体として、Ｎ－プロパルギル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン塩酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－１－１０２）を得た（収量２２ｍｇ（

０．０８２２ｍｍｏｌ）、収率９６％）。

得られた化合物（Ｉ）－１－１０２のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0357] ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ1.66 (s, 6 H), 2.91-2.95 (m, 3 H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.88 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.75-6.80 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ25.3 (two methyl groups of isopropylidene moiety were overlapping), 32.1, 37.1, 48.5, 73.8, 78.5, 109.5, 109.8, 119.7, 122.4, 130.4, 146.5, 147.8.

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{18}NO_2$ $[M - Cl]^+$: 232.1332, found: 232.1334.

[0358] ＜化合物（Ｉ）－１－１０３の製造＞

容量３０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０１（すなわち、Ｎ－プロパルギル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン）（１００ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（５ｍＬ））を添加し、得られた混合物を、不要物が消失するまで室温下で撹拌した。

次いで、得られた溶液に、塩化水素を４Ｎの濃度で含むジオキサン溶液（０．５ｍＬ）を添加したところ、白色の析出物が生じたので、この析出物が完全に溶解するまでメタノールを添加し、さらに塩酸（濃度１２Ｎ、１ｍＬ）を添加して、室温下で１６時間撹拌した。ここで、反応液をＮＭＲで分析することにより、反応が完了していることを確認した。

次いで、得られた反応液から溶媒を減圧留去し、得られた油状の粗生成物を少量のメタノールに溶解させ、得られたメタノール溶液を、ジエチルエーテル中に滴下していくことにより、白色の析出物を生じさせた。そして、この析出物をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることにより、白色固体として、Ｎ－プロパルギルドーパミン塩酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－１－１０３）を得た（収量８０ｍｇ（０．４１６ｍｍｏｌ）、収率９６％）。

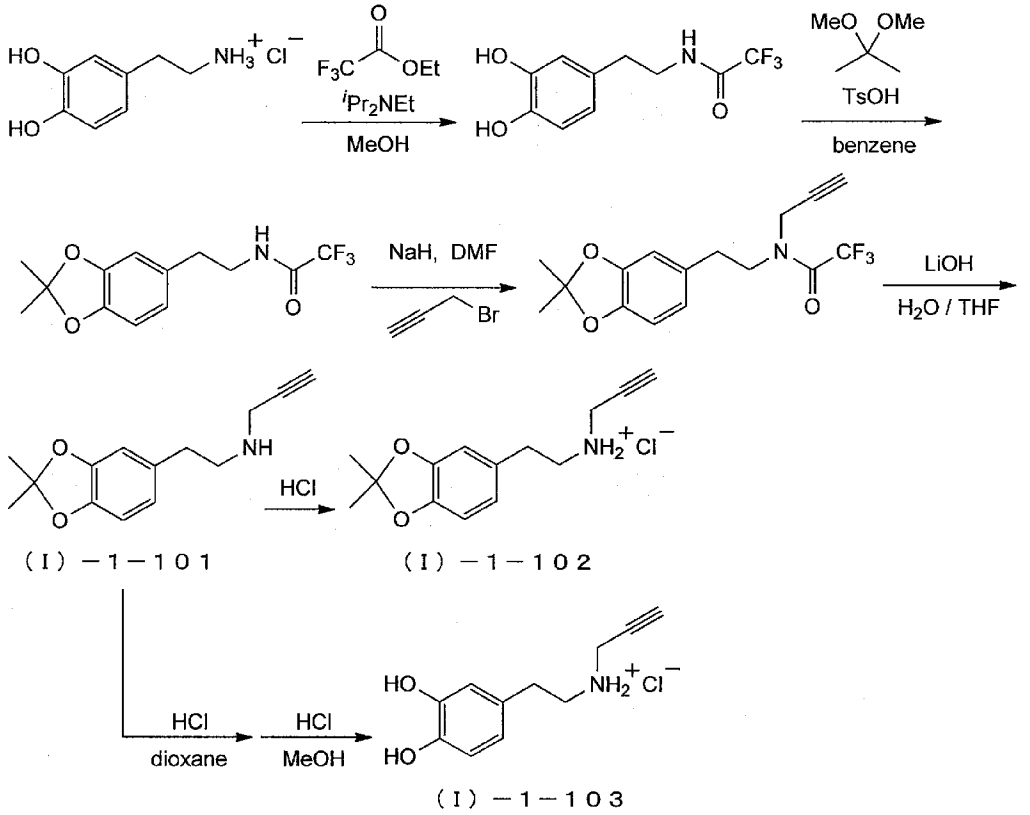
得られた化合物（Ｉ）－１－１０３のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0359] ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ31.5, 37.1, 48.5, 73.6, 78.7, 117.1, 117.2, 121.8, 129.4, 143.8, 144.9.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{14}NO_2$ [M - Cl]$^+$: 192.1019, found: 192.1025.

[0360] [化48]



[0361] [実施例２]

＜化合物（Ｉ）－２－３０１の製造＞

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－２－３０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２－３０１」と略記することがある）を製造した。

[0362] （ドーパミン臭化水素酸塩の製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中で、ホモベラトリルアミン（別名：２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチルアミン、９３１ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、及び塩化メチレン（５０ｍＬ）を混合し、得られた溶液を－７８℃まで冷却した。

次いで、三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液（濃度約１Ｍ、１１．３ｍＬ）を、上記の冷却した溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を室温下で３時間撹拌した。

次いで、得られた反応液にメタノールを加えて、反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。そして、析出した固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることで、ドーパミン臭化水素酸塩を得た（収量８３０ｍｇ（３．５５ｍｍｏｌ）、収率６９％）。

得られたドーパミン臭化水素酸塩のＮＭＲデータを以下に示す。

[0363] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 2 H),
6.58 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 6.69-6.74 (m, 2 H).

[0364] （Ｎ－Ｂｏｃ－ドーパミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中で、上記で得られたドーパミン臭化水素酸塩（４６８ ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（別名：Boc_2O、４６８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０ ｍＬ、５．７３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）を混合し、室温下で３時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を添加し、得られた混合液に対して、酢酸エチル（５０体積％）／ヘキサン（５０体積％）の混合溶媒（３０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を、水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。

次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、メタノールと塩化メチレンとの混合溶媒を用い、メタノールの濃度を５体積％から１０体積％まで増大させて、目的

物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、ｔｅｒｔ－ブチル（３，４－ジヒドロキシフェネチル）カルバメート（本明細書においては「Ｎ－Ｂｏｃ－ドーパミン」と略記することがある）を得た（収量３８０ｍｇ（１．２２ｍｍｏｌ）、収率６１％）。

メタノール（１０体積％）／塩化メチレン（９０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られたＮ－Ｂｏｃ－ドーパミンを薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．５７であった。

得られたＮ－Ｂｏｃ－ドーパミンのＮＭＲデータを以下に示す。

[0365] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.44 (s, 9 H), 2.65 (br, 2 H), 3.32 (br, 2 H), 6.57-6.80 (m, 3 H).

[0366] （ｔｅｒｔ－ブチル（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェネチル）カルバメートの製造）

容量３０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－Ｂｏｃ－ドーパミン（３００ｍｇ、１．０７ ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４４３ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）を添加し、ここにさらに、プロパルギルブロミド（０．１８ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）を添加して、得られた混合物を室温下で１２時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、酢酸エチル（５０体積％）／ヘキサン（５０体積％）の混合溶媒（２０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を、水（２０ｍＬ）で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。

次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチル（２５体積％）／ヘキサン（７５体積％）の混合溶媒を用いて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、目的物として、ｔｅｒｔ－ブチル（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェネチル）カルバメートを得た（収量３５０ｍｇ（１．０６ｍ

ｍｏｌ）、収率９９％）。

メタノール（３０体積％）／塩化メチレン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．３７であった。

得られた目的物のＮＭＲデータを以下に示す。

[0367] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.44 (s, 9 H), 2.53 (m, 2 H), 2.75 (br, 2 H), 3.37 (br, 2 H), 4.74 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 4 H), 6.79-6.81 (m, 1 H), 6.89 (br, 1 H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

[0368] （化合物（Ｉ）－２－３０１の製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたｔｅｒｔ－ブチル（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェネチル）カルバメート（２９６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）及び塩化メチレン（５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温下で１４時間撹拌して、反応させた。ここで、反応液をＮＭＲで分析することにより、Ｂｏｃ基を取り除く脱保護が完了していることを確認した。

次いで、得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、塩化メチレン（２０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、黄色油状の粗生成物を得た（収量９７ｍｇ）。

次いで、容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた粗生成物の全量と、ジエチルエーテル（１ｍＬ）と、塩化水素を１Ｍの濃度で含むジエチルエーテル溶液（１ｍＬ）と、を添加し、得られた混合物を室温下で４時間撹拌した。

次いで、フィルターを用いて固体をろ別し、この固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることで、Ｏ，Ｏ’－ジプロパルギルドーパミン塩酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－２－３０１）を得た（収量８７ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ）、収率３７％）。

得られた化合物（Ｉ）－２－３０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）

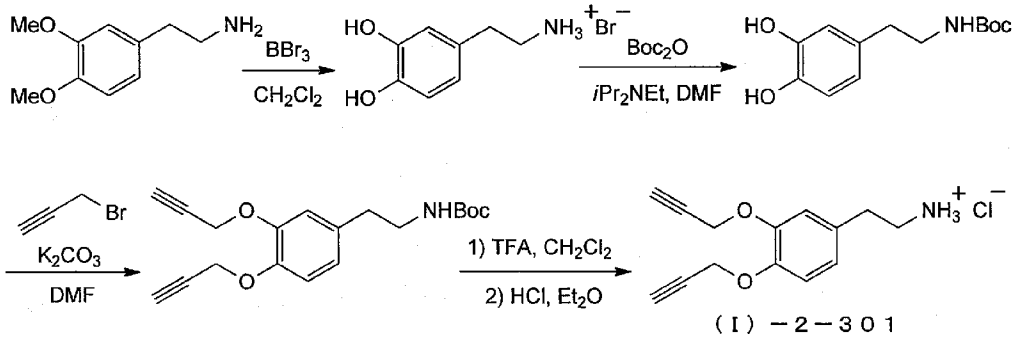
データを以下に示す。

[0369] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ2.92 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.96 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 2 H), 3.16 (dd, J = 6.8, 8.4 Hz, 2 H), 4.74 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 4.78 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.06-7.08 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ34.0, 42.0, 57.9 (two peaks overlapping), 77.0, 77.1, 79.71, 79.74, 117.0, 117.1, 123.3, 131.8, 148.3, 149.3.

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{16}NO_2$ $[M - Cl]^+$: 230.1176, found: 230.1173.

[0370] [化49]



[0371] ［実施例３］

＜化合物（Ｉ）－２－３０２の製造＞

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－２－３０２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－２－３０２」と略記することがある）を製造した。

[0372] （（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）エチルカルバメートの製造）

容量３０ｍＬの丸底フラスコ中で、ＤＬ－ノルエピネフリン塩酸塩（１０３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（別名：Boc_2O、２４０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１ｍＬ、５．７６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）を混合し、室温下で１８時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、酢酸エチル（５０体積%）／ヘキサン（５０体積%）の混合溶媒（２０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。

次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用い、酢酸エチルの濃度を２５体積%から５０体積%まで増大させて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、目的物として、（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）エチルカルバメートを得た（収量７４ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）、収率４０%）。

メタノール（１０体積%）／塩化メチレン（９０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．５８であった。また、酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．０７であった。

得られた（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）エチルカルバメートのＮＭＲデータを以下に示す。

[0373] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29 (s, 2 H), 2.61-2.69 (m, 2 H), 2.76-2.80 (m, 2 H), 3.495 (s, 2 H), 3.500 (s, 2 H), 5.63 (br, 2 H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 2 H).

[0374] （（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメートの製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－

ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）エチルカルバメート（７４ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）を添加し、ここにさらに、プロパルギルブロミド（４０μＬ、６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加して、得られた懸濁液を室温下で３時間撹拌して、反応させた。ここで、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）により分析で、原料の消失を確認した。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、酢酸エチル（５０体積%）／ヘキサン（５０体積%）の混合溶媒で抽出を行い、集められた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。

次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用い、酢酸エチルの濃度を２５体積%から５０体積%まで増大させて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、目的物として、（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメートを得た（収量７７ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）、収率９５%）。

酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．１３であった。

得られた（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメートのＮＭＲデータを以下に示す。

[0375] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.44 (d, J = 2.0 Hz, 9 H), 1.55 (d, J = 1.2 Hz, 9 H), 2.52 (q, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.14-3.22 (m, 1 H), 3.39-3.47

(m, 2 H), 3.58 (br, 1 H), 4.71 (dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 2 H), 4.70-4.78 (br, 1 H), 5.03 (br, 1 H), 6.93-7.18 (m, 3 H).

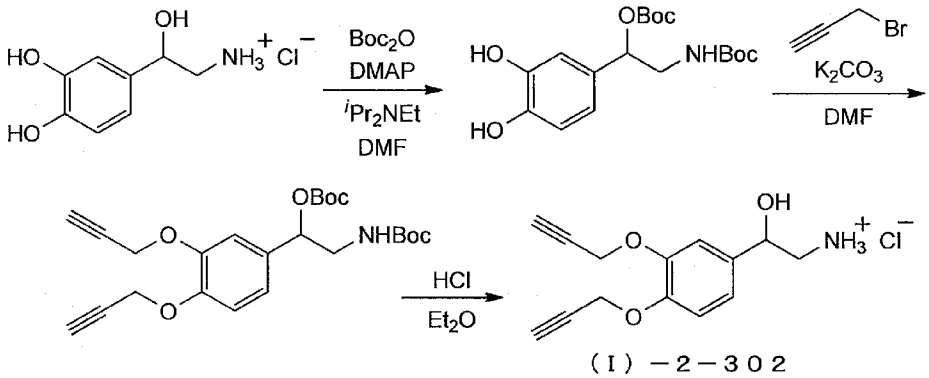
[0376] （化合物（Ｉ）－２－３０２の製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメート（７７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びジエチルエーテル（０．５ｍＬ）を添加し、得られた溶液にさらに、塩化水素を１Ｍの濃度で含むジエチルエーテル溶液（２ｍＬ）を添加して、得られた混合物を室温下で４８時間撹拌して、反応させた。ここで、チューインガム状の固体が析出したので、これをろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることで、（ＲＳ）－１－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（２－プロピニルオキシ）ベンゼン塩酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－２－３０２）を得た（収量１０ｍｇ（０．０３５ｍｍｏｌ）、収率１９％）。

得られた化合物（Ｉ）－２－３０２のＮＭＲデータを以下に示す。

[0377] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ2.93-2.97 (m, 2 H), 2.99-3.11 (m, 2 H), 4.79 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 4 H), 4.87 (s, 1 H), 6.82-6.93 (m, 3 H).

[0378] [化50]



（Ｉ）－２－３０２

[0379] ［実施例４］

＜化合物（Ｉ）－２－３０３の製造＞

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－２－３０３で表される化合物（本明細

書においては、「化合物（Ｉ）－２－３０３」と略記することがある）を製造した。

[0380] 実施例３の場合と同じ方法で、（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメートを製造した。

[0381] 容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた（ＲＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－２－（３，４－ジ－２－プロピニルオキシフェニル）エチルカルバメート（６１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及び塩化メチレン（５ｍＬ）を添加し、得られた溶液にさらにＴＦＡ（０．１ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加して、得られた混合物を室温下で２０時間撹拌して、反応させた。ここで、反応液をＮＭＲで分析したところ、当初の量に対して２０モル％のＢｏｃ基が取り除かれずに、原料中に残存していることを確認した。そこで、さらにＴＦＡ（０．１ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を反応液に添加し、室温下で１９時間撹拌して、反応させた。ここで、反応液をＮＭＲで分析することにより、Ｂｏｃ基を取り除く脱保護が完了していることを確認した。

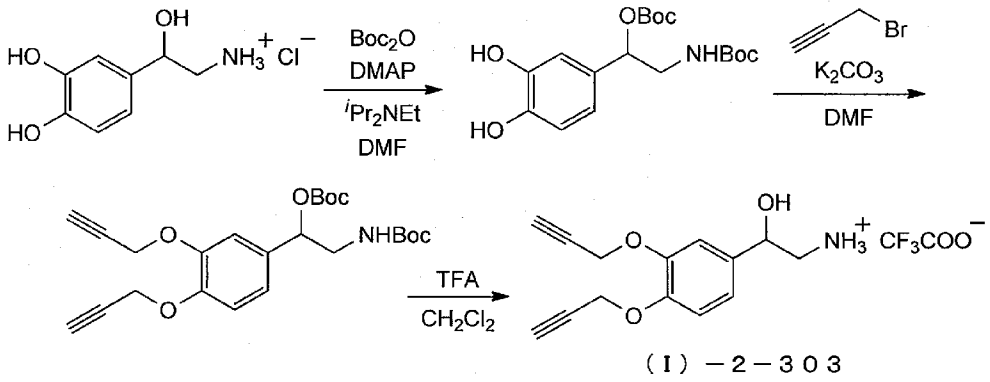
次いで、溶媒を減圧留去したところ、チューインガム状の固体が析出したので、これをろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることで、（ＲＳ）－１－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（２－プロピニルオキシ）ベンゼントリフルオロ酢酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－２－３０３）を得た（収量２０ｍｇ（０．０５６ｍｍｏｌ）、収率３７％）。

得られた化合物（Ｉ）－２－３０３のＮＭＲデータを以下に示す。

[0382] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.86 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.88 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 4.79 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 4 H), 4.87 (s, 1 H), 6.73-6.78 (m, 2 H), 6.81-6.84 (m, 1 H).

[0383]

[化51]



（Ｉ）－２－３０３

[0384] ［実施例５］

＜化合物（Ｉ）－１－２０１の製造＞

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－１－２０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－２０１」と略記することがある）を製造した。

[0385] 実施例２の場合と同じ方法で、ドーパミン臭化水素酸塩を製造した。

[0386] 容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたドーパミン臭化水素酸塩（９３６ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（２０ｍＬ）を添加し、得られた懸濁液を室温下で撹拌した。

次いで、ここにプロパルギルブロミド（０．６４ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温下で１時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液を濃縮し、ここに酢酸エチル及び水を添加した。そして、反応で得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、集められた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。

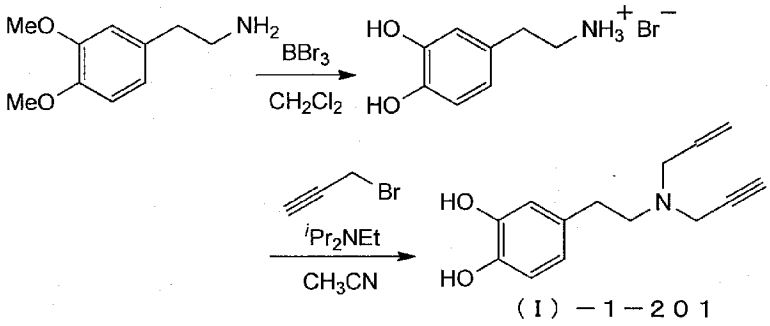
次いで、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した。このとき、移動相としては、メタノール（１０体積％）／塩化メチレン（９０体積％）の混合溶媒を用いて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を減圧留去した。

以上により、Ｎ，Ｎ－ジプロパルギルドーパミン（すなわち、化合物（Ｉ）－１－２０１）を得た（収量２０ｍｇ（０．０８７ｍｍｏｌ）、収率２％）。

得られた化合物（Ｉ）－１－２０１のＮＭＲデータを以下に示す。

[0387] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ2.29 (s, 2 H), 2.61-2.69 (m, 2 H), 2.76-2.80 (m, 2 H), 3.495 (s, 2 H), 3.500 (s, 2 H), 5.63 (br, 2 H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 2 H).

[0388] [化52]



（Ｉ）－１－２０１

[0389] ＜＜神経機能調節物質の評価＞＞

上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０２、化合物（Ｉ）－１－１０３を用いて、化合物の神経細胞内への取り込みの有無を評価する、以下に示す試験を行った。なお、本実施例に限らず、以降に示す各化合物の評価時においては、便宜上、各化合物をこの評価に供した当初の状態で特定しており、評価中の各化合物が、この当初の状態のままであるか否かは、定かではない。例えば、各評価に関する記載は、評価に供した当初の状態が塩であった化合物が、必ずしも、評価中も塩であることを意味する訳ではなく、同様に、評価に供した当初の状態が塩ではなかった化合物が、必ずしも、評価中も塩ではないことを意味する訳ではない。

[0390] ［実施例６］

上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０２を人工脳脊髄液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０２の溶液を調製した。ここで、人工脳脊髄液とは、１２６ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含有し、かつ２６

ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）を含有し、かつ１ｍｍｏｌ／Ｌの濃度でリン酸二水素ナトリウム（NaH_2PO_4）を含有し、かつ１０ｍｍｏｌ／Ｌの濃度でデキストロースを含有し、かつ３ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化カリウム（ＫＣｌ）を含有し、かつ１ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化マグネシウム（$MgCl_2$）を含有し、かつ３ｍｍｏｌ／Ｌ の濃度で塩化カルシウム（$CaCl_2$）を含有する、ｐＨ７．３の水溶液である。この溶液の化合物（Ｉ）－１－１０２の濃度は、１０μｍｏｌ／Ｌとした。

また、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０３についても、同様に、その濃度が１０μｍｏｌ／Ｌである溶液を調製した。

マウスの大脳皮質から急性脳スライス（厚さ３００μｍ）を２枚作製し、これを試験片とした。

３７℃の化合物（Ｉ）－１－１０２の溶液に、１枚の試験片を３０分浸漬した。同様に、３７℃の化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液に、残りの１枚の試験片を３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片を取り出し、濃度が４質量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅ，　ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１Ａ～図１Ｃ、図２Ａ～図２Ｃに示す。図１Ａ～図１Ｃは、化合物（Ｉ）－１－１０２を用いた場合の試験片の撮像データであり、３つの異なる倍率でのデータを示している。図２Ａ～図２Ｃは、化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合の試験片の撮像データであり、３つの異なる倍率でのデータを示している。

[0391] 図１Ａ～図１Ｃ、図２Ａ～図２Ｃから、化合物（Ｉ）－１－１０２及び化合物（Ｉ）－１－１０３のいずれを用いた場合であっても、大脳皮質を走行する、神経機能調節物質を含有する神経細胞の軸索様の構造が見られた。これは、内在性のドーパミンに類似した物理化学的性質を有する、化合物（Ｉ）－１－１０２及び化合物（Ｉ）－１－１０３が、ドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、小胞に貯蔵されており、この状態でクリック反応によって、アジド基が付加された前記蛍光色素と反応してラベル化され、共焦点顕微鏡によって検出されたことを示していた。

[0392] ［実施例７］

上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０２と、ＦＦＮ５１１蛍光色素を、実施例６で用いたものと同じ人工脳脊髄液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０２の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌであり、かつ、ＦＦＮ５１１蛍光色素の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌである溶液を調製した。また、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０３と、ＦＦＮ５１１蛍光色素を、同様に人工脳脊髄液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０３の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌであり、かつ、ＦＦＮ５１１蛍光色素の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌである溶液を調製した。

次いで、実施例６の場合と同じ方法で、可溶化した試験片を作製した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　５９４蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

８４０ｎｍのフェムト秒超短パルスレーザー（Ｎｅｗｐｏｒｔ社製ＭａｉｔａｉＨＰ）と顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００ＭＰＥ」）を用い、これら２種の試験片を観察した。結果を図３Ａ～図３Ｆ、図４Ａ～図４Ｆに示す。

図３Ａは、ＦＦＮ５１１蛍光色素のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図３Ｂは、図３Ａの場合と同じ領域で、化合物（Ｉ）－１－１０２のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図３Ｃは、図３Ａの場合と同じ領域で、ＦＦＮ５１１蛍光色素と化合物（Ｉ）－１－１０２を同時

に検出した場合の試験片の撮像データである。また、図３Ｄ、図３Ｅ及び図３Ｆは、それぞれ、図３Ａ、図３Ｂ及び図３Ｃのデータを５倍に拡大した撮像データである。

図４Ａは、ＦＦＮ５１１蛍光色素のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図４Ｂは、図４Ａの場合と同じ領域で、化合物（Ｉ）－１－１０３のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図４Ｃは、図４Ａの場合と同じ領域で、ＦＦＮ５１１蛍光色素と化合物（Ｉ）－１－１０３を同時に検出した場合の試験片の撮像データである。また、図４Ｄ、図４Ｅ及び図４Ｆは、それぞれ、図４Ａ、図４Ｂ及び図４Ｃのデータを５倍に拡大した撮像データである。

[0393] 図３Ａ及び図３Ｄ中には、ＦＦＮ５１１蛍光色素による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図３Ａ及び図３Ｄ中には、他にもＦＦＮ５１１蛍光色素による発光領域が存在していた。図３Ａ及び図３Ｄから、公知文献で公開されているとおり、ＦＦＮ５１１蛍光色素がドーパミン含有神経細胞中に取り込まれていることを確認できた。

また、図３Ｂ及び図３Ｅ中には、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０２による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図３Ｂ及び図３Ｅ中には、他にもラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０２による発光領域が存在していた。図３Ｂ及び図３Ｅから、化合物（Ｉ）－１－１０２が、ドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、この状態でクリック反応によって、アジド基が付加された前記蛍光色素と反応してラベル化されたことを確認できた。

そして、図３Ｃ及び図３Ｆから、ＦＦＮ５１１蛍光色素と、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０２と、を同時に検出でき、ドーパミン含有神経細胞中で、化合物（Ｉ）－１－１０２は、ＦＦＮ５１１蛍光色素と同様の領域か、又は、より神経終末に近い領域に選択的に取り込まれていることを確認できた。

[0394] 化合物（Ｉ）－１－１０３も化合物（Ｉ）－１－１０２と同様の結果を示

した。

すなわち、図４Ａ及び図４Ｄ中には、ＦＦＮ５１１蛍光色素による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図４Ａ及び図４Ｄ中には、他にもＦＦＮ５１１蛍光色素による発光領域が存在していた。図４Ａ及び図４Ｄから、公知文献で公開されているとおり、ＦＦＮ５１１蛍光色素がドーパミン含有神経細胞中に取り込まれていることを確認できた。

また、図４Ｂ及び図４Ｅ中には、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図４Ｂ及び図４Ｅ中には、他にもラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３による発光領域が存在していた。図４Ｂ及び図４Ｅから、化合物（Ｉ）－１－１０３が、ドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、この状態でクリック反応によって、アジド基が付加された前記蛍光色素と反応してラベル化されたことを確認できた。

そして、図４Ｃ及び図４Ｆから、ＦＦＮ５１１蛍光色素と、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３と、を同時に検出でき、ドーパミン含有神経細胞中で、化合物（Ｉ）－１－１０３は、ＦＦＮ５１１蛍光色素と同様の領域か、又は、より神経終末に近い領域に選択的に取り込まれていることを確認できた。

[0395] 実施例６～７の結果は、化合物（Ｉ）－１－１０２と化合物（Ｉ）－１－１０３が、いずれも、天然由来の神経機能調節物質の場合と同様に、神経細胞中に取り込まれ、さらに、神経細胞中で、種々のアジド基が付加された化合物と反応可能であって、このような化合物として蛍光色素を用いることで、神経細胞中で明瞭に検出できることを示していた。

[0396] なお、実施例６～７においては、化合物（Ｉ）－１－１０２と、化合物（Ｉ）－１－１０３について、クリック反応により、蛍光色素と反応させてから検出したが、これら化合物は、炭素原子間の三重結合を有している。したがって、これら化合物は、ラマン顕微鏡を用いて、発光ラベルを用いずに直

接検出することが可能である。

[0397] ［実施例８］

細胞内のｃＡＭＰ（サイクリックＡＭＰ）の濃度を検出するためのキット（Ｍｏｎｔａｎａ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ社製ｃＡＭＰｉｓキット）を用い、細胞外液として、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０２を５μＭの濃度で含有するものと、上記で得られた化合物（Ｉ）－１－１０３を５μＭの濃度で含有するものと、ドーパミンを５μＭの濃度で含有するものと、をそれぞれ別々に調製した。

次いで、これら３種の細胞外液中に、試験片として、培養した脳細胞（初代培養アストロサイト）を添加し、実施例６の場合と同じ共焦点顕微鏡を用いて、脳細胞を観察し、さらに、ｃＡＭＰの存在を示す蛍光シグナルを検出した。このときの結果を、図５Ａ～図５Ｂ、図６Ａ～図６Ｂ、及び図７Ａ～図７Ｂに示す。図５Ａ～図５Ｂは、化合物（Ｉ）－１－１０２を用いた場合の結果を示し、図６Ａ～図６Ｂは、化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合の結果を示し、図７Ａ～図７Ｂは、ドーパミンを用いた場合の結果を示す。

[0398] より具体的には、図５Ａは、このとき取得した、脳細胞とその周辺の撮像データであり、図５Ａ中の１、２及び３は、いずれも脳細胞を示す。そして、図５Ｂは、これら１～３の脳細胞に由来する蛍光シグナルの強度の経時変化を表すグラフである。

図６Ａ～図６Ｂも同様であり、図６Ａは、このとき取得した、脳細胞とその周辺の撮像データであり、図６Ａ中の１、２及び３は、いずれも脳細胞を示す。そして、図６Ｂは、これら１～３の脳細胞に由来する蛍光シグナルの強度の経時変化を表すグラフである。

図７Ａ～図７Ｂも同様であり、図７Ａは、このとき取得した、脳細胞とその周辺の撮像データであり、図７Ａ中の１及び２は、いずれも脳細胞を示す。そして、図７Ｂは、これら１及び２の脳細胞に由来する蛍光シグナルの強度の経時変化を表すグラフである。

なお、図５Ｂ、図６Ｂ及び図７Ｂ中、縦軸は、「標準化蛍光強度」を表し

、横軸は「時間（秒）」を表す。

[0399] 図５Ａ～図５Ｂ、図６Ａ～図６Ｂ、図７Ａ～図７Ｂから、化合物（Ｉ）－１－１０２を用いた場合と、化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合と、のいずれにおいても、ドーパミンを用いた場合と同様に、蛍光強度の変化が認められた。すなわち、化合物（Ｉ）－１－１０２及び化合物（Ｉ）－１－１０３のいずれも、ドーパミンと同様に、細胞表面のＧタンパク質共役型受容体に結合し、セカンドメッセンジャーであるｃＡＭＰの濃度変化をもたらしたこと、換言すると、天然由来のドーパミンと同様の生理活性を有していることを確認できた。

[0400] ＜＜化合物（Ｉ）の製造＞＞

［実施例９］

＜化合物（Ｉ）－３－１０１の製造＞

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－３－１０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－３－１０１」と略記することがある）を製造した。

[0401] （３－ブロモ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒドの製造）

雰囲気が窒素ガスで置換された、容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、５－ブロモバニリン（１０．０ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８．９７ｇ、６４．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（４０ｍＬ）を添加し、室温下で撹拌した。

次いで、得られた懸濁液に、ヨードメタン（４．０４ｍＬ、９．２２ｇ、６４．９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温下で１９時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた混合液に対して、酢酸エチル（５０体積％）／ヘキサン（５０体積％）の混合溶媒（３０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を、水（３０ｍＬ）で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、沈殿物を得た。

次いで、得られた沈殿物をヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させた。

以上により、目的物として、３－ブロモ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒドを得た（収量９．７２ｇ（３９．７ｍｍｏｌ）、収率９２％）。

得られた３－ブロモ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒドのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0402] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ2.89 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 56.1, 60.7, 110.0, 117.7, 128.5, 132.9, 151.6, 154.0, 189.7.

HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{10}BrO_3$ $[M + H]^+$: 244.9808, 246.9787, found: 244.9885, 246.9775; calcd for $C_9H_9BrO_3Na$ [M + Na]+: 266.9627, 268.9607, found: 266.9612, 268.9594.

[0403] （（Ｅ）－３－ブロモ－４，５－ジメトキシ－β－ニトロスチレンの製造）

雰囲気が窒素ガスで置換され、ジムロートが装着された容量２００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた３－ブロモ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒド（１２．０ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（３．８０ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ３Ａ（６．０ｇ）、ニトロメタン（１２ｍＬ）及び酢酸（３６ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を１００℃で２時間加熱し、温度が室温になるまで冷却した。

次いで、ろ紙を用いて、モレキュラーシーブ３Ａをろ別して取り除いた後、残渣を酢酸エチルで洗浄した。

次いで、溶媒を除去し、得られた固体を少量の酢酸エチルで洗浄し、ろ過して、減圧乾燥させることで、鮮黄色固体として、目的物である（Ｅ）－３－ブロモ－４，５－ジメトキシ－β－ニトロスチレンを得た（収量１０．２ｇ（３５．５ｍｍｏｌ）、収率７２％）。

得られた（Ｅ）－３－ブロモ－４，５－ジメトキシ－β－ニトロスチレンのＮＭＲデータを以下に示す。

[0404] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ3.92 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, j = 13.6 Hz, 1 H).

[0405] （３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた（Ｅ）－３－ブロモ－４，５－ジメトキシ－β－ニトロスチレン（２．１０ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（５．７ｇ、８７．５ｍｍｏｌ）及びメタノール（１５ｍＬ）を添加し、－１０℃で撹拌した。

次いで、得られた混合物に、塩酸（濃度１２Ｎ、１５ｍＬ）を滴下して、－１０℃で６時間撹拌し、反応させた。

ここまでの操作で得られた反応混合物と同じものを、さらにもう一つ調製し、これら２つの反応混合物を混合した。

得られた混合物をろ紙でろ過し、残渣をメタノールで洗浄した。

次いで、得られた溶液を－１０℃で再度撹拌し、ｐＨが１１となるまで、飽和水酸化ナトリウム水溶液を添加した。

次いで、得られた反応溶液に対して、水を添加した後、クロロホルムで抽出を行い、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。

以上により、赤みを帯びた油状物として、目的物である３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンを定量的収率（３．８２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）で得た。

得られた３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0406] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.84 8s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 38.8, 42.9, 55.9, 60.4, 112.2, 117.3, 124.5, 136.7, 144.6, 153.4.

HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{15}BrNO_2$ $[M + H]^+$: 260.0281, 262.0260, found:

260.0249, 262.0228.

[0407] （Ｎ－トリフルオロアセチル－３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンの製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られた３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミン（５３０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸エチル（０．２７ｍＬ、２．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６ｍＬ、２．０４ｍｍｏｌ）及びメタノール（５ｍＬ）を添加し、室温下で２１時間撹拌した。

次いで、得られた反応液から溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。シリカゲルを充填した管（長さ３ｃｍ）の内部に、この粗生成物を添加し、酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒で溶出させた。そして、溶出物から溶媒を除去し、得られた粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

以上により、白色固体として、目的物であるＮ－トリフルオロアセチル－３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンを得た（収量３６０ｍｇ（１．０１ｍｍｏｌ）、収率５０%）。

酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．３９であった。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0408] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.56 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (br, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ34.2, 40.8, 55.8, 60.4, 112.1, 115.8 (q, J = 287 Hz), 117.6, 124.5, 135.1, 145.0, 153.7, 157.4 (J = 36.9 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{13}BrF_3NO_3Na$ [M + Na]$^{+}$: 377.9923, 379.9903, found: 377.9864, 379.9845.

[0409] （Ｎ－トリフルオロアセチル－５－ブロモドーパミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－３－ブロモ－４，５－ジメトキシフェネチルアミン（１．４６ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）及び乾燥塩化メチレン（３０ｍＬ）を添加し、－１０℃で撹拌した。

次いで、得られた溶液に、濃度が１Ｍである三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液（９０ｍＬ）を滴下し、得られた混合物を室温下で２時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液にメタノールを加えて、反応を停止させ、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。

次いで、得られた粗生成物を酢酸エチルに溶解させ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄後の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、茶色油状物として、目的物であるＮ－トリフルオロアセチル－５－ブロモドーパミンを得た（収量１．１６ｇ）。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－５－ブロモドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0410] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (br, 1 H).

HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_9BrF_3NO_3Na$ $[M + Na]^+$: 349.9610, 351.9610, found: 349.9566, 351.9555.

[0411] （Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－ブロモドーパミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－５－ブロモドーパミン（１．１６ｇ、全量）、２，２－ジメトキシプロパン（２．０ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸・一水和物（３９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びベンゼン（４０ｍＬ）を添加し

た。

次いで、この状態の丸底フラスコを、モレキュラーシーブ４Ａを充填した滴下漏斗と接続し、この滴下漏斗をジムロートと接続し、塩化カルシウムを充填した管にこのジムロートを接続した。

次いで、この状態で、丸底フラスコ中の混合物を１００℃で２０時間撹拌し、この間、モレキュラーシーブ４Ａ中を気化した溶媒が通過するようにした。

次いで、得られた反応液から溶媒を減圧留去し、得られた反応混合物を酢酸エチルに溶解させ、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄後の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去することにより、粗生成物を得た。

この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチル（２０体積%）／ヘキサン（８０体積%）の混合溶媒を用いて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を除去した。

以上により、目的物として、Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－ブロモドーパミンを得た（収量１．３１ｇ（３．５６ｍｍｏｌ）、２工程合計収率８７%）。

酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値はＯ．７１であった。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－ブロモドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0412] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71 (s, 6 H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.54 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}BrF_3NO_3$ $[M + H]^+$: 368.0104, found: 368.0438

.

[0413] （Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－（２－トリメチルシリルエチニル）ドーパミンの製造）

ジムロートが装着され、火力乾燥された、容量５０ｍＬの二口丸底フラスコ中に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロライド（１９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（１０４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（６９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。そして、フラスコ内部の雰囲気を吸引してから、フラスコ内部にアルゴンガスを流し込む、という操作を繰り返すことにより、フラスコ内部の雰囲気をアルゴンガスで置換した。

別途、火力乾燥された容量５０ｍＬの二口丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－ブロモドーパミン（１．００ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を添加し、ジイソプロピルアミン（２０ｍＬ）に溶解させた。このジイソプロピルアミンは、水酸化ナトリウム存在下で蒸留した後、モレキュラーシーブ４Ａの共存化で保管したものである。

得られたジイソプロピルアミン溶液の全量を、上記のアルゴンガスで置換後の二口丸底フラスコ中に移液し、得られた混合物を室温下で３０分撹拌した。

次いで、得られた混合物に、トリメチルシリルアセチレン（０．５ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）を添加し、これにより得られた混合物を７５℃で３６時間撹拌した。

次いで、反応液を室温になるまで冷却した後、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルを充填した管の内部に、この粗生成物を添加し、酢酸エチルで溶出させた。そして、溶出物を減圧濃縮し、得られた混合物を、再度、シリカゲルを充填した管の内部に添加し、酢酸エチル（５０体積％）／ヘキサン（５０体積％）の混合溶媒で溶出させた。そして、この溶出物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

以上により、茶色油状物として、目的物であるＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－（２－トリメチルシリルエチニル）ドーパミンを得た（収量７７９ｍｇ（２．０２ｍｍｏｌ）、収率７４％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．５６であった。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－（２－トリメチルシリルエチニル）ドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0414] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.26 (s, 9 H), 1.70 (s, 6 H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.55 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 2 H), 6.40 (br, 1 H), 6.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 1.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -0.2 (three trimethylsilyl carbons), 25.9 (two isopropyliden methyl carbons), 34.4, 40.9, 98.7, 98.8, 104.3, 109.0, 115.8 (q, J = 286 Hz), 119.3, 124.7, 130.3, 147.9, 148.0, 157.3 (q, J = 36.4 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{23}F_3NO_3Si$ $[M + H]^+$: 386.1394, found: 386.1353; calcd for $C_{18}H_{22}F_3NO_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 408.1213, found: 408.1164.

[0415] （Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－エチニルドーパミンの製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－（２－トリメチルシリルエチニル）ドーパミン（１３６ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及びメタノール（２ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を室温下で２２時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、塩化メチレンで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することによ

り、粗生成物を得た。

この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチル（１５体積%）／ヘキサン（８５体積%）の混合溶媒を用いて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を除去した。

以上により、茶色油状物として、目的物であるＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－エチニルドーパミンを得た（収量６５．０ｍｇ（０．２０７ｍｍｏｌ）、収率５９%）。

酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．４８であった。

得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－エチニルドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0416] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.71 (s, 6 H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.28 (s, 1 H), 3.56 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 1.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ25.8 (two isopropyliden methyl carbons), 34.4, 40.9, 77.8, 81.2, 103.0, 109.4, 115.8 (q, J = 286 Hz), 119.5, 124.3, 130.7, 148.0, 148.4, 157.3 (q, J = 36.6 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{14}F_3NO_3Na$ $[M + Na]^+$: 336.0818, found: 336.0721.

[0417] （化合物（Ｉ）－３－１０１の製造）

容量３０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデン－５－エチニルドーパミン（６５．０ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）、濃度が１Ｍである水酸化リチウム水溶液（０．４ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（０．９　ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を室温下で７時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加え、得られた混合液に対して、ジエチルエーテルで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。

以上により、黄色油状物として、目的物である０，０’－イソプロピリデン－５－エチニルドーパミン（すなわち、化合物（Ｉ）－３－１０１）を得た（収量４０．２ｍｇ（０．１８４ｍｍｏｌ）、収率８９％）。

得られた化合物（Ｉ）－３－１０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

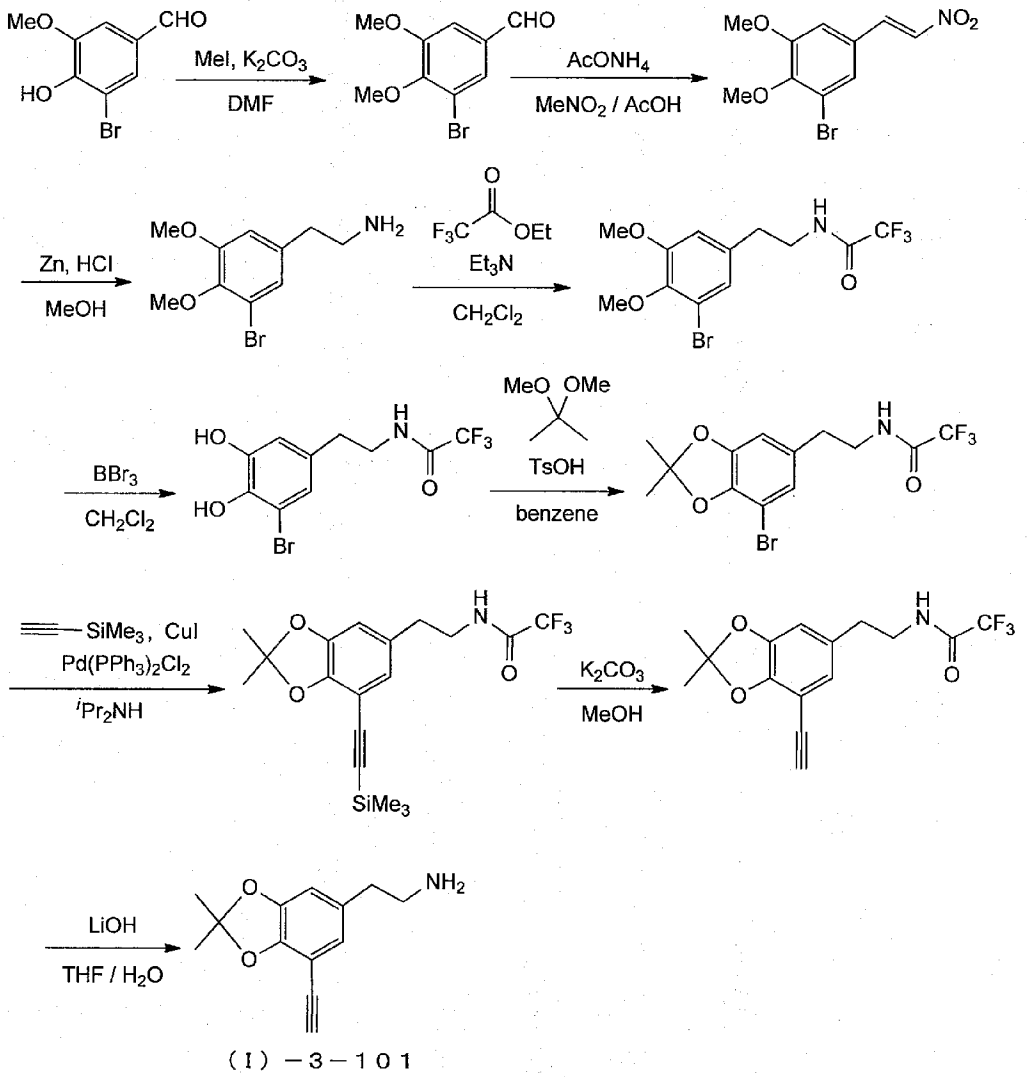
[0418] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.66 (br, 2 H), 1.71 (s, 6 H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.27 (s, 1 H), 6.59 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 1.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ25.8 (two isopropyliden methyl carbons), 39.4, 43.3, 78.2, 80.8, 102.6, 109.7, 119.1, 124.4, 132.9, 147.6, 147.7.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{16}NO_2$ $[M + H]^+$: 218.1176, found 218.1179.

[0419]

[化53]



（Ｉ）－３－１０１

[0420] ［実施例１０］

以下に示す経路で、下記式（Ｉ）－１－１０４で表される化合物（本明細書においては、「化合物（Ｉ）－１－１０４」と略記することがある）を製造した。

[0421] ＜化合物（Ｉ）－１－１０４の製造＞

（Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－ジメチルドーパミンの製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミン（２２０ｍｇ、０．６７

２ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸（２６μＬ、０．３３６ｍｍｏｌ）及び塩化メチレン（３ｍＬ）を添加した。Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－イソプロピリデンドーパミンは、実施例１の場合と同じ方法で製造した。

次いで、得られた混合物を室温下で４３時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、塩化メチレンで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去することにより、粗生成物を得た。

この粗生成物を、ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解させ、ここへヨードメタン　（０．１３ｍＬ、２．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２８０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温下で２４時間撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、酢酸エチル（５０体積％）／ヘキサン（５０体積％）の混合溶媒で抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去することにより、粗生成物を得た。シリカゲルを充填した管の内部に、この粗生成物を添加し、酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒で溶出させた。そして、溶出物を減圧乾燥させた。

以上により、目的物として、Ｎ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－ジメチルドーパミンを得た（収量１９０ｍｇ（０．６０３ｍｍｏｌ）、収率９０％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．３１であった。

得られたＮ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－ジメチルドーパミンのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0422] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mixture of rotamers) δ2.28-2.29 (m, 1 H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.63-3.68 (m, 2 H), 3.77-3.79 (m, 6 H), 3.8

9 and 4.17 (rotameric d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.63-6.69 (m, 2 H), 6.72-6.75 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mixture of two rotamers) δ32.4 and 32.5, 35.9 and 37.7 (q for δ37.7 peak, J = 4.1 Hz), 48.6 and 48.9 (q for δ48.6 peak, J = 2.1 Hz), 55.60 and 55.65 (two methoxy carbon peaks are overlapping), 73.31 and 73.35, 76.6 and 76.8, 111.2 and 111.3, 111.6 and 111.7, 116.0 and 116.2 (q, J = 292 Hz), 120.5, 129.4 and 130.2, 147.7 and 147.9, 148.9 and 149.0, 156.1 and 156.4 (q, J = 37.0 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{17}F_3NO_3$ $[M + H]^+$: 316.1155, found: 316.1140; calcd for $C_{15}H_{16}F_3NO_3Na$ $[M + Na]^+$: 338.0974, found: 338.0960.

[0423] （化合物（Ｉ）－１－１０４の製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－プロパルギル－Ｎ－トリフルオロアセチル－Ｏ，Ｏ’－ジメチルドーパミン（１９０ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、濃度が１Ｍである水酸化リチウム水溶液（１．３ｍＬ）及びＴＨＦ（４ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を室温下で１２日撹拌し、反応させた。

次いで、得られた反応液を０℃に冷却し、ここに１Ｎ塩酸を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、塩化メチレンを添加し、水で抽出を行い、水層を塩化メチレンで洗浄した。この洗浄後の水層のｐＨが１１になるまで、この水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、得られた混合物に対して、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去することにより、粗生成物を得た。

容量１０ｍＬの丸底フラスコ中で、この粗生成物を、ジエチルエーテル（１ｍＬ）に溶解させ、ここに、塩化水素を１Ｍの濃度で含むジエチルエーテル溶液（１ｍＬ）を添加した。そして、これにより生じた固体をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄して、減圧乾燥させた。

以上により、薄茶色固体として、目的物であるＯ，Ｏ’－ジメチル－Ｎ－プロパルギルドーパミン塩酸塩（すなわち、化合物（Ｉ）－１－１０４）を

得た（収量９８ｍｇ（０．３８３ｍｍｏｌ）、収率６４％）。

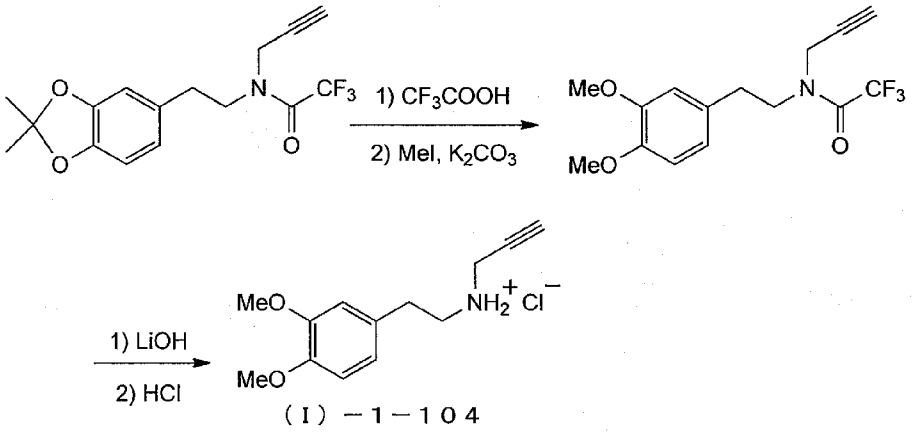
得られた化合物（Ｉ）－１－１０４のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0424] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ2.92 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.26-3.28 (m, 2 H), 3.917 (s, 3 H), 3.294 (s, 3 H), 3.92 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.87-6.90 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ32.7, 37.4, 49.8, 56.5 (two MeO carbons were overlapping), 74.5, 79.3, 113.4, 113.6, 122.2, 130.1, 149.9, 150.9.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{18}NO_2$ $[M + H]^+$: 220.1332, found: 220.1303.

[0425] [化54]



（Ｉ）－１－１０４

[0426] ＜＜神経機能調節物質の評価＞＞

［実施例１１］

下記７種の化合物を用いて、化合物の神経細胞内への取り込みの有無を評価する、以下に示す試験を行った。

・ＦＦＮ５１１

・実施例１で得られた化合物（Ｉ）－１－１０２

・実施例１で得られた化合物（Ｉ）－１－１０３

・実施例１０で得られた化合物（Ｉ）－１－１０４

・実施例５で得られた化合物（Ｉ）－１－２０１

・実施例２で得られた化合物（Ｉ）－２－３０１

・実施例９で得られた化合物（Ｉ）－３－１０１

[0427] すなわち、ラット副腎褐色細胞腫であるＰＣ－１２細胞を、通常培地で維持した後、Ｉ型コラーゲンでコートしたカバーガラスに播種し、濃度が１０ｎｇ／ｍＬであるラットβ－ＮＧＦを用いて、神経細胞へ分化させた。ここで、通常培地とは、ウシ胎児血清（Ｆｅｔａｌ　Ｂｏｖｉｎｅ　Ｓｅｒｕｍ）を１０質量％の濃度で含有し、かつ、ウマ血清（Ｈｏｒｓｅ　Ｓｅｒｕｍ）を１０質量％の濃度で含有し、かつ、ペニシリン及びストレプトマイシンを含有する、ダルベッコ改変イーグル培地である。

次いで、前記７種の化合物を１種ずつ含有する細胞外液を調製した。ここで、細胞外液とは、１２５ｍＭの濃度で塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含有し、かつ、５ｍＭの濃度で塩化カリウム（ＫＣｌ）を含有し、かつ、１０ｍＭの濃度でデキストロースを含有し、かつ、１０ｍＭの濃度でＨＥＰＥＳ（２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］エタンスルホン酸）を含有し、かつ、１ｍＭの濃度で塩化マグネシウム（$MgCl_2$）を含有し、かつ、２ｍＭの濃度で塩化カルシウム（$CaCl_2$）を含有する、ｐＨ７．３の水溶液である。そして、この細胞外液に、３７℃３０分、上記で得られた分化後の神経細胞を浸漬した。そして、この浸漬後の神経細胞を化学固定した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、この固定後の神経細胞と反応させた。なお、この反応に供した固定後の神経細胞は、前記７種の化合物のうち、ＦＦＮ５１１以外の６種の化合物を含有する細胞外液に浸漬したものである。

次いで、反応後の神経細胞と、ＦＦＮ５１１を含有する細胞外液に浸漬し、固定した神経細胞（すなわち、未反応の神経細胞）とを、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用いて、１０倍、６０倍の対物レンズ

により観察した。結果を図８Ａ～図８Ｇに示す。図８Ａは、ＦＦＮ５１１を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｂは、化合物（Ｉ）－２－３０１を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｃは、化合物（Ｉ）－１－２０１を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｄは、化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｅは、化合物（Ｉ）－１－１０２を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｆは、化合物（Ｉ）－１－１０４を用いた場合の神経細胞の撮像データであり、図８Ｇは、化合物（Ｉ）－３－１０１を用いた場合の神経細胞の撮像データである。

[0428] 図８Ａ～図８Ｇから、ＦＦＮ５１１以外の６種の化合物がすべて、ＦＦＮ５１１と同様に、ＰＣ－１２細胞から分化した神経細胞中に取り込まれ、この状態でクリック反応によって、アジド基が付加された前記蛍光色素と反応してラベル化され、共焦点顕微鏡によって検出されたことを確認できた。

これら６種の本発明の化合物は、神経細胞中での局在を評価可能であり、特に、化合物（Ｉ）－１－１０２、化合物（Ｉ）－１－１０３、化合物（Ｉ）－１－１０４、及び化合物（Ｉ）－３－１０１は、ＦＦＮ５１１の場合と類似の細胞内分布を示すことを確認できた。

[0429] ［実施例１２］

上記で得られた化合物（Ｉ）－３－１０１と、ＦＦＮ５１１蛍光色素を、実施例６で用いたものと同じ人工脳脊髄液に溶解させ、化合物（Ｉ）－３－１０１の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌであり、かつ、ＦＦＮ５１１蛍光色素の濃度が１０μｍｏｌ／Ｌである溶液を調製した。

次いで、実施例６の場合と同じ方法で、可溶化した試験片を作製した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（登録商標） ５９４蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

８４０ｎｍのフェムト秒超短パルスレーザー（Ｎｅｗｐｏｒｔ社製ＭａｉｔａｉＨＰ）と顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００ＭＰＥ」）を用い、

この試験片を観察した。結果を図９Ａ～図９Ｆに示す。

図９Ａは、ＦＦＮ５１１蛍光色素のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図９Ｂは、図９Ａの場合と同じ領域で、化合物（Ｉ）－３－１０１のみを検出した場合の試験片の撮像データであり、図９Ｃは、図９Ａの場合と同じ領域で、ＦＦＮ５１１蛍光色素と化合物（Ｉ）－３－１０１を同時に検出した場合の試験片の撮像データである。また、図９Ｄ、図９Ｅ及び図９Ｆは、それぞれ、図９Ａ、図９Ｂ及び図９Ｃのデータを２．５倍に拡大した撮像データである。

[0430] 図９Ａ及び図９Ｄ中には、ＦＦＮ５１１蛍光色素による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図９Ａ及び図９Ｄ中には、他にもＦＦＮ５１１蛍光色素による発光領域が存在していた。図９Ａ及び図９Ｄから、公知文献で公開されているとおり、ＦＦＮ５１１蛍光色素がドーパミン含有神経細胞中に取り込まれていることを確認できた。

また、図９Ｂ及び図９Ｅ中には、ラベル化された化合物（Ｉ）－３－１０１による発光が確認された。その発光領域の一部を、丸囲みによって示している。図９Ｂ及び図９Ｅ中には、他にもラベル化された化合物（Ｉ）－３－１０１による発光領域が存在していた。図９Ｂ及び図９Ｅから、化合物（Ｉ）－３－１０１が、ドーパミン含有神経細胞中に取り込まれ、この状態でクリック反応によって、アジド基が付加された前記蛍光色素と反応してラベル化されたことを確認できた。

そして、図９Ｃ及び図９Ｆから、ＦＦＮ５１１蛍光色素と、ラベル化された化合物（Ｉ）－３－１０１と、を同時に検出でき、ドーパミン含有神経細胞中で、化合物（Ｉ）－３－１０１は、ＦＦＮ５１１蛍光色素と同様の領域に、選択的に取り込まれていることを確認できた。

[0431] 本実施例と実施例７との比較から明らかなように、化合物（Ｉ）－３－１０１も、化合物（Ｉ）－１－１０１及び化合物（Ｉ）－１－１０３の場合と同様に、そして、天然由来の神経機能調節物質の場合と同様に、神経細胞中に取り込まれ、さらに、神経細胞中で、種々のアジド基が付加された化合物

と反応可能であって、このような化合物として蛍光色素を用いることで、神経細胞中で明瞭に検出できることを示していた。

[0432] なお、本実施例においても、化合物（Ｉ）－３－１０１について、クリック反応により、蛍光色素と反応させてから検出したが、この化合物は、炭素原子間の三重結合を有している。したがって、この化合物も、ラマン顕微鏡を用いて、発光ラベルを用いずに直接検出することが可能である。

[0433] ＜＜化合物（ＩＩ）の製造＞＞

［実施例１３］

以下に示す経路で、下記式（ＩＩ）－１－１０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－１－１０１」と略記することがある）を製造した。

[0434] ＜化合物（ＩＩ）－１－１０１の製造＞

（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチルアミンの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、セロトニン塩酸塩（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２．２４ｇ、３３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（３．３２ｇ、２２ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（５０ｍＬ）を添加した。

次いで、これらの混合物を室温下で２４時間撹拌して、反応させた。

次いで、析出物をろ別し、この析出物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で３回洗浄し、０．５Ｍ水酸化ナトリウム（１００ｍＬ）中で溶解させた。

次いで、得られた水溶液に対して、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を水（３０ｍＬ）で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

次いで、溶媒を除去することにより、白色個体として、２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチルアミンを得た。

得られた２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－イン

ドール－３－イル）エチルアミンのＮＭＲデータを以下に示す。

[0435] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ0.18 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H), 2.82-2.92 (m, 4 H), 6.67 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

[0436] （Ｎ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドの全量、トリフルオロ酢酸エチル（１．５５ｍＬ、１．８５ｇ、１３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７５ｍＬ、１．２９ｇ、１０ｍｍｏｌ）、及びメタノールを添加した。

次いで、これらの混合物を室温下で４８時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に水を加えて、反応を停止させた。そして、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回抽出し、集められた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

次いで、溶媒を除去した後、析出した固体をヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させることにより、白色個体として、Ｎ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドを得た（収量３ｇ（７．７６ｍｍｏｌ）、収率７８％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．４であった。

得られたＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0437] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ0.21 (s, 6 H), 1.02 (s, 9 H),2 .98 (t, J =

6.8 Hz, 2 H), 3.66 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 2 H), 6.38 (br, 1 H), 6.79 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (dt, J = 2.4, 0.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.00 (br, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -4.45, 18.2, 24.7, 25.8, 39.9, 107.9, 111.2, 111.4, 111.7, 115.8 (q, J = 292 Hz), 117.3, 123.0, 127.6, 132.0, 149.4, 157.1 (q, J = 37.8 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{26}F_3N_2O_2Si$ $[M + H]^+$: 387.1710, found: 387.1724.

[0438] （Ｎ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１－プロパルギル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（８００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、及び乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた溶液を０℃で撹拌し、ここにリチウムジイソプロピルアミドのＴＨＦ溶液（濃度１．５Ｍ、１．５ｍＬ、リチウムジイソプロピルアミドとして２．２５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。ここにプロパルギルブロミド（０．１７ｍＬ、２５３ｍｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で撹拌し、さらに室温下で１８時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、酢酸エチルで抽出を行い、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させることにより、粗生成物を得た。

次いで、シリカゲルを充填した管の内部に、この粗生成物を添加し、酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒で溶出させた。そして、この溶出物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。こ

のとき、移動相としては、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用い、酢酸エチルの濃度を１０体積％から３０体積％まで増大させて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を除去した。

以上により、淡い白色固体として、目的物であるＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１－プロパルギル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドを得た（収量１８０ｍｇ（０．４２４ｍｍｏｌ）、収率２０％）。

酢酸エチル（３０体積％）／ヘキサン（７０体積％）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．５２であった。

得られた化合物（ＩＩ）－１－１０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0439] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ0.20 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H), 2.39 (dt, J = 0.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.50 (br, 1 H), 6.83 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ-4.45, 18.1, 24.5, 25.7, 35.7, 39.9, 73.5, 77.6, 108.3, 109.9, 110.6, 115.8 (q, J = 292 Hz), 116.5, 125.8, 128.5, 131.9, 149.5, 157.1 (q, J = 37.3 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{27}F_3N_2O_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 447.1686, found: 447.1656.

[0440] （化合物（ＩＩ）－１－１０１の製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１－プロパルギル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１８０ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム水溶液（濃度１Ｍ、０．８５ｍＬ）及びＴＨＦ（２．８ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を室温下で１２時間撹拌し、ここに水（２０ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた反応混合物に対して、クロロホルム（２０ｍＬ）で３回抽出を行い、集められた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、得られた残留混合物を、メタノール（１ｍＬ）中に溶解させた。そして、塩化水素を１Ｍの濃度で含む０℃のジエチルエーテル溶液（１０ｍＬ）中へ、上記で得られたメタノール溶液を滴下し、溶媒を除去した後、得られた残留混合物を、再度メタノール（１ｍＬ）中に溶解させた。そして、０℃のジエチルエーテル（５０ｍＬ）中へ、上記で得られたメタノール溶液を滴下し、析出した結晶をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥させることにより、茶色の結晶として、目的物である１－プロパルギルセロトニン塩酸塩（すなわち、化合物（ＩＩ）－１－１０１）を得た（収量３０ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）、収率２８％）。

得られた化合物（ＩＩ）－１－１０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

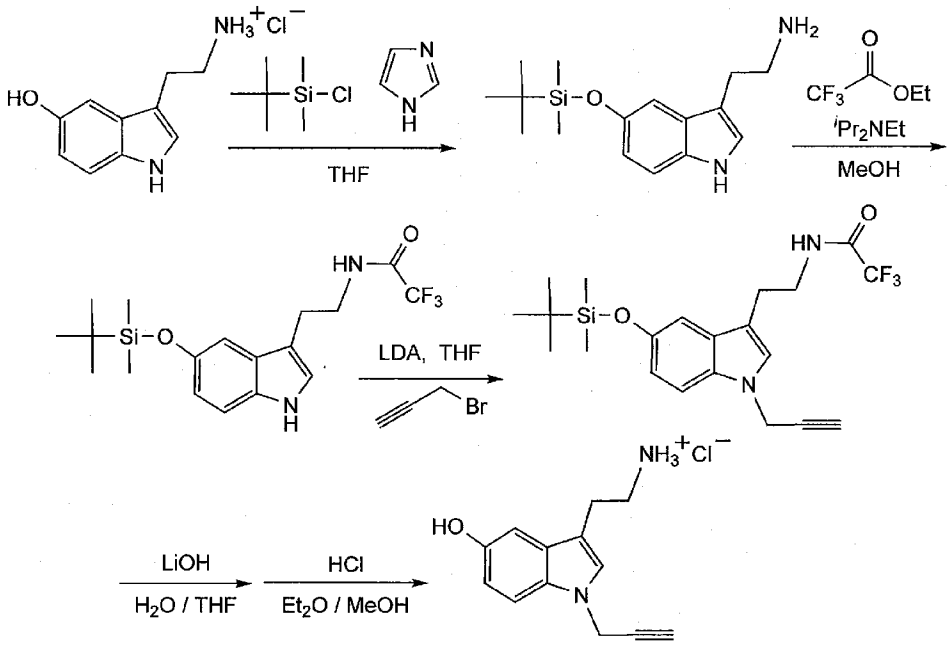
[0441] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ2.76 (dt, J = 1.2, 2.4 Hz, 1 H), 2.80-2.83 (m, 2 H), 2.89-2.93 (m, 2 H), 4.85-4.86 (br, 2 H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ29.4, 36.2, 42.8, 74.0, 79.7, 104.1, 111.2, 112.7, 113.0, 127.3, 130.5, 132.9, 151.8.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{15}N_2O$ [M + H]+: 215.1179, found: 215.1165.

[0442]

[化55]



（ＩＩ）－１－１０１

[0443] ［実施例１４］

以下に示す経路で、下記式（ＩＩ）－２－１０１で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－１０１」と略記することがある）、及び下記式（ＩＩ）－２－１０２で表される化合物（本明細書においては、「化合物（ＩＩ）－２－１０２」と略記することがある）を製造した。

[0444] ＜化合物（ＩＩ）－２－１０１の製造＞

（Ｎ－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－Ｎ－プロパルギル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドの製造）

容量１００ｍＬの丸底フラスコ中に、７８ｍｇのオイル中に浸漬した５２ｍｇの水素化ナトリウム（２．１７ｍｍｏｌ）を加えた。この水素化ナトリウムは、ヘキサン（１０ｍＬ）で３回洗浄したものである。そして、残留しているヘキサンを減圧留去し、丸底フラスコ内の雰囲気を窒素ガスで置換し、さらに丸底フラスコ中に乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）を加えて,得られた懸濁液を０℃で撹拌した。

先の実施例で得られたＮ－２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（８００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させることにより、ＤＭＦ溶液を調製した。このＤＭＦ溶液を、上記で得られた０℃の懸濁液に滴下し、得られた溶液を０℃で３０分撹拌し、さらにここに、プロパルギルブロミド（０．１７ｍＬ、２５３ｍｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で撹拌し、さらに室温下で６時間撹拌して、反応させた。

次いで、得られた反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止させた。そして、得られた反応液に対して、塩化メチレン（２０ｍＬ）で３回抽出を行い、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

次いで、この乾燥後の有機層から溶媒を除去し、水を添加して、得られた混合物に対して、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で３回抽出を行い、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させることにより、粗生成物を得た。

次いで、シリカゲルを充填した管の内部に、この粗生成物を添加し、酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒で溶出させた。そして、この溶出物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。このとき、移動相としては、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用い、酢酸エチルの濃度を５体積%から２０体積%まで増大させて、目的物を分離し、溶出させ、溶出物から溶媒を除去した。

以上により、Ｎ－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－Ｎ－プロパルギル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドを得た（収量７０ｍｇ（０．１８１ｍｍｏｌ）、収率９%）。

酢酸エチル（３０体積%）／ヘキサン（７０体積%）の混合溶媒を展開溶媒として用い、得られた目的物を薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で展開したところ、Ｒｆ値は０．４６であった。

得られたＮ－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－

インドール－３－イル）エチル－Ｎ－プロパルギル－２，２，２－トリフルオロアセトアミドのＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0445] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mixture of rotamers) δ2.35 and 2.37 (rotameric t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.39 and 2.41 (rotameric t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.53 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.80 (q, J = 8.0 Hz, 2), 4.06 and 4.32 (rotameric d, J = 2.0 Hz for δ4.07 peak and J = 2.8 Hz for δ4.32 Hz, 2 H), 4.74 (t, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.78 and 4.80 (rotameric d, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.98 (dt, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.14 and 7.22 (rotameric d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28 and 7.30 (rotameric d, J = 9.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mixture of rotamers) δ22.6 and 24.7, 35.8 and 35.9, 36.2 and 37.9 (q for δ37.9 peak, J = 4.3 Hz), 47.8 and 48.2 (q for δ47.8 peak, J = 3.1 Hz), 56.8 and 56.9, 73.4 and 73.6, 73.6 and 73.7, 75.27 and 75.35, 77.0, 77.6 and 77.7, 79.0 and 79.2, 102.8 and 103.1, 110.4 and 110.5, 110.6 and 111.3, 113.0 and 113.1, 116.2 and 116.4 (q, J = 292 Hz), 126.2, 128.2 and 128.4, 131.9 and 132.0, 152.2 and 152.3, 156.3 and 156.7 (q, J = 37.0 Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{18}F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387.1315, found: 387.1320.

[0446] （化合物（ＩＩ）－２－１０１の製造）

容量５０ｍＬの丸底フラスコ中に、上記で得られたＮ－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル－Ｎ－プロパルギル－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（７０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム水溶液（濃度１Ｍ、０．３ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた混合物を室温下で１２時間撹拌し、ここに水（２０ｍＬ）を添加した。

次いで、得られた反応混合物に対して、クロロホルム（２０ｍＬ）で３回

抽出を行い、集められた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、目的物であるＮ－プロパルギル－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチルアミン（すなわち、化合物（ＩＩ）－２－１０１）を得た（収量３０ｍｇ（０．１０３ｍｍｏｌ）、収率５７％）。

得られた化合物（ＩＩ）－２－１０１のＮＭＲデータ、ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）データを以下に示す。

[0447] ^{1}H NMR of neutral compound (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.16 (br, 1 H), 2.20 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.38 (dd, J = 2.4, 2.8 Hz, 1 H), 2.51 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.02 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.50 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.73 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR of neutral compound (100 MHz, $CDCl_3$) δ25.5, 35.8, 38.1, 48.6, 56.9, 71.3, 73.4, 75.1, 77.8, 79.2, 82.1, 103.4, 110.1, 112.7, 113.0, 126.0, 128.6, 132.0, 151.9.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{18}N_2ONa$ $[M + Na]^+$: 313.1311, found: 313.1322.

[0448] ＜化合物（ＩＩ）－２－１０２の製造＞

上記で得られた化合物（ＩＩ）－２－１０１を、メタノール中に溶解させ、このメタノール溶液を０℃に冷却し、ここへ、塩化水素を１Ｍの濃度で含むジエチルエーテル溶液（２０ｍＬ）を滴下した。

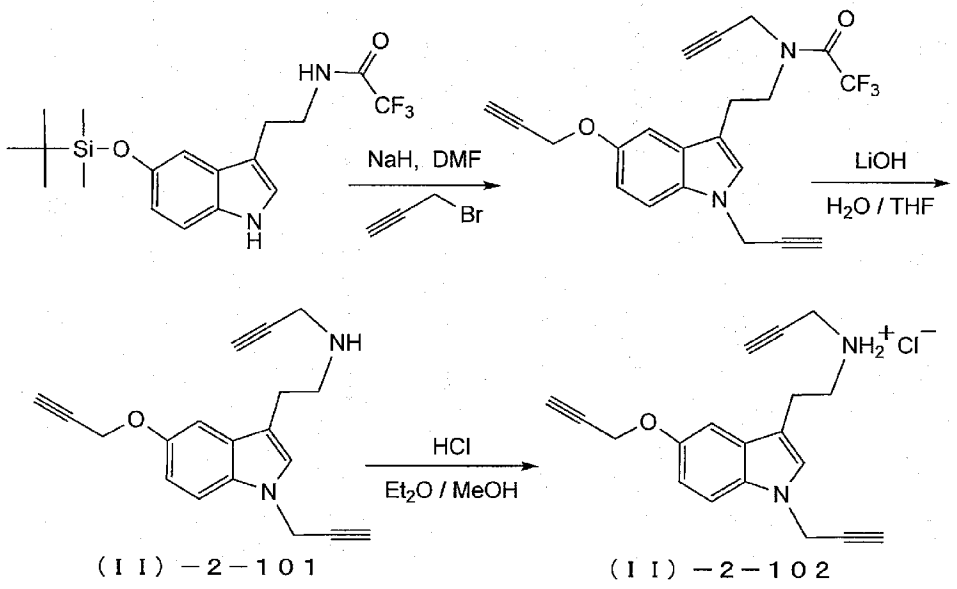
次いで、析出した固体をろ別し、減圧乾燥させることにより、目的物であるＮ－プロパルギル－２－（１－プロパルギル－５－プロパルギルオキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチルアミン塩酸塩（すなわち、化合物（ＩＩ）－２－１０２）を得た（収量２０ｍｇ）。

得られた化合物（ＩＩ）－２－１０２のＮＭＲデータを以下に示す。

[0449] ^{1}H NMR of HCl salt (400 MHz, CD_3OD) δ2.84 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 2.92 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.23-3.26 (m, 1 H)

, 3.41 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.75-4.76 (m, 2 H), 4.93-4.94 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

[0450] [化56]



（ＩＩ）－２－１０１ （ＩＩ）－２－１０２

[0451] ［実施例１５］

化合物（Ｉ）－１－１０３をＮ２７細胞（Ｎ２７ラットドーパミン産生神経細胞、Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社）の培養液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液を作成した。ここで、Ｎ２７細胞培養液とは１０％ＦＢＳ（Ｆｅｔａｌ　Ｂｏｖｉｎｅ　Ｓｅｒｕｍ）、抗生物質（ペニシリン・ストレプトマイシン）をＰＲＭＩ１６４０基礎培地に加えたものである。この溶液の化合物（Ｉ）－１－１０３の濃度は、５０μｍｏｌ／Ｌとした。３７℃の化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液に、カバーガラス上で培養したＮ２７細胞をカバーガラスごと３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片（カバーガラス）を取り出し、濃度が４質量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅ，　ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８、５５５、５９４および６４７蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１０に示す。

図１０は、化合物（Ｉ）－１－１０３を上記４種の蛍光色素により検出したＮ２７細胞の撮像データである。図１０Ａは、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８によりラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合のＮ２７細胞の撮像データであり、図１０Ｂは、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　５５５によりラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合のＮ２７細胞の撮像データであり、図１０Ｃは、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　５９４によりラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合のＮ２７細胞の撮像データであり、図１０Ｄは、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７によりラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３を用いた場合のＮ２７細胞の撮像データである。

[0452] 実施例１５の結果から、化合物（Ｉ）－１－１０３が、Ｎ２７細胞に取り込まれ、これを前記蛍光色素により検出できることが示された。この結果から、任意の蛍光色素により化合物（Ｉ）－１－１０３をラベル化することができ、これを検出できると考えられる。

[0453] ［実施例１６］

Ｎ２７細胞をカバーガラス上で培養し、播種1日後にＣｅｌｌＬｉｇｈｔ　ＲＦＰ－Ａｃｔｉｎ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）を用いて遺伝子導入した。更に３７℃で２日間培養した。その後、化合物（Ｉ）－１－１０３をＮ２７細胞の培養液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液を作成した。この溶液の化合物（Ｉ）－１－１０３の濃度は、１０μｍｏｌ／Ｌとした。３７℃の化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液に、カバーガラス上で培養したＲＦＰ－Ａｃｔｉｎ導入Ｎ２７細胞をカバーガラスごと３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片（カバーガラス）を取り出し、濃度が４質量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅ，　ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１１に示す。図１１Ａは、ＲＦＰ－Ａｃｔｉｎ導入Ｎ２７細胞におけるラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３の蛍光の撮像データであり、図１１Ｂは、図１１Ａと同じ領域におけるＲＦＰ－Ａｃｔｉｎの蛍光の撮像データであり、図１１Ｃは、図１１Ａの撮像データと図１１Ｂの撮像データとを重ねあわせた撮像データである。

[0454] 実施例１６の結果から、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３と、蛍光タンパク質等によりラベルされた細胞形態マーカーと、を組み合わせて用いて、これらの局在を解析することができることが示された。

[0455] ［実施例１７］

化合物（Ｉ）－１－１０３を人工脳脊髄液に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液を調製した。ここで、人工脳脊髄液とは、１２６ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含有し、かつ２６ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）を含有し、かつ１ｍｍｏｌ／Ｌの濃度でリン酸二水素ナトリウム（NaH_2PO_4）を含有し、かつ１０ｍｍｏｌ／Ｌの濃度でデキストロースを含有し、かつ３ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化カリウム（ＫＣｌ）を含有し、かつ１ｍｍｏｌ／Ｌの濃度で塩化マグネシウム（$MgCl_2$）を含有し、かつ３ｍｍｏｌ／Ｌ の濃度で塩化カルシウム（$CaCl_2$）を含有する、ｐＨ７．３の水溶液である。この溶液の化合物（Ｉ）－１－１０３の濃度は、１０μｍｏｌ／Ｌとした。

マウスの中脳から急性脳スライス（厚さ３００μｍ）を作製し、これを試験片とした。

３７℃の化合物（Ｉ）－１－１０３の溶液に、試験片を３０分浸漬した。その後、化合物（Ｉ）－１－１０３を含まない３７℃の人工脳脊髄液に３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片を取り出し、濃度が４質量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅ，　ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、これをドーパミンを産生・放出する細胞が特異的に有するＴｙｒｏｓｉｎｅ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ（チロシン水酸化酵素）を特異的に認識する抗体（抗Ｔｙｒｏｓｉｎｅ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ抗体、Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社）を溶解した抗体溶液と反応させ、更にこの試験片を、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　５５５蛍光色素が付加され抗Ｔｙｒｏｓｉｎｅ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ抗体を認識する抗体溶液と反応させ、細胞が発現するＴｙｒｏｓｉｎｅ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅを蛍光標識した。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１２に示す。図１２Ａは、試験片のラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３の撮像データであり、図１２Ｂは、図１２Ａと同じ領域における試験片のラベル化された抗Ｔｙｒｏｓｉｎｅ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ抗体の撮像データであり、図１２Ｃは、図１２Ａの撮像データと図１２Ｂの撮像データとを重ねあわせた撮像データである。図１２Ｄ、図１２Ｅ及び図１２Ｆは、それぞれ、図１２Ａ、図１２Ｂ及び図１２Ｃ

のデータを３倍に拡大した撮像データである。

[0456] 実施例１７の結果は、脳組織中のドーパミンを産生し放出する中脳の神経細胞におけるＴｙｒｏｓｉｎｅ Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅのシグナルが、化合物（Ｉ）－１－１０３のシグナルと一致する部位があることを示している。この結果から、中脳のドーパミン産生神経細胞が化合物（Ｉ）－１－１０３を取り込むことが明らかになった。すなわち、これらの細胞、生体組織において、化合物（Ｉ）－１－１０３はドーパミンのアナログとして認識されていることが明らかになった。また、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３は、ドーパミン産生神経細胞を特異的に検出するプローブとして用いることができるを示している。

[0457] ［実施例１８］

ラット初代培養大脳皮質アストロサイト（Ｌｏｎｚａ社）をカバーガラス上で培養し、６日後に解析した。

化合物（Ｉ）－１－１０３をアストロサイト培養液（Ｌｏｎｚａ社Ａｓｔｒｏｃｙｔｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｍｅｄｉｕｍ）に溶解させ、化合物（Ｉ）－１－１０３を１００μｍｏｌ／Ｌの濃度で含有する溶液を作成した。また、化合物（Ｉ）－１－１０３と、細胞外からドーパミンを取り込むドーパミン輸送体を阻害する薬剤であるＪＨＷ００７（Ｔｏｃｒｉｓ社）とをアストロサイト培養液に溶解させて、化合物（Ｉ）－１－１０３を１００μｍｏｌ／Ｌの濃度で含有し、かつ、ＪＨＷ００７を１０μｍｏｌ／Ｌの濃度で含有する溶液を作成した。次に、カバーガラス上で培養したラット初代培養アストロサイトをカバーガラスごとこれらの溶液に３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片（カバーガラス）を取り出し、濃度が４質量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒｅｄ Ｓａｌｉｎｅ，ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％ Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用

い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１３に示す。図１３Ａは、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３のみを含有する溶液に浸した、アストロサイト細胞におけるラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３の撮像データであり、図１３Ｂは、ラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３と、ドーパミン取込み阻害剤ＪＨＷ００７とを含む溶液に浸した、アストロサイト細胞におけるラベル化された化合物（Ｉ）－１－１０３を撮像したデータである。

[0458] 実施例１８の結果は、第一に、化合物（Ｉ）－１－１０３がドーパミンのアナログとして大脳皮質のグリア細胞であるアストロサイトに取り込まれることを示しており、第二に、化合物（Ｉ）－１－１０３の取込みがドーパミン輸送体を介して行われることを示している。また、このように神経細胞におけるドーパミン取込み阻害剤の効果を可視化することができたことから、パーキンソン病やうつ病をはじめとする種々の精神疾患の治療に重要であるドーパミンおよび他の神経調節物質群の取込み阻害剤の評価において、本発明が有用であることが示された。

[0459] ［実施例１９］

ラット初代培養線条体神経細胞及び大脳皮質アストロサイト（Ｌｏｎｚａ社）をカバーガラス上で培養し、それぞれ培養２８日、３日後に解析した。

化合物ＩＩ－１－１０１を、神経細胞培養液（Ｌｏｎｚａ社Ｐｒｉｍａｒｙ　Ｎｅｕｒｏｎ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｍｅｄｉｕｍ）及びアストロサイト培養液（Ｌｏｎｚａ社Ａｓｔｒｏｃｙｔｅ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｍｅｄｉｕｍ）に溶解させて、化合物ＩＩ－１－１０１を１００μｍｏｌ／Ｌの濃度で含有する溶液を作製した。次に、カバーガラス上で培養したラット初代培養線条体神経細胞及びアストロサイトをカバーガラスごとこれらの溶液に３０分浸漬した。

次いで、これら溶液から試験片（カバーガラス）を取り出し、濃度が４質

量％であるパラホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅ，　ＰＢＳ）を用いて、試験片を化学固定し、さらに、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００溶液を用いて、この試験片を可溶化した。

次いで、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社のＣｌｉｃｋ－ｉＴ反応試薬を用い、銅触媒の存在下で、アジド基が付加されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）　４８８蛍光色素を、上記の可溶化した試験片と反応させた。

次いで、共焦点顕微鏡（オリンパス社製「ＦＶ１０００」）を用い、反応後の試験片を観察した。結果を図１４に示す。図１４Ａは、初代培養線条体神経細胞におけるラベル化された化合物ＩＩ－１－１０１の撮像データであり、図１４Ｂは、初代培養アストロサイトにおけるラベル化された化合物ＩＩ－１－１０１の撮像データである。

[0460] 実施例１９の結果は、化合物ＩＩ－１－１０１が線条体神経細胞及びアストロサイトに取り込まれることを示している。化合物ＩＩ－１－１０１を利用することで、多くの抗うつ薬の作用であるセロトニンの取込み阻害機能等を評価できると考えられる。

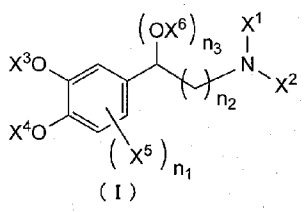
産業上の利用可能性

[0461] 本発明は、脳内における神経機能調節物質の作用の解析に利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

（一般式（Ｉ）中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]及びＸ[4]は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ[1]及びＸ[2]が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ[3]及びＸ[4]が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ[5]は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ[6]は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

n_1及びn_3は、それぞれ独立に、０又は１であり；

n_2は、１～５の整数であり；

ただし、前記n_1が０であり、かつ前記n_3が１である場合には、前記Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]及びＸ[6]のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1が１であり、かつ前記n_3が０である場合には、前記Ｘ[1]、

X^2、X^3、X^4及びX^5のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

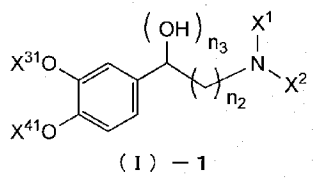
前記n_1及び前記n_3がともに０である場合には、前記X^1、X^2、X^3及びX^4のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_1及び前記n_3がともに１である場合には、前記X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

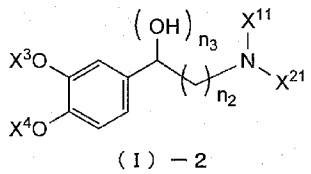
で表される化合物又はその塩。

[請求項2] 前記一般式（Ｉ）で表される化合物が、下記一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４：

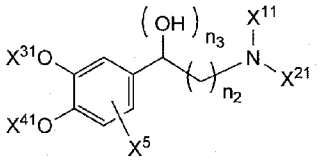
[化2]



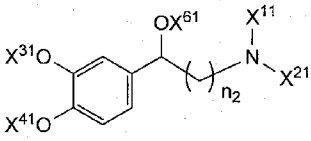
（Ｉ）－１



（Ｉ）－２



（Ｉ）－３



（Ｉ）－４

（一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４中、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、n_2及びn_3は、前記と同じであり；

X^{11}、X^{21}、X^{31}及びX^{41}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{11}及びX^{21}が前記アルキル基である場合、又は、X^{31}及びX^{41}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{61}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ただし、一般式（Ｉ）－１中、前記X^1及びX^2のいずれか一方又

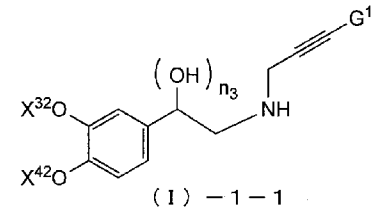
は両方は、前記不飽和炭化水素基であり、

一般式（Ｉ）－２中、前記Ｘ^{3}及びＸ^{4}のいずれか一方又は両方は、前記不飽和炭化水素基である。）

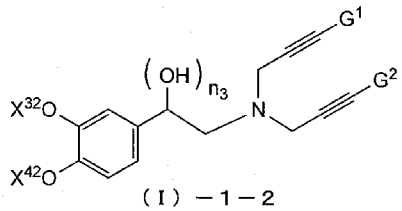
で表される化合物である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 前記一般式（Ｉ）－１、（Ｉ）－２、（Ｉ）－３又は（Ｉ）－４で表される化合物が、下記一般式（Ｉ）－１－１、（Ｉ）－１－２、（Ｉ）－２－１、（Ｉ）－２－２、（Ｉ）－２－３、（Ｉ）－３－１又は（Ｉ）－４－１：

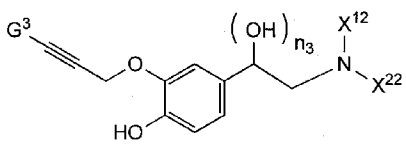
[化3]



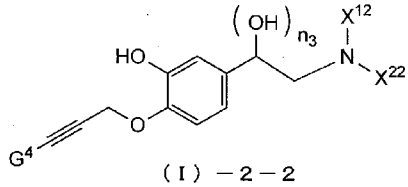
（Ｉ）－１－１



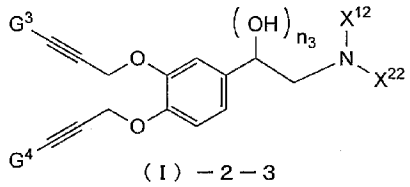
（Ｉ）－１－２



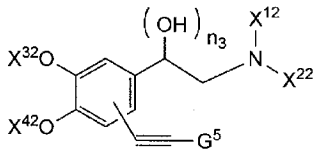
（Ｉ）－２－１



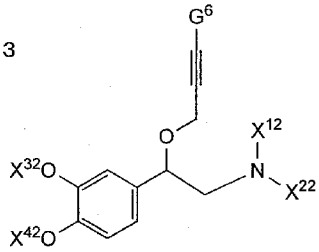
（Ｉ）－２－２



（Ｉ）－２－３



（Ｉ）－３－１



（Ｉ）－４－１

（一般式（Ｉ）－１－１、（Ｉ）－１－２、（Ｉ）－２－１、（Ｉ）－２－２、（Ｉ）－２－３、（Ｉ）－３－１又は（Ｉ）－４－１中、Ｘ^{12}、Ｘ^{22}、Ｘ^{32}及びＸ^{42}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、Ｘ^{12}及びＸ^{22}が前記アルキル基で

ある場合、又は、X^{32}及びX^{42}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

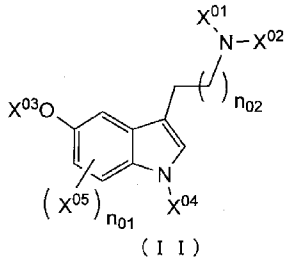
G^1、G^2、G^3、G^4、G^5及びG^6は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_3は、前記と同じである。）

で表される化合物である、請求項２に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 下記一般式（ＩＩ）：

[化4]



（ＩＩ）

（一般式（ＩＩ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外

に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

n_{02}は、１～５の整数であり；

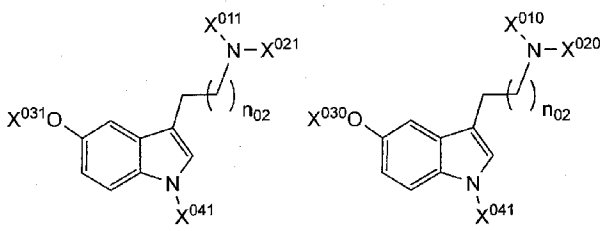
ただし、前記n_{01}が０である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

前記n_{01}が１である場合には、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}、X^{04}及びX^{05}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

で表される化合物又はその塩。

[請求項5] 前記一般式（ＩＩ）で表される化合物が、下記一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２：

[化5]



（ＩＩ）－１ （ＩＩ）－２

（一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２中、n_{02}は、前記と同じであり；

X^{011}、X^{021}及びX^{031}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～９のアルキル基であり、X^{011}及びX^{021}が前記アルキル基で

ある場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

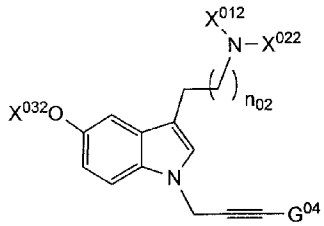
X^{041}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

X^{010}、X^{020}及びX^{030}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{010}及びX^{020}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、X^{010}、X^{020}及びX^{030}の１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基である。）

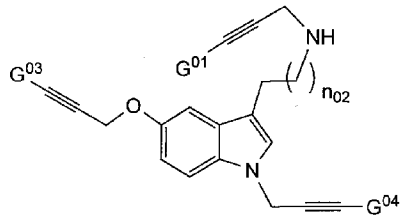
で表される化合物である、請求項４に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 前記一般式（ＩＩ）－１又は（ＩＩ）－２で表される化合物が、下記一般式（ＩＩ）－１－１、（ＩＩ）－２－１、（ＩＩ）－２－２、（ＩＩ）－２－３、（ＩＩ）－２－４又は（ＩＩ）－２－５：

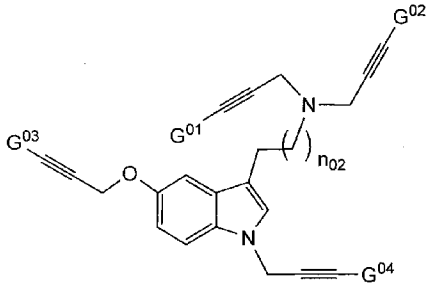
[化6]



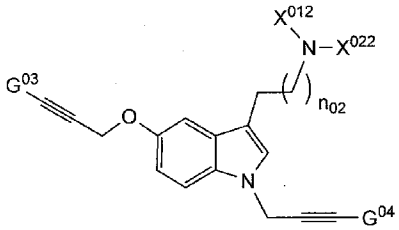
（ＩＩ）－１－１



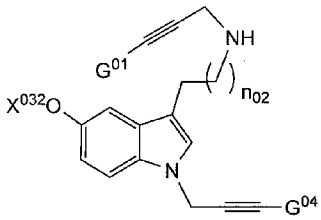
（ＩＩ）－２－１



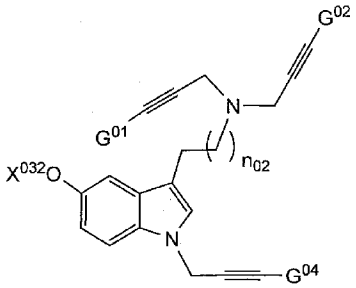
（ＩＩ）－２－２



（ＩＩ）－２－３



（ＩＩ）－２－４



（ＩＩ）－２－５

（一般式（ＩＩ）－１－１、（ＩＩ）－２－１、（ＩＩ）－２－２、（ＩＩ）－２－３、（ＩＩ）－２－４又は（ＩＩ）－２－５中、X^{012}、X^{022}及びX^{032}は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数１～５のアルキル基であり、X^{012}及びX^{022}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

G^{01}、G^{02}、G^{03}及びG^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アリール基、トリアルキルシリル基、ジアルキルモノアリールシリル基、モノアルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオ

キシ基、アラルキル基、トリアルキルシリルアルキル基、ジアルキルモノアリールシリルアルキル基、モノアルキルジアリールシリルアルキル基、トリアリールシリルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、アリールカルボニルオキシアルキル基又はアラルキルカルボニルオキシアルキル基であり；

n_{02}は、前記と同じである。）

で表される化合物である、請求項５に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその塩からなる、神経機能調節物質。

[請求項8] 炭素原子間の三重結合を有する基を含む、神経機能調節物質。

[請求項9] 前記神経機能調節物質が、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン若しくはセロトニン中の、１個又は２個以上の水素原子が、前記炭素原子間の三重結合を有する基で置換された構造を有する化合物又はその塩である、請求項８に記載の神経機能調節物質。

[請求項10] 請求項７～９のいずれか一項に記載の神経機能調節物質の、神経細胞中への取り込みの状態、又は、取り込みによってもたらされる細胞応答の状態を評価する、神経機能調節物質の評価方法。

[請求項11] 下記一般式（I^A）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、

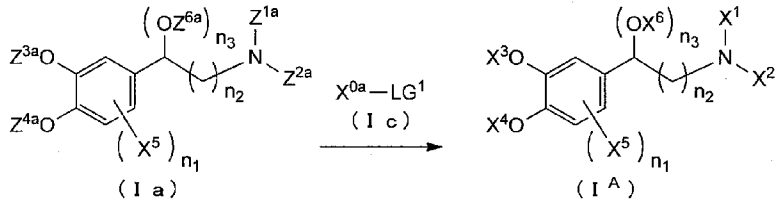
下記一般式（Ｉａ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物と、を反応させる工程と、

下記Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、

を行うことにより、下記一般式（I^A）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物における、下記Z^{1a}、Z^{2a}、Z^{3a}、Z^{4a}及びZ^{6a}のうち、水素原子であるものが、下

記Ｘ^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[化7]



（一般式（ＩA）、（Ｉａ）又は（Ｉｃ）中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}及びＸ^{4}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、Ｘ^{1}及びＸ^{2}が前記アルキル基である場合、又は、Ｘ^{3}及びＸ^{4}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

Ｘ^{5}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

Ｘ^{6}は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり；

ｎ$_{1}$及びｎ$_{3}$は、それぞれ独立に、０又は１であり；

ｎ$_{2}$は、１～５の整数であり；

ただし、前記Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}及びＸ^{4}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

Ｘ^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有して

いてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

ＬＧ^{1}は脱離基であり；

Ｚ^{1a}、Ｚ^{2a}、Ｚ^{3a}、Ｚ^{4a}及びＺ^{6a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Ｚ^{1a}及びＺ^{2a}が前記アルキル基である場合、又は、Ｚ^{3a}及びＺ^{4a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Ｚ^{1a}、Ｚ^{2a}、Ｚ^{3a}、Ｚ^{4a}及びＺ^{6a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

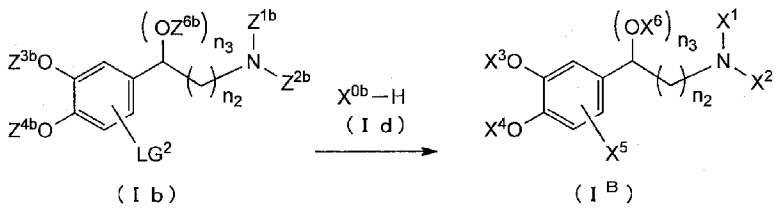
[請求項12] 下記一般式（ＩＢ）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、

下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物と、を反応させる工程と、

下記Ｚ^{1b}、Ｚ^{2b}、Ｚ^{3b}、Ｚ^{4b}及びＺ^{6b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、

を行うことにより、下記一般式（ＩＢ）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物における、下記ＬＧ^{2}が、下記Ｘ^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[化8]



(Ib) (IB)

（一般式（IB）、（Ib）又は（Id）中、X1、X2、X3及びX4は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数3～9の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、1個又は2個以上のメチレン基を有する場合、1個の前記メチレン基又は2個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X1及びX2が前記アルキル基である場合、又は、X3及びX4が前記アルキル基である場合には、これら2個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X5は、炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数2～8の不飽和炭化水素基であり；

X6は、水素原子、又は炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数3～9の不飽和炭化水素基であり；

n_3は、0又は1であり；

n_2は、1～5の整数であり；

LG2は脱離基であり；

Z1b、Z2b、Z3b、Z4b及びZ6bは、それぞれ独立に、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素原子間の三重結合を1～4個有し、置換基を有していてもよい炭素数3～9の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Z1b及びZ2bが前記アルキル基である場合、又は、

Z^{3b}及びZ^{4b}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。）

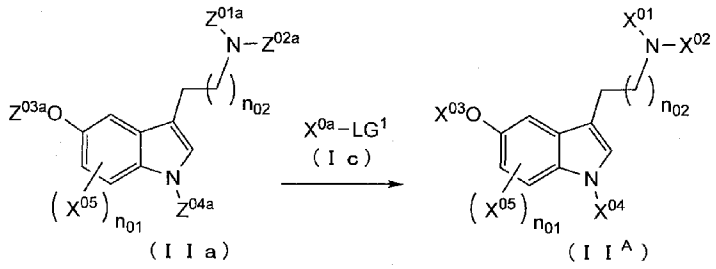
[請求項13] 下記一般式（ＩＩ^{A}）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、

下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｃ）で表される化合物と、を反応させる工程と、

下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、

を行うことにより、下記一般式（ＩＩ^{A}）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（ＩＩａ）で表される化合物における、下記Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、水素原子であるものが、下記X^{0a}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[化9]



（一般式（ＩＩ^{A}）、（ＩＩａ）又は（Ｉｃ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基

が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

n_{01}は、０又は１であり；

n_{02}は、１～５の整数であり；

ただし、前記X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}のうち、１種又は２種以上は、前記不飽和炭化水素基であり、

X^{0a}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく；

LG^{1}は脱離基であり；

Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は保護基であり、Z^{01a}及びZ^{02a}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく、ただし、Z^{01a}、Z^{02a}、Z^{03a}及びZ^{04a}のうち、１種又は２種以上は、水素原子である。）

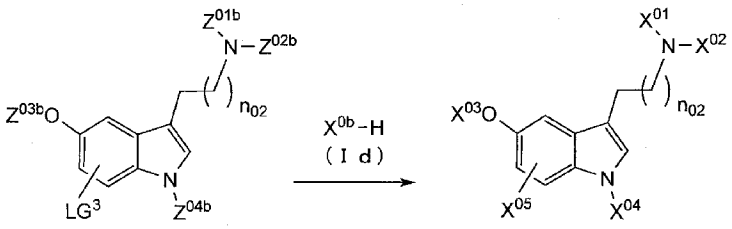
[請求項14] 下記一般式（ＩＩ^{B}）で表される化合物又はその塩の製造方法であって、

下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物と、下記一般式（Ｉｄ）で表される化合物と、を反応させる工程と、

下記Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}のうち、１種又は２種以上が下記保護基である場合には、前記反応させる工程の後で、さらに、前記保護基を除去する工程と、

を行うことにより、下記一般式（ＩＩ^{B}）で表される化合物又はその塩として、下記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物における、下記LG^{3}が、下記X^{0b}で置換された構造の化合物又はその塩を得る、化合物又はその塩の製造方法。

[化10]



（ＩＩｂ） （ＩＩ^{B}）

（一般式（ＩＩ^{B}）、（ＩＩｂ）又は（Ｉｄ）中、X^{01}、X^{02}、X^{03}及びX^{04}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、又は炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基であり、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端にメチレン基を有する場合、前記メチレン基はカルボニル基で置換されていてもよく、前記不飽和炭化水素基が、その結合先側の末端以外に、１個又は２個以上のメチレン基を有する場合、１個の前記メチレン基又は２個以上の互いに隣接していない前記メチレン基は、酸素原子で置換されていてもよく、X^{01}及びX^{02}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{05}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基であり；

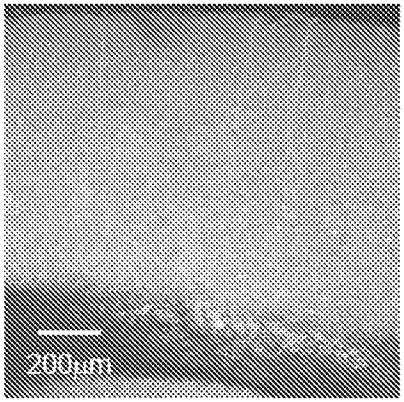
n_{02}は、１～５の整数であり；

LG^{3}は脱離基であり；

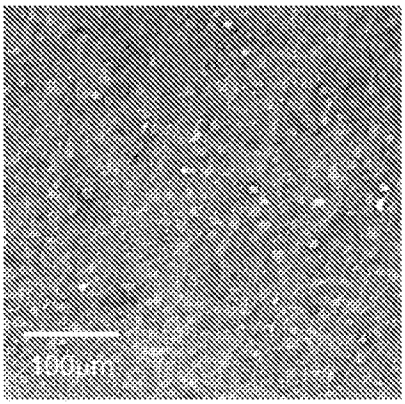
Z^{01b}、Z^{02b}、Z^{03b}及びZ^{04b}は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数１～９のアルキル基、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数３～９の不飽和炭化水素基、又は保護基であり、Z^{01b}及びZ^{02b}が前記アルキル基である場合には、これら２個のアルキル基は相互に結合して環を形成していてもよく；

X^{0b}は、炭素原子間の三重結合を１～４個有し、置換基を有していてもよい炭素数２～８の不飽和炭化水素基である。）

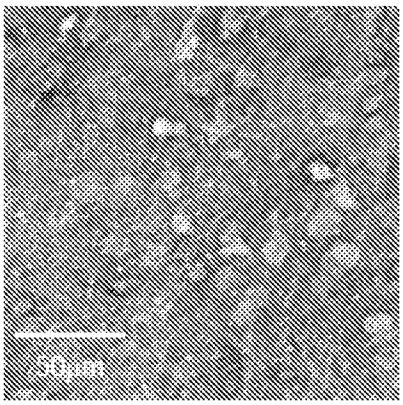
[図1A]



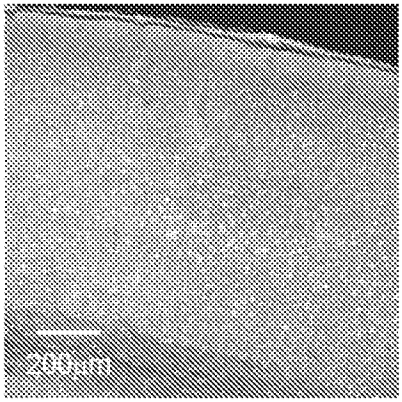
[図1B]



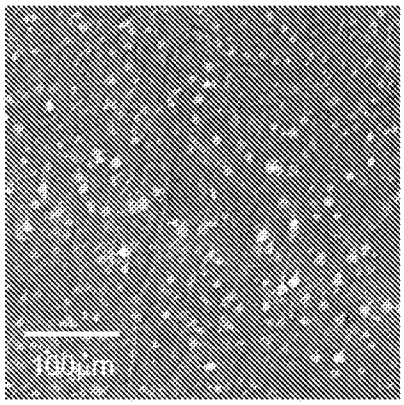
[図1C]



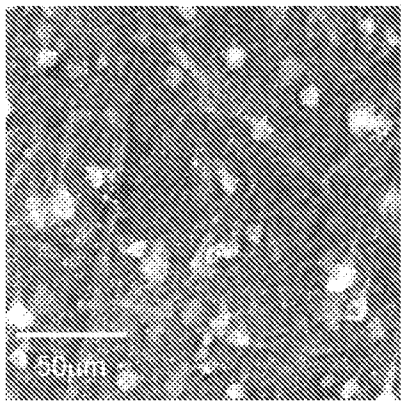
[図2A]



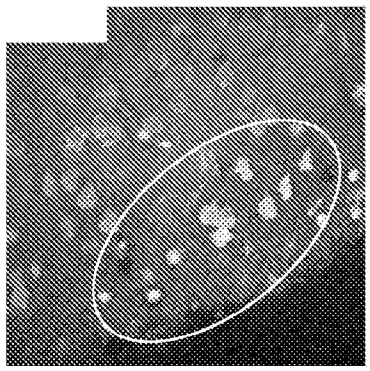
[図2B]



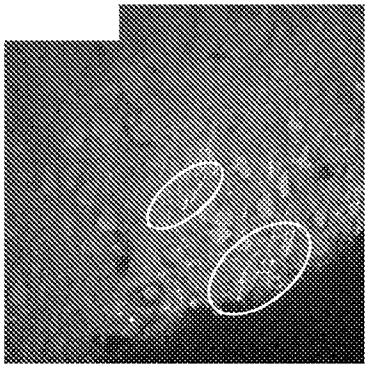
[図2C]



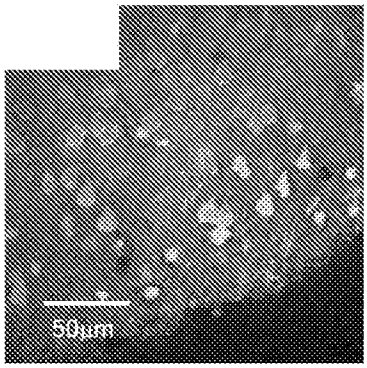
[図3A]



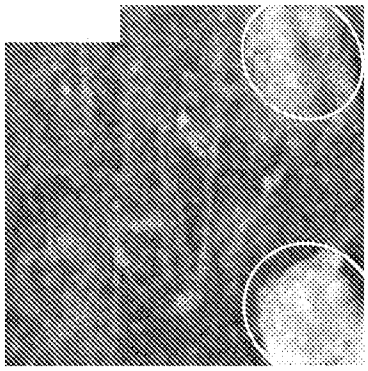
[図3B]



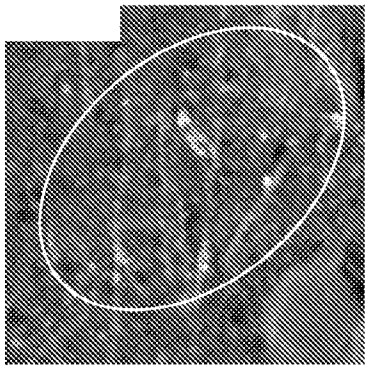
[図3C]



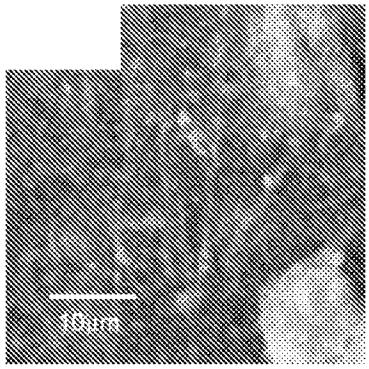
[図3D]



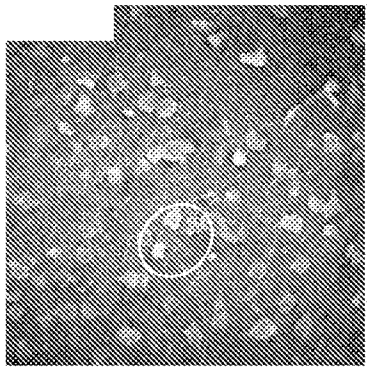
[図3E]



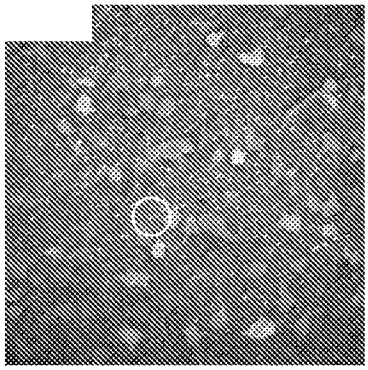
[図3F]



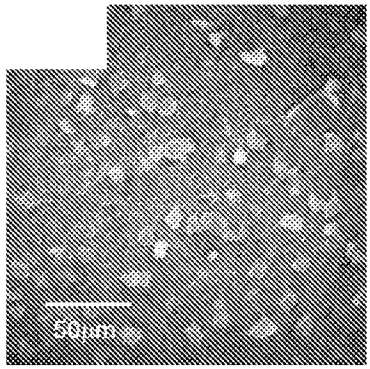
[図4A]



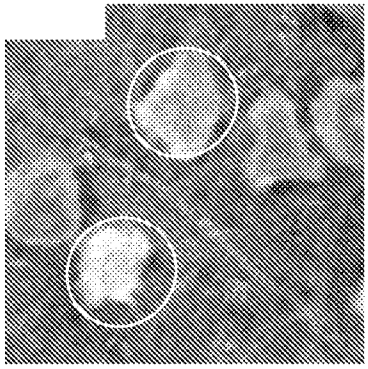
[図4B]



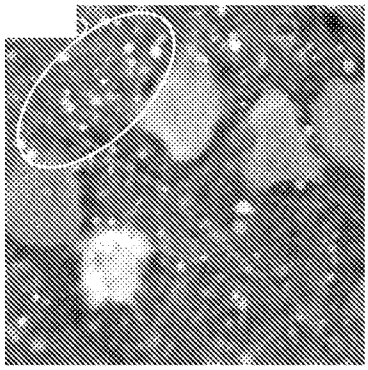
[図4C]



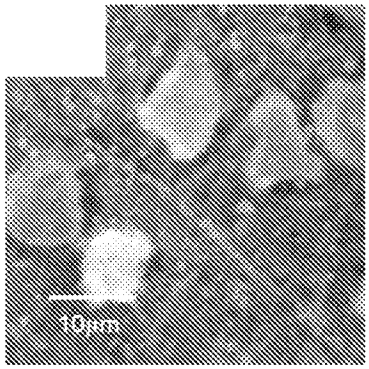
[図4D]



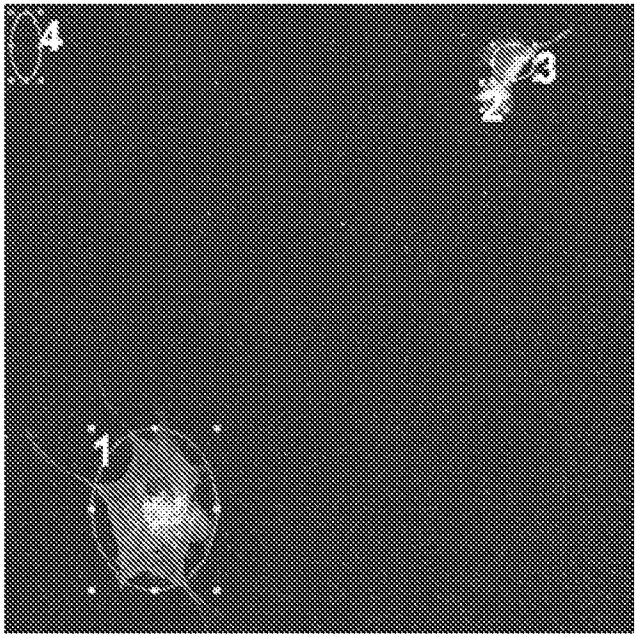
[図4E]



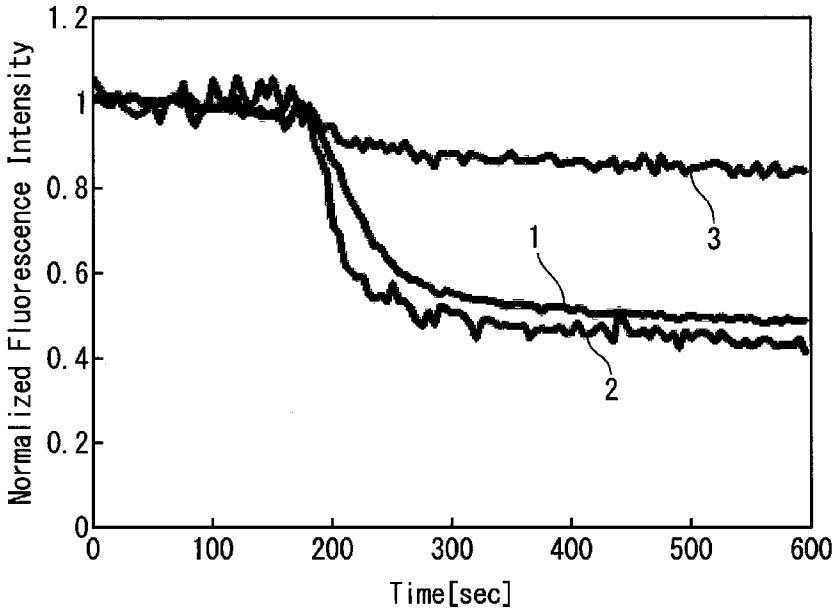
[図4F]



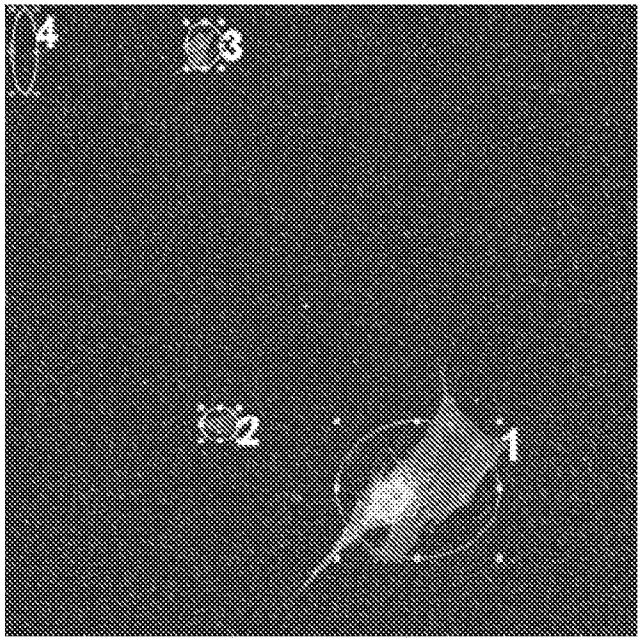
[図5A]


4
3
2
1

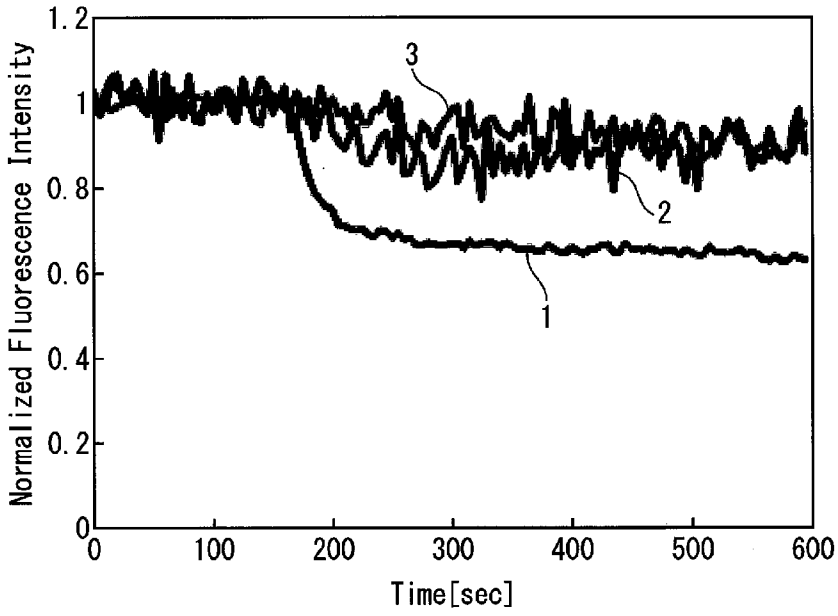
[図5B]


Normalized Fluorescence Intensity
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
100
200
300
400
500
600
Time[sec]
1
2
3

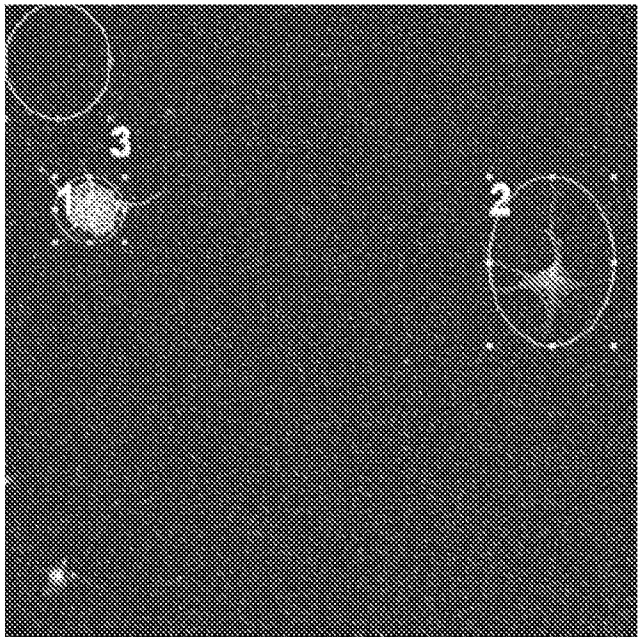
[図6A]


4
3
2
1

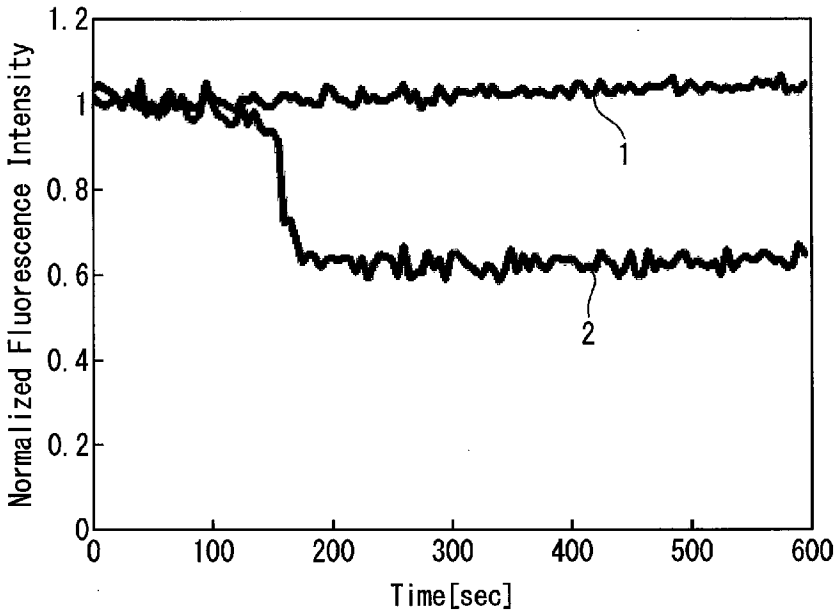
[図6B]


Normalized Fluorescence Intensity
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
100
200
300
400
500
600
Time[sec]
3
2
1

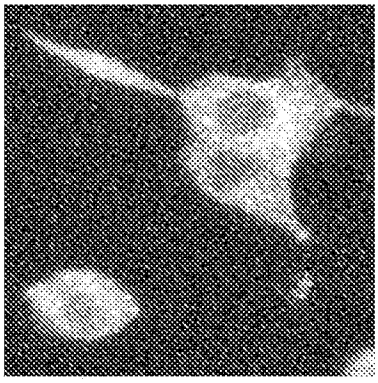
[図7A]


3
1
2

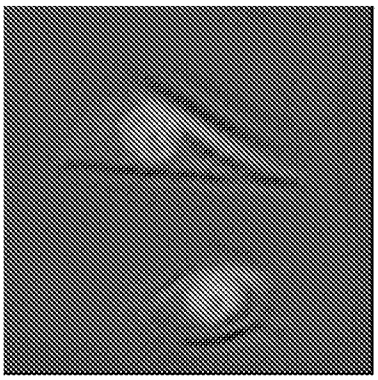
[図7B]


Normalized Fluorescence Intensity
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
100
200
300
400
500
600
Time[sec]
1
2

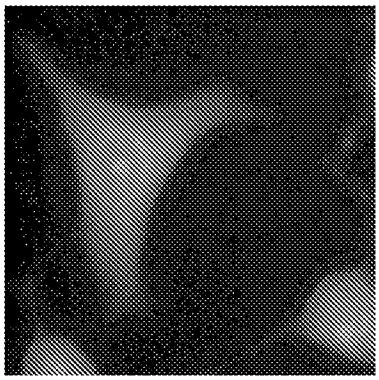
[図8A]



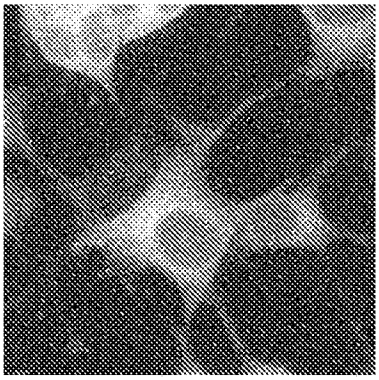
[図8B]



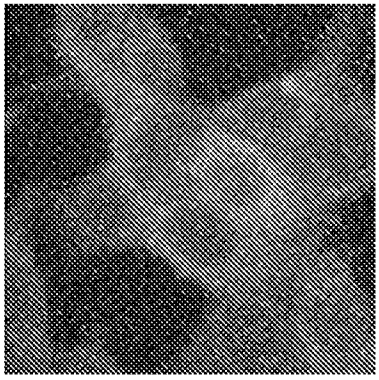
[図8C]



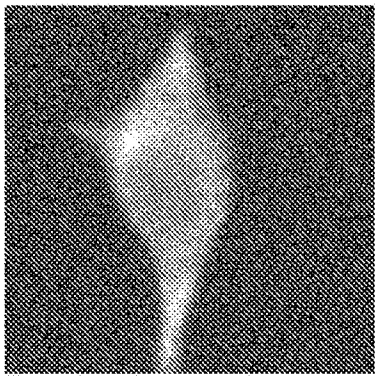
[図8D]



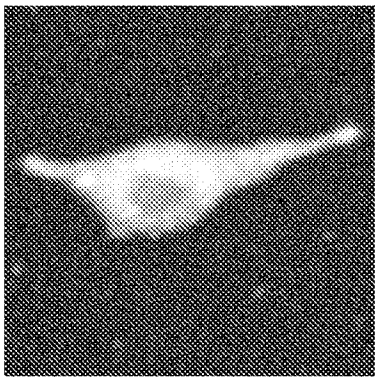
[図8E]



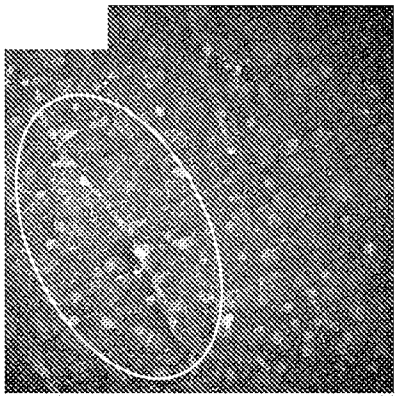
[図8F]



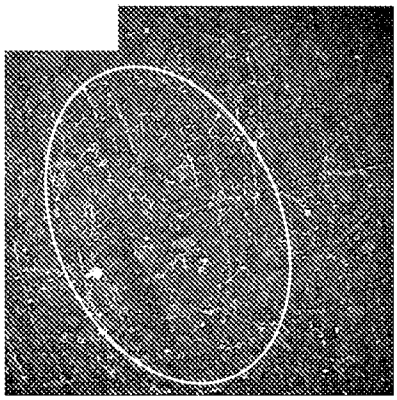
[図8G]



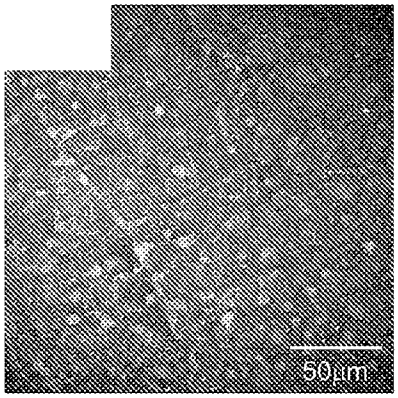
[図9A]



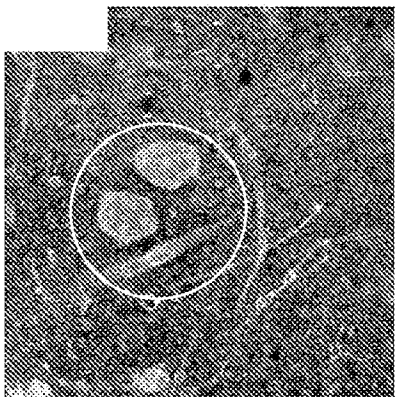
[図9B]



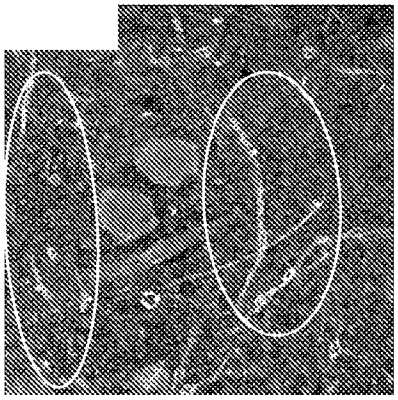
[図9C]



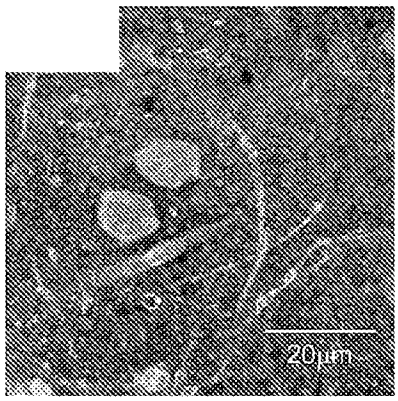
[図9D]



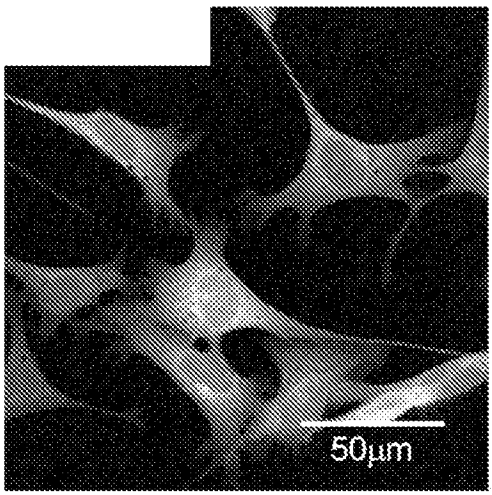
[図9E]



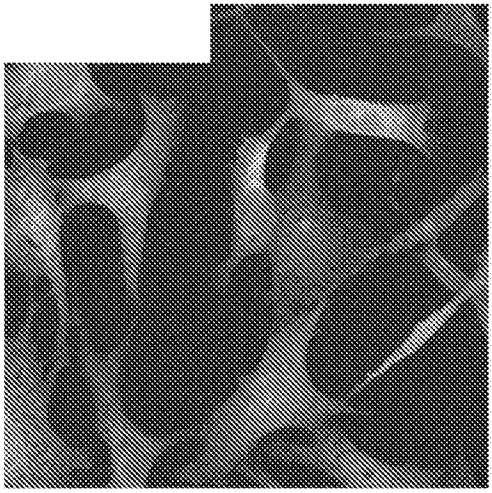
[図9F]



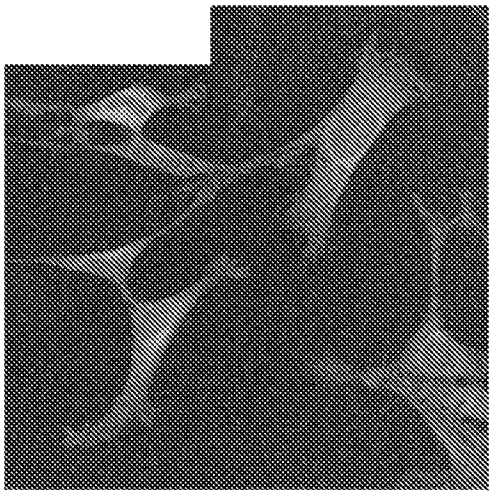
[図10A]



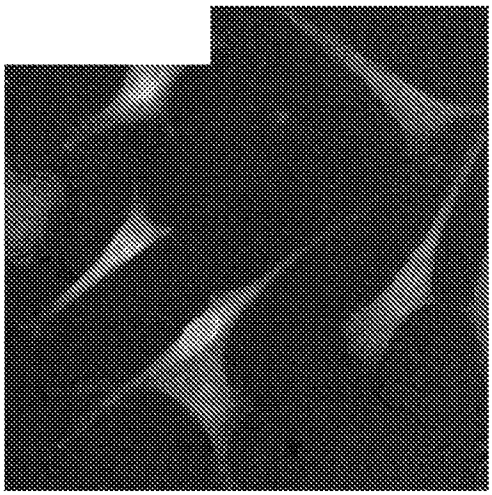
[図10B]



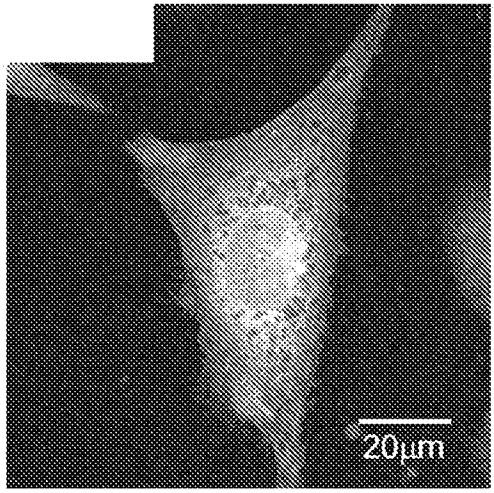
[図10C]



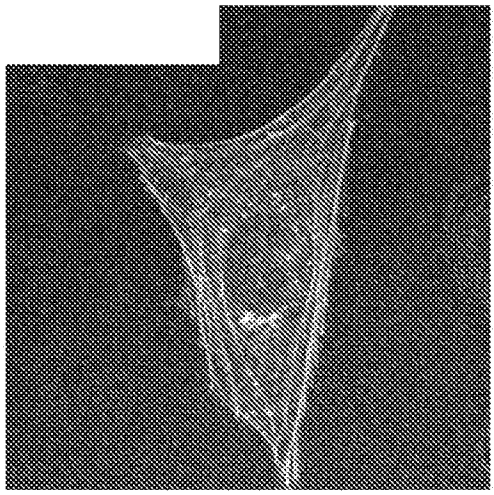
[図10D]



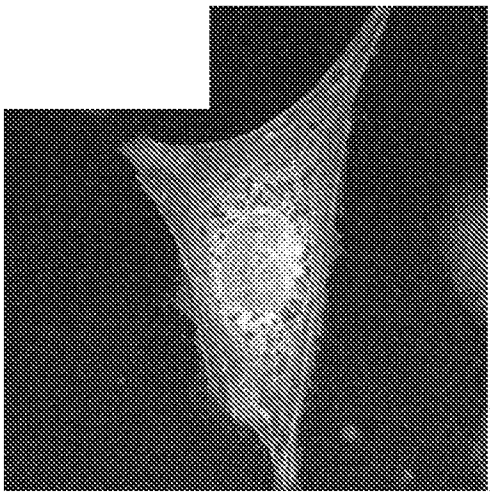
[図11A]



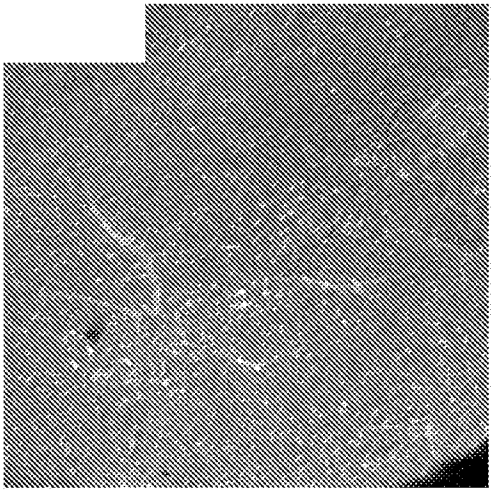
[図11B]



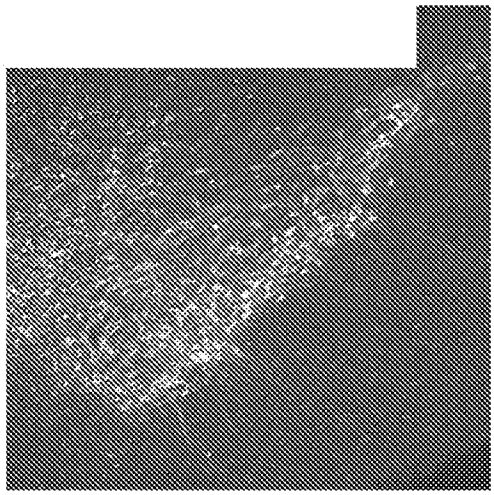
[図11C]



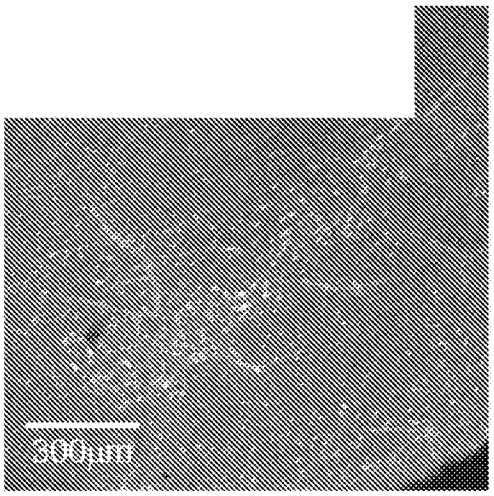
[図12A]



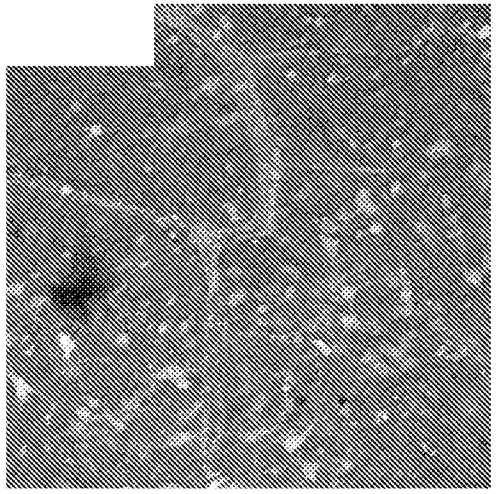
[図12B]



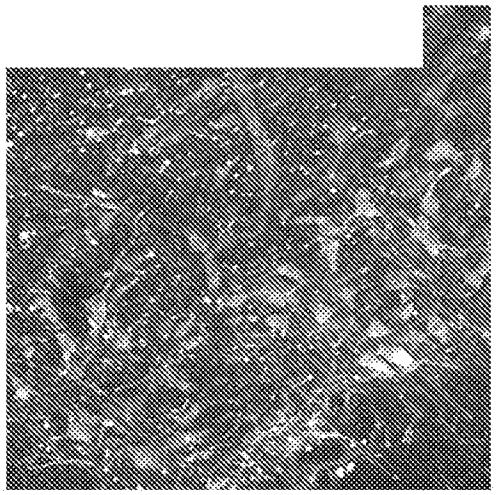
[図12C]



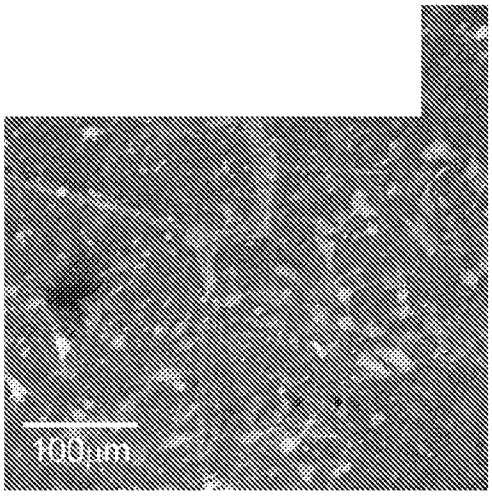
[図12D]



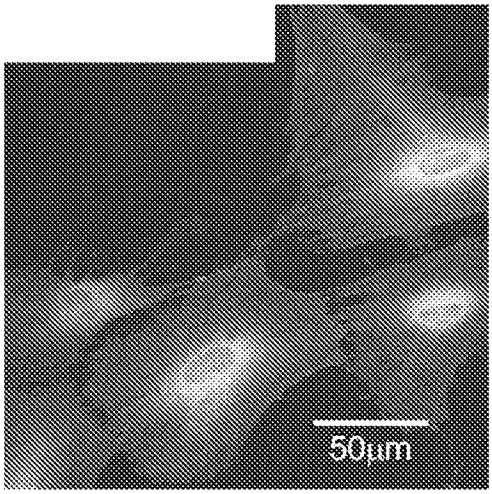
[図12E]



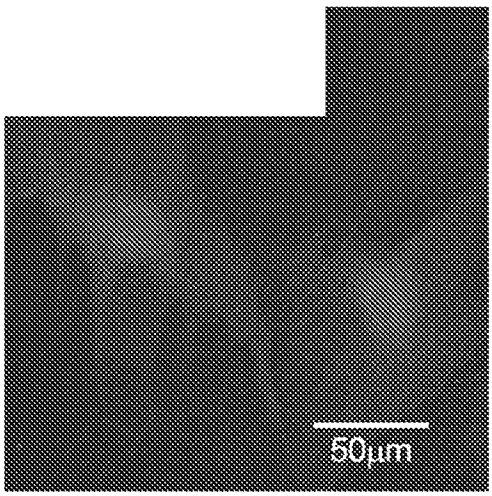
[図12F]



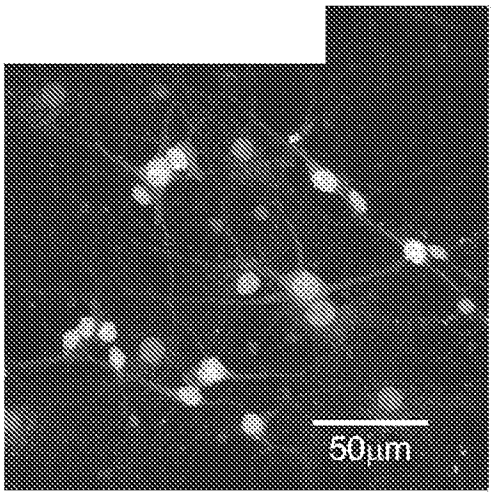
[図13A]



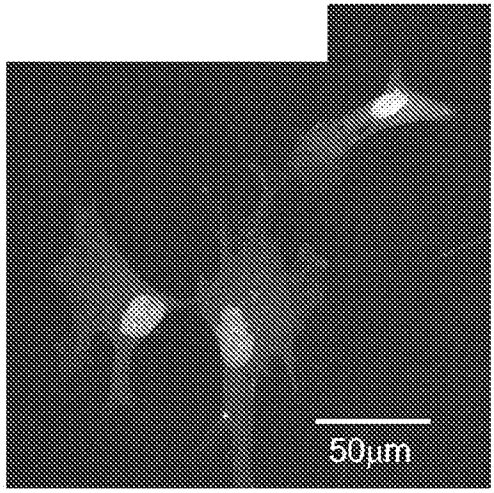
[図13B]



[図14A]



[図14B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/031022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. See extra sheet

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.Cl. C07C215/00, A61K31/00, C07C213/00, C07C217/00, C07D209/00, C07D317/00, C12Q1/00, G01N33/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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.
X	KANG, Do-Hyun et al., "Mussel-Inspired Universal Bioconjugation of Polydiacetylene Liposome for Droplet-Array Biosensors", ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(48), pp. 42210-42216, page 42211, scheme 1, compound PCDA-dopamine	1-3, 7-9
X	MAGNE, Valentin et al., "Synthesis of Spiroindolenines via Regioselective Gold (I)-Catalyzed Cyclizations of N-Propargyl Tryptamines", Advanced Synthesis & Catalysis, 2017, 359(22), pp. 4036-4042, page 4038, table 2, compound 1C	4-9

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 October 2019 (28.10.2019)	12 November 2019 (12.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/031022

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEREGO, Luca Alessandro et al., "Copper-Catalyzed Hydroamination of Allenes: from Mechanistic Understanding to Methodology Development", ACS Catalysis, 2017, 7(7), pp. 4253-4264, Supporting Information, S31	1-3, 7-9 11-12
X	REGISTRY (SIN) [online], 16 February 1990, [retrieval date 28 October 2019] CAS Registration number 125436-87-5, 14 July 2006, [retrieval date 28 October 2019] CAS Registration number 892596-62-2	1-3, 7-9
X	JAYAKUMAR, Jayachandran et al., "Direct Synthesis of Protoberberine Alkaloids by Rh-Catalyzed C-H Bond Activation as the Key Step", Chemistry-A European Journal, 2016, 22(5), pp. 1800-1804, Supporting Information, pp. 3, 7-10	1-3, 7-9 11-12
X	ALVAREZ-PEREZ, Andrea et al., "Catalytic Cyclization of o-Alkynyl Phenethylamines via Osmacyclopropene Intermediates: Direct Access to Dopaminergic 3-Benzazepines, Angewandte Chemie", International Edition, 2015, 54(45), pp. 13357-13361, page 13359, scheme 2, compounds 1b, 1f, 1g	1-3, 7-9
X	CIOC, Razvan C. et al., "One-pot synthesis of N-substituted f3-amino alcohols from aldehydes and isocyanides", Chemistry-A European Journal, 2015, 21(21), pp. 7808-7813, page 7809, table 1, compound 4n	1-3, 7-9
X	MANONI, E. et al., "Organocatalytic enantioselective synthesis of 1-vinyl tetrahydroisoquinolines through allenamide activation with chiral Bronsted acids", RSC Advances, 2015, 5(14), pp. 10546-10550, page 10548, table 1, compounds 9e, 9f, 9g	1-3, 7-9
X	LIN, Jason Ching-Yao et al., "Characterization of Protein Serotonylation via Bioorthogonal Labeling and Enrichment", Journal of Proteome Research, 2014, 13(8), pp. 3523-3529, page 3524, fig. 1, compound 5-PT	4-9
X	REGISTRY (SIN) [online], 22 June 2001 [retrieval date 28 October 2019] CAS Registration number 342880-45-9	1-3, 7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/031022

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MITACHI, Katsuhiko et al., "Synthesis and structure-activity relationship of disubstituted benzamides as a novel class of antimalarial agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(14), pp. 4536-4539, page 4537, fig. 1. compound 44	1-3, 7-9
X	WO 2012/041934 A1 (KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN) 05 April 2012, page 54, compounds (Family: none)	1-3, 7-9
X	WANG, Zhenjun et al., "Synthesis and bioactivity of novel 1-substituted-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide", Youji Huaxue, 2011, 31(3), pp. 317-323, page 319, table 1, compounds 4a, 4e, page 322, right column, compound 4a	1-3, 7-9
X	ERMOLAT'EV, Denis S. et al., "Concise and Diversity-Oriented Route toward Polysubstituted 2-Aminoimidazole Alkaloids and Their Analogues", Angewandte Chemie, International Edition, 2010, 49(49), pp. 9465-9468, Supporting Information, S9	1-3, 7-9
X	GOLDMANN, Anja S. et al., "Biomimetic Mussel Adhesive Inspired Clickable Anchors Applied to the Functionalization of Fe304 Nanoparticles", Macromolecular Rapid Communications, 2010, 31(18), pp. 1608-1615, page 1610, scheme 1	1-3, 7-9, 11-12
X	LAMBERTH, Clemens et al., "Synthesis and fungicidal activity of N-2-(3-methoxy-4-propargyloxy) phenethyl amides. Part 3: Stretched and heterocyclic mandelamide oomyceticides", Pest Management Science, 2007, 63(1), pp. 57-62, page 59, fig. 2, compounds 9, 11	1-3, 7-9
X	JP 2007-515444 A (BAYER CROPSCIENCE AG) 14 June 2007, page 48, table 2 & WO 2005/066138 A1, page 47, table 2 & EP 1706387 A	1-3, 7-9
X	ARCADI, Antonio et al., "The reaction of acety lenic amines with tetraethy lammonium carbonate and hydrogen carbonate. Synthesis of 5-methy lene-1, 3-oxazolidin-2-ones", Synlett, 2005,(1), pp. 67-70, page 69, table 2, compound 1C	1-3, 7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/031022

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-527517 A (BASF AG.) 15 September 2005, example 4 & US 2005/0107619 A1, example 4 & WO 2003/076392 A2 & EP 1487786 A2	1-3, 7-9, 11-12
X	JP 63-179871 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 23 July 1988, pp. 30-32, reference example 16, 18-A, compound h & US 4882338 A, columns 35-36, table 9, reference example 16, compound h & EP 251294 A1	1-3, 7-9
X	JACKMAN, G. B. et al., "Some tryptamine derivatives: 1-ary loxy-3-[(2-indol-3-ylethyl)-amino] propan-2-ols", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1965, 17(11), pp. 742-746, page 745, bottom paragraph	4-9, 13-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C215/52(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/14(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, C07C213/08(2006.01)i, C07C215/66(2006.01)i, C07C217/60(2006.01)i, C07C217/70(2006.01)i, C07D209/32(2006.01)i, C07D317/58(2006.01)i, C12Q1/06(2006.01)i, G01N33/52(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０３１０２２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

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.　C07C215/00, A61K31/00, C07C213/00, C07C217/00, C07D209/00, C07D317/00, C12Q1/00, G01N33/00

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

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	関連する請求項の番号
X	KANG, Do Hyun et al., Mussel-Inspired Universal Bioconjugation of Polydiacetylene Liposome for Droplet-Array Biosensors, ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(48), p.42210-42216, 第４２２１１頁のスキーム１の化合物ＰＣＤＡ－ｄｏｐａｍｉｎｅ	1-3,7-9
X	MAGNE, Valentin et al., Synthesis of Spiroindolenines via Regioselective Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of N-Propargyl Tryptamines, Advanced Synthesis & Catalysis, 2017, 359(22), p.4036-4042, 第４０３８頁の表２の化合物１ｃ	4-9

☑　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の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	国際調査報告の発送日
２８．１０．２０１９	１２．１１．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｈ　８３１８
前田　憲彦
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

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	関連する請求項の番号
X	PEREGO, Luca Alessandro et al., Copper-Catalyzed Hydroamination of Allenes: from Mechanistic Understanding to Methodology Development, ACS Catalysis, 2017, 7(7), p.4253-4264, Supporting Information のＳ３１	1-3,7-9, 11-12
X	REGISTRY(STN)[online], 1990.02.16[検索日　2019.10.28]CAS 登録番号 125436-87-5, 2006.07.14[検索日　2019.10.28]CAS 登録番号　892596-62-2	1-3,7-9
X	JAYAKUMAR, Jayachandran et al., Direct Synthesis of Protoberberine Alkaloids by Rh-Catalyzed C-H Bond Activation as the Key Step, Chemistry - A European Journal, 2016, 22(5), p.1800-1804, Supporting Information の第３，７－１０頁	1-3,7-9, 11-12
X	ALVAREZ-PEREZ, Andrea et al., Catalytic Cyclization of o-Alkynyl Phenethylamines via Osmacyclopropene Intermediates: Direct Access to Dopaminergic 3-Benzazepines, Angewandte Chemie, International Edition, 2015, 54(45), p.13357-13361, 第１３３５９頁のスキーム２の化合物１ｂ，１ｆ，１ｇ	1-3,7-9
X	CIOC, Razvan C. et al., One-pot synthesis of N-substituted β-amino alcohols from aldehydes and isocyanides, Chemistry - A European Journal, 2015, 21(21), p.7808-7813, 第７８０９頁の表１の化合物４ｎ	1-3,7-9
X	MANONI, E. et al., Organocatalytic enantioselective synthesis of 1-vinyl tetrahydroisoquinolines through allenamide activation with chiral Bronsted acids, RSC Advances, 2015, 5(14), p.10546-10550, 第１０５４８頁の表１の化合物９ｅ，９ｆ，９ｇ	1-3,7-9
X	LIN, Jason Ching-Yao et al., Characterization of Protein Serotonylation via Bioorthogonal Labeling and Enrichment, Journal of Proteome Research, 2014, 13(8), p.3523-3529, 第３５２４頁の図１の化合物５－ＰＴ	4-9
X	REGISTRY(STN)[online], 2001.6.22[検索日　2019.10.28]CAS 登録番号 342880-45-9	1-3,7-9

（続葉頁有り）

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	関連する請求項の番号
X	MITACHI, Katsuhiko et al., Synthesis and structure-activity relationship of disubstituted benzamides as a novel class of antimalarial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(14), p.4536-4539, 第４５３７頁の図１の化合物４４	1-3,7-9
X	WO 2012/041934 A1 (Katholieke Universiteit Leuven) 2012.04.05, 第５４頁の化合物（ファミリーなし）	1-3,7-9
X	WANG, Zhenjun et al., Synthesis and bioactivity of novel 1-substituted-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide, Youji Huaxue, 2011, 31(3), p.317-323, 第３１９頁の表１の化合物４ａ，４ｅ、第３２２頁の右欄の化合物４ａ	1-3,7-9
X	ERMOLAT'EV, Denis S. et al., Concise and Diversity-Oriented Route toward Polysubstituted 2-Aminoimidazole Alkaloids and Their Analogues, Angewandte Chemie, International Edition, 2010, 49(49), p.9465-9468, Supporting Information のＳ９	1-3,7-9
X	GOLDMANN, Anja S. et al., Biomimetic Mussel Adhesive Inspired Clickable Anchors Applied to the Functionalization of Fe304 Nanoparticles, Macromolecular Rapid Communications, 2010, 31(18), p.1608-1615, 第１６１０頁のスキーム１	1-3,7-9, 11-12
X	LAMBERTH, Clemens et al., Synthesis and fungicidal activity of N-2-(3-methoxy-4-propargyloxy)phenethyl amides. Part 3: Stretched and heterocyclic mandelamide oomyceticides, Pest Management Science, 2007, 63(1), p.57-62, 第５９頁の図２の化合物９，１１	1-3,7-9
X	JP 2007-515444 A（バイエル・クロップサイエンス・アクチエンゲゼルシャフト）2007.06.14, 第４８頁の表２ & WO 2005/066138 A1, 第４７頁の表２ & EP 1706387 A	1-3,7-9
X	ARCADI, Antonio et al., The reaction of acetylenic amines with tetraethylammonium carbonate and hydrogen carbonate. Synthesis of 5-methylene-1,3-oxazolidin-2-ones, Synlett, 2005, (1), p.67-70, 第６９頁の表２の化合物１ｃ	1-3,7-9

（続葉頁有り）

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	関連する請求項の番号
X	JP 2005-527517 A (ビーエーエスエフ　アクチェンゲゼルシャフト) 2005.09.15, 実施例４ & US 2005/0107619 A1,EXAMPLE 4 & WO 2003/076392 A2 & EP 1487786 A2	1-3,7-9, 11-12
X	JP 63-179871 A (塩野義製薬株式会社) 1988.07.23, 第３０－３２頁の参考例１６，１８－Ａの化合物ｈ & US 4882338 A,第３５－３６欄の表９の参考例１６の化合物ｈ & EP 251294 A1	1-3,7-9
X	JACKMAN, G. B. et al., Some tryptamine derivatives: 1-aryloxy-3-[(2-indol-3-ylethyl)-amino]propan-2-ols, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1965, 17(11), p.742-746, 第７４５頁の最下段落	4-9,13-14

発明の属する分野の分類
C07C215/52(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/14(2006.01)i,
A61K31/36(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, C07C213/08(2006.01)i,
C07C215/66(2006.01)i, C07C217/60(2006.01)i, C07C217/70(2006.01)i,
C07D209/32(2006.01)i, C07D317/58(2006.01)i, C12Q1/06(2006.01)i, G01N33/52(2006.01)i