

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 3 月 6 日 (06.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/018538 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 237/06, 271/22, C07D 207/20, 211/70, 295/20, 401/06, 401/12, 405/12, 409/04, 417/06, A61K 31/165, 31/27, 31/40, 31/451, 31/4523, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/495, 31/55, 38/05, A61P 1/00, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 25/00, 25/04, 25/06, 25/06, 25/16, 25/28, 25/30, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08809

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 30 日 (30.08.2002)

(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2001-263718 2001 年 8 月 31 日 (31.08.2001) JP
特願2002-14387 2002 年 1 月 23 日 (23.01.2002) JP
特願2002-111067 2002 年 4 月 12 日 (12.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

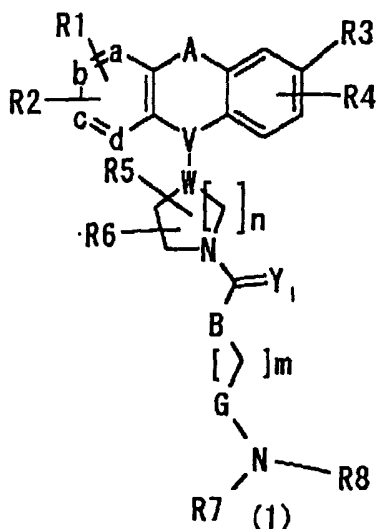
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山元 崇 (YAMAMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 丹羽 誠司 (NIWA, Seiji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大谷 佳代 (OTANI, Kayo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大野 誠治 (OHNO, Seiji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小金井 肇 (KOGANEI, Hajime) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 岩山 聡 (IWAYAMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 高原 章 (TAKAHARA, Akira) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小野 幸胤 (ONO, Yukit-sugu) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 武田 智子 (TAKEDA, Tomoko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 藤田 真一 (FUJITA, Shinichi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 茂木 馨子 (MOKI, Keiko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL DIARYLALKENE DERIVATIVES AND NOVEL DIARYLALKANE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルカン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (1), etc. and analogues thereof, which selectively inhibit N-type calcium channels; and a remedy for pains, etc. which contains any of the compound and analogues. (1) [In the formula, A represents CH=CH, etc.; a, b, c, and d each represents CH, etc.; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and R⁶ each represents hydrogen, etc.; V-W represents C=C, etc.; n is 0 to 3; Y¹ represents oxygen, etc.; B represents -(CH₂)_vCHR²¹ (v is 0 to 3 and R²¹ represents hydrogen, lower alkyl, etc.), etc.; G represents -CO-, a covalent bond, etc.; m is 0 to 6; and R⁷ and R⁸ each represents hydrogen, lower alkyl, -COR^{18a}, -COOR²⁰ (R^{18a} and R²⁰ each represents lower alkyl, etc.), etc.]

[続葉有]



WO 03/018538 A1



(74) 代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

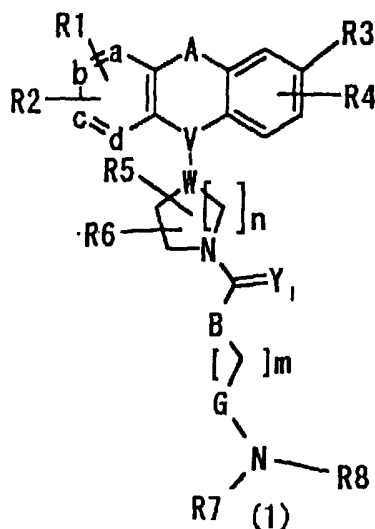
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害する下記一般式(1)等で表される化合物又はその類縁体、及び該化合物又はその類縁体を含有する疼痛等の治療剤に関する。



(式中、AはCH=CH等を、a, b, c及びdはCH等を、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶はH等を、V-WはC=C等を、nは0～3を、Y¹はO等を、Bは-(CH₂)_vCHR²¹(vは0～3、R²¹はH、低級アルキル等を表す)等を、そして、Gは-CO-、共有結合等を、mは0～6を、R⁷及びR⁸はH、低級アルキル、-COR^{18a}、-COOR²⁰(R^{18a}、R²⁰は低級アルキル等を表す)等を表す。)

明細書

新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルカン誘導体

発明の背景

本発明は新規なジアリールアルケン誘導体及び医薬品としてのジアリールアルケン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なジアリールアルカン誘導体及び医薬品としてのジアリールアルカン誘導体の使用に関するものである。疼痛、脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの関与が示されており、本発明はそのN型カルシウムチャンネルに対し拮抗作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチドとして、オメガコノトキシンGVIAおよびオメガコノトキシンMVIIAが知られている。オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから（J. Pharmac

ol. Exp. Ther. 269, 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 666-672, 1995.)、臨床における疼痛に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンGVIAおよびオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞死の進展を防止することが確認されており、N型カルシウムチャンネル拮抗作用を持つ化合物は臨床における脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経節細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進を抑制することから、N型カルシウムチャンネル拮抗作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.)。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり (Br. J. Pharmacol. 122, 37-42, 1997.)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の想定適応症（脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど）には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

一方、種々のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルカン誘導体がこれまで報告されている (WO 8803138, WO 9510516, WO 9630363, WO 95631478, US 59 94364, 特開平8-291142)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれに類似するジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルカン誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有すると記載された文献はなかった。

また、本発明の化合物と類似の構造を持つピペリジン誘導体が特開平8-3135号公報に報告されているが、これらはセロトニンリセプター2を強力に阻害する抗血小板薬であり、そのセロトニン拮抗作用から、虚血性疾患や偏頭痛などの治療に有用であり、またその抗血小板作用から各種虚血性疾患や慢性動脈閉塞症に基づく疼痛などの治療に有効であると記載されている。しかしながら、本発明の化合物は、セロトニン拮抗作用はほとんど示さないことから、特開平8-3135号公報記載のピペリジン誘導体とは異なるものと言える。

また、本発明で報告された化合物と類似の構造を持ち、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの疾患に有効なピペリジン誘導体 (特開平8-291142) が報告されているが、これらは抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン剤であり、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

発明の開示

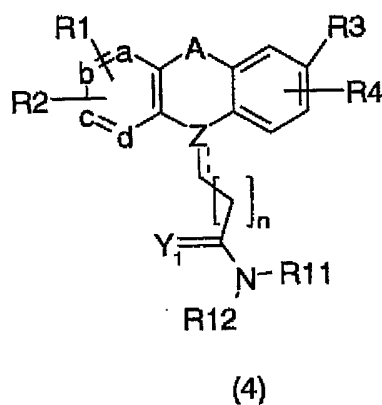
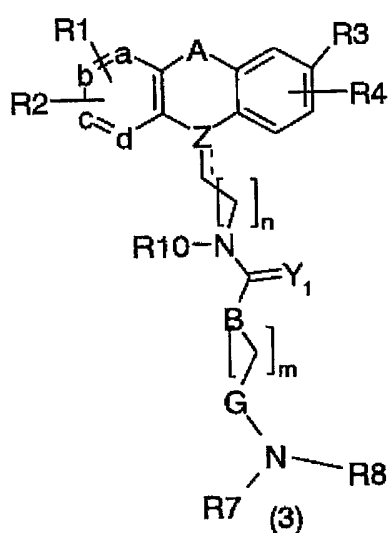
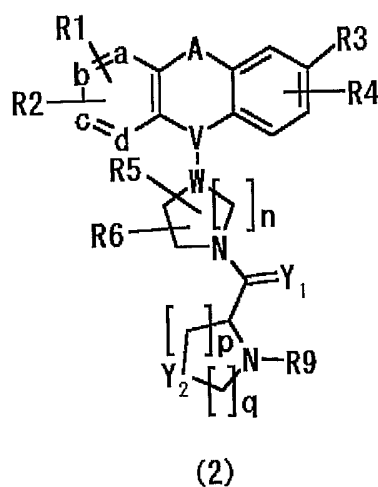
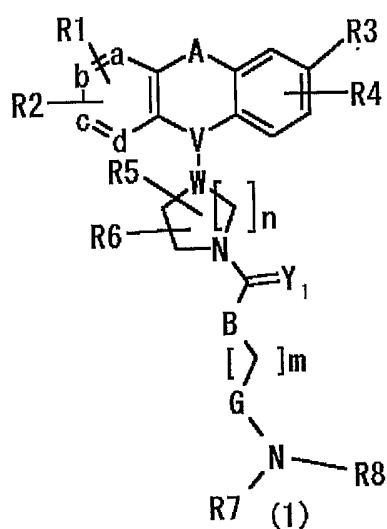
本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記の課題を解決するために、新規のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルカン誘導体化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル拮抗活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル拮抗活性（ラット摘出胸部大動脈標本のKCl拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、且つ、疼痛動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すことを確認し、本発明を完成するに至った。本発明に係わる化合物は、経口吸収性を有し、薬効の持続性があり、上記疾患の治療剤に有用である。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びこれらの医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤及び医薬組成物を提供する。



(式中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}$
 H_2- 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$ (ここで R^{17}
 はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ独立にH、低級
 アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ (ここで R^{15} は低級アルキル又はアリールを
 表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して CR^1 あるいは CR^2 から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 R^1 、 R^2 及び R^4 は独立して、H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで R^{14} はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 R^{15} は低級アルキル又はアリールを表し、各 R^{16} は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択され、tは1または2である）から選択され；

R^3 はHを表し；

V-WはC=C、CH-CH、CH-N、またはN-CHを表し；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

nは0～3を表し、

R^5 及び R^6 は独立してH、ハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；
または R^5 及び R^6 は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

Y^1 はOまたはSであり；

Bは NR^{17a} 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ を表し（ここでvは0から3を表し、 R^{17a} はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-(CH_2)_w-COOR^{29}$ 、 $-(CH_2)_w-NR^{29}R^{30}$ （ここで R^{29} 、 R^{30} はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す）、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

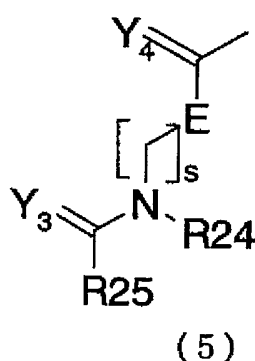
Gは $-(CO)-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、または共有結合を表し；

mは0から6を表し；

Y^2 はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 R^{19a} はH、低級アルキル、アリールを表し；または R^{18a} と R^{19a} は一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；



（式中 Y^4 及び Y^3 はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

Eは NR^{22} 、 CHR^{23} を表し（ここで R^{22} はH、低級アルキルおよびアリールを表し； R^{23} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R^{24} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{25} はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ （ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R

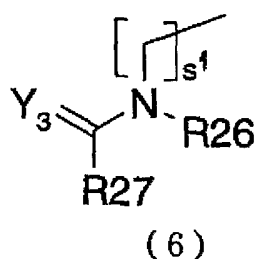
²⁰は前述した基を表す)を表す。)

R⁹はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R^{18a}、-(CS)R^{18a}、-(CO)N R^{18a}R^{19a}、-(CS)N R^{18a}R^{19a}、-(CO)OR²⁰または-(CS)OR²⁰ (ここでR^{18a}、R^{19a}、R²⁰は前述した基を表す)を表し；

R¹⁰はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R¹¹はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R¹²はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R^{18a}、-(CS)R^{18a}、-(CO)N R^{18a}R^{19a}、-(CS)N R^{18a}R^{19a}、-(CO)OR²⁰、-(CS)OR²⁰ (ここでR^{18a}、R^{19a}、R²⁰は前述した基を表す)又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し；



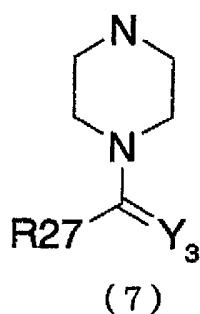
(式中s¹は1から6を表し；

Y³はOまたはSを表し；

R²⁶はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R²⁷はH、低級アルキル、アリール、-OR^{18a}、(CO)R^{18a}、-(CS)R^{18a}、-(CO)N R^{18a}R^{19a}、-(CS)N R^{18a}R^{19a}、-(CO)OR²⁰、-(CS)OR²⁰ (ここでR^{18a}、R^{19a}、R²⁰は前述した基を表す)を表す)；

またはR¹¹及びR¹²は窒素原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。



(ここで Y^3 はOまたはSを表し、 R^{27} は前述した基を表する。))

本発明は、又、上記ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体(但し、式(1)、(2)、(3)及び(4)中、 R_3 は、 R_4 で定義されるのと同じ基を表し、 R_{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す)、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。さらに上記を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、ホルマリンテストにおいて、化合物Aの鎮痛作用を示す図である。

図2は、坐骨神経部分結紮モデルにおいて、化合物Aの鎮痛作用を示す図である。

図3は、ホルマリンテストにおいて、化合物Bの鎮痛作用を示す図である。

図4は、坐骨神経部分結紮モデルにおいて、化合物Bの鎮痛作用を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示している。アルキル基、アリールアルキル基、ヒドロキシアルキル基の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～4の基が好ましい。アリール低級アルキル基としては、アリール部分が無置換であるかまたは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、ニトロ基又はシアノ基等により1又は2置換されていてもよいフェニル低級アルキル基、ナフチル低級アルキル基等が挙げられるが、ベンジル基及びフェニルエチル基が好ましい。ヘテロ原子としては、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、置換及び無置換のフェニル基及びナフチル基等があげられるが、無置換または低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、ニトロ基又はシアノ基等により1又は2置換されていてもよいフェニル基が好ましい。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基及びシクロヘプチル基等が挙げられる。環中にヘテロ原子を含んでも良いシクロアルキル基の例としては、上記以外にテトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、ホモピペリジニル基及びモルホリニル基等が挙げられる。

[1]

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)においてAで表される基は $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ が好ましく、特に $-\text{CH}=\text{CH}-$ が好ましい。

a、b、cおよびdはそれぞれ独立してCHが好ましい。

$\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は水素原子が好ましい。

V-Wで表される基は好ましくは $C=C$ 、 $CH-\overset{\cdot}{C}H$ 、または $N-CH$ から選択され、特に $C=C$ が好ましい。

Zで表される基は好ましくはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）、特に好ましくはCである。

nは好ましくは1または2を表し、特に好ましくは2である。

R^5 及び R^6 は水素原子が好ましく、または R^5 及び R^6 は一緒になって=Oが好ましい。

Y^1 は好ましくは酸素原子を表す。

Bで表される基である NR^{17a} 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ の R^{17a} としては水素原子が好ましく、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ の R^{21} としては水素原子、ヒドロキシメチル基が好ましい。Bとしては $-(CH_2)_v-CHR^{21}$ が特に好ましい。vは0から3が好ましいが特に2と3が好ましい。

またGで表される基は $-(CO)-$ または共有結合が好ましい。

mは0～6を表し、0から3が好ましい。

p及びqは好ましくはそれぞれ独立に1を表し、 Y^2 は炭素原子及び硫黄原子のいずれもが好ましい。

R^7 及び R^8 として水素原子、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}$ 、 R^{19a} 、 $-(CO)OR^{20}$ が好ましい。ここで R^{18a} は低級アルキルが好ましいが特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。 R^{19a} は水素原子、低級アルキル基が好ましく、または R^{18a} と一緒になってシクロアルキルを形成するものが好ましい。 R^{20} としては低級アルキル基が好ましく特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。

または R^7 及び R^8 として上記一般式(5)で表される基が好ましい。式中sは0～

2が好ましく、Eは好ましくはCHR²³を表し（ここでR²³は好ましくはHを表す）、Y³、Y⁴は好ましくは0を表す；またR24は好ましくはHを表し、R25は好ましくは-OR^{18a}、-(CO)OR²⁰を表す。

R⁹として-(CO)OR²⁰が好ましい。

R¹⁰は好ましくはHを表し；

R¹¹は好ましくはHを表し；

R¹²は好ましくは上記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

（式中s¹は好ましくは2または3を表し；Y3は好ましくは0を表し；

R²⁶は好ましくはHを表し；R²⁷は好ましくは-OR^{18a}、-(CO)OR²⁰を表す）

またはR¹¹及びR¹²は窒素原子と一緒に上記一般式（7）で表されるような置換基を表すのが好ましい。（式中、Y³は好ましくは0を表し、R²⁷は好ましくは-OR^{18a}、-(CO)OR²⁰を表す）

[2]

又、一般式（1）、（2）、（3）及び（4）中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

BがNR^{17a}、CHR²¹、CH₂CHR²¹で表され（ここでR^{17a}はH、低級アルキルおよびアリールを表し、R²¹はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH₂SH、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(CO)NH₂、-CH₂CH₂(CO)NH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R^{18a}がH、低級アルキル、アリールで表され、R^{19a}がH、低級アルキル、アリールで表され；またはR^{18a}とR^{19a}が一緒になってハロゲン、-CF₃、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、R²⁵及びR²⁷がそ

れぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

[3]

又、一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R^3 及び R^4 がそれぞれHを表し；

R^5 及び R^6 がそれぞれHを表し；

または R^5 及び R^6 が一緒になって=Oを表し；

nが1または2を表し、

Y^1 が0を表し；

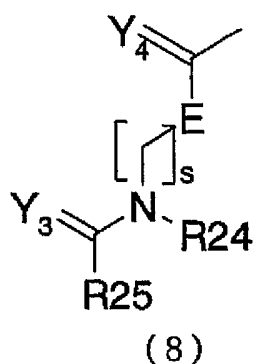
Bが NR^{17a} 、 CHR^{21} 、 CH_2CHR^{21} を表し（ここで R^{21} はH、低級アルキル、アリール、 $-CH_2OH$ を表す）；

Gが $-(CO)-$ または共有結合を表し；

mが0から6を表し；

p及びqがそれぞれ1を表し；

R^7 及び R^8 がそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、（ここで R^{19a} はH、低級アルキル、アリールであり；または R^{18a} と一緒にハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式(8)で表される基であり；



(式中 Y^4 及び Y^3 はそれぞれ0を表し； s は1または2を表し；

E は CHR^{23} を表し（ここで R^{23} はHを表す）；

R^{24} はHを表し；

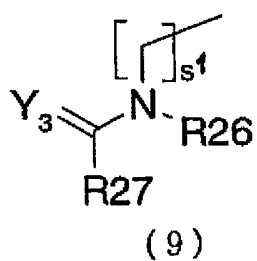
R^{25} は $-(CO)OR^{20}$ を表す）；

R^9 が $-(CO)OR^{20}$ を表し；

R^{10} がHを表し；

R^{11} がHを表し；

R^{12} が下記一般式（9）で表されるような置換基を表し；



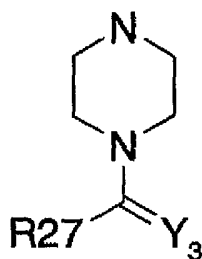
(式中 s^1 は2または3を表し；

Y^3 は0を表し；

R^{26} はHを表し；

R^{27} は $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または R^{11} 及び R^{12} が窒素原子と一緒に下記一般式(10)で表されるような置換基を表すジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。



(10)

[4]

又、一般式(1)中、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R^1 及び R^2 がそれぞれHを表し；

R^3 及び R^4 がそれぞれHを表し；

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ を表し；

nが2を表し；

R^5 及び R^6 がそれぞれHを表し；

Y^1 が0を表すジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

[5]

又、一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ で表され；

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが $-(CH_2)_v-CHR^{21}$ を表し（ここでvは2または3を表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R^{18a} がH、低級アルキル、アリールで表され、 R^{19a} がH、低級アルキル、アリールで表され；または R^{18a} と R^{19a} が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

[6]

又、一般式(1)中、

Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれHを表し；

V-Wが $C=C$ を表し；

mが0を、nは2を表し；

Y^1 が酸素原子を表し、Gが共有結合を表し、

R^7 及び R^8 がそれぞれ独立にH、低級アルキル、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリールを表す）で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

本発明では、これらのうちのうち、Aが $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれHを表し；

V-Wが $C=C$ を表し；

ZがCかつ点線で表される結合が二重結合を表し；

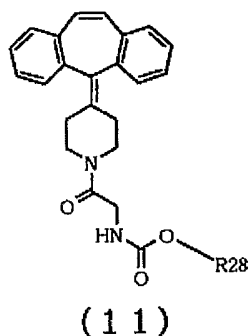
nが2を表し；

Y^1 が0を表すのが好ましい。

本発明では、一般式（1）～（4）中、一般式（1）で表される化合物が好ましく、特に上記好ましい基を有する化合物がさらに好ましい。

[7]

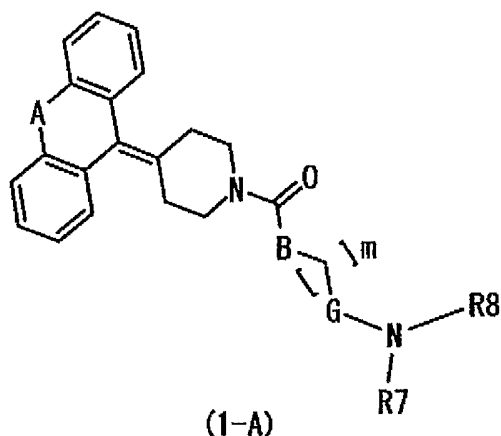
本発明では、これらのうち、下記一般式（11）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩がさらに好ましい。



（式中、R28は炭素数1から12のアルキル基または炭素数3から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基である。好ましくは分岐アルキル基であり、特に炭素数3～8の分岐アルキル基が好ましい。）

[8]

本発明では、又下記一般式（1-A）で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。



(式中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ を表し；

Bは $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し（ここで v は0から3を表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ （ここで R^{29} 、 R^{30} はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 w は0～4を表す）を表す）；

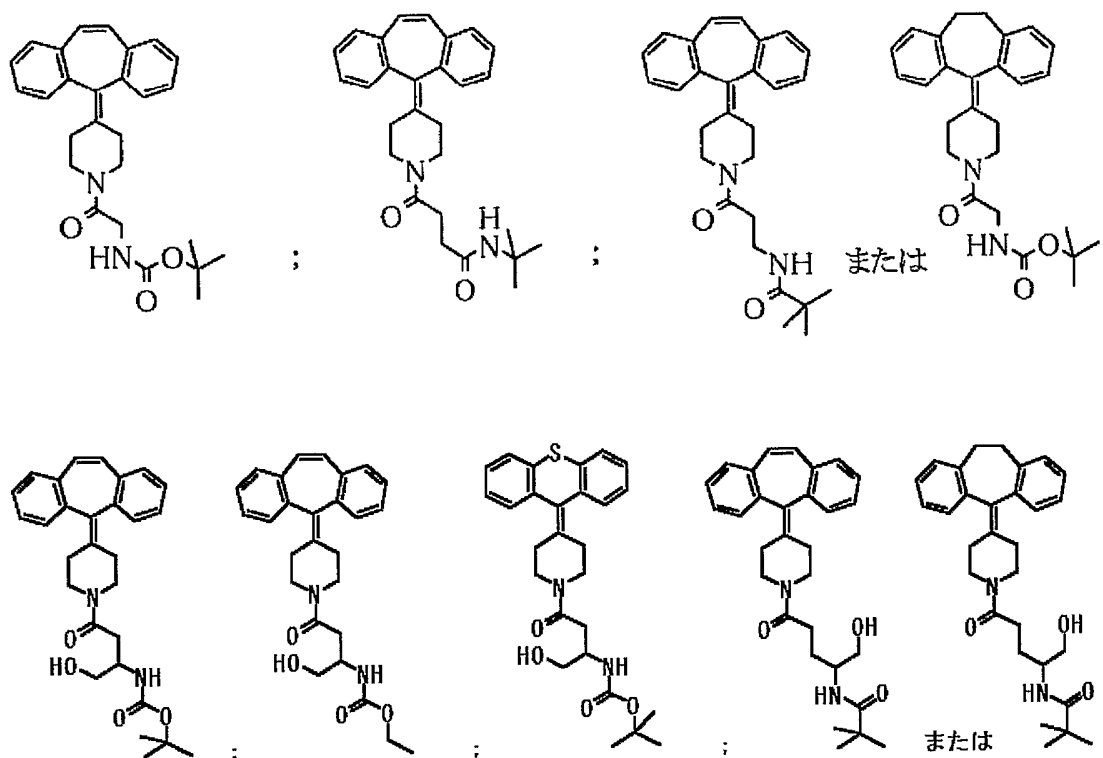
Gは $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

m は0から6を表し；

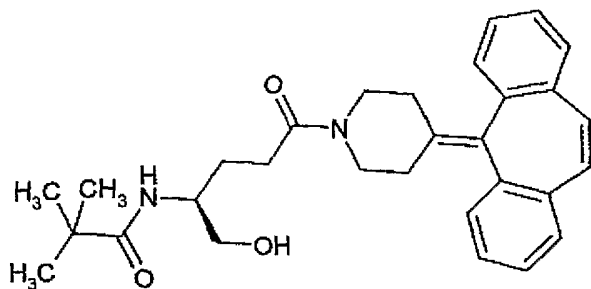
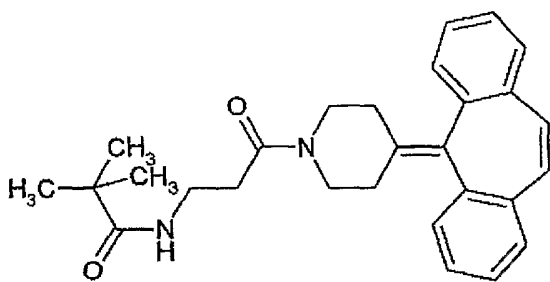
R^7 及び R^8 はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ 、（ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）。

[9] [10]

本発明では、又下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

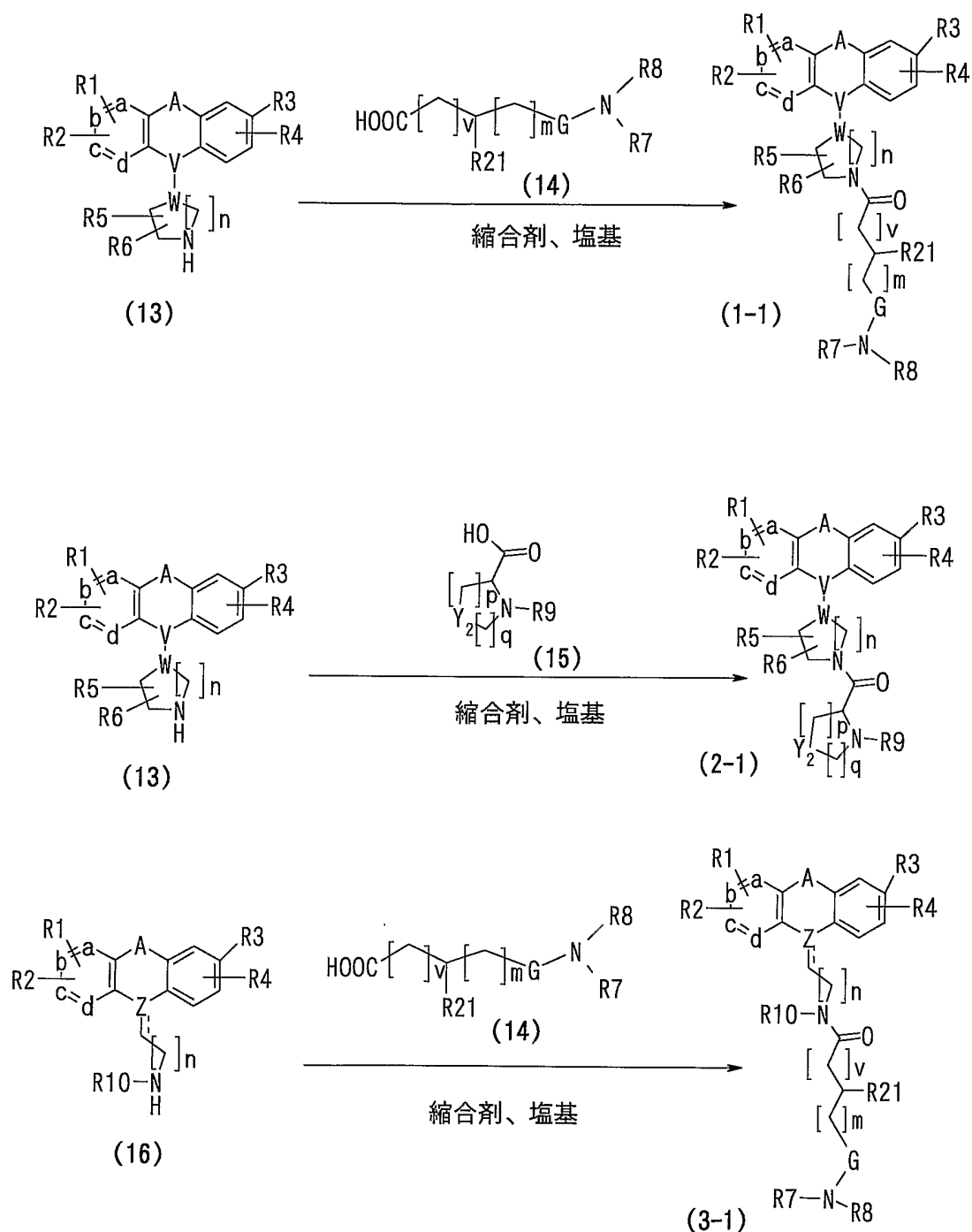


特に、下記式で示される化合物、その類縁体又はそれらの医薬的に許容し得る塩が好ましい。



本発明のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体（１）、（２）、（３）および（４）は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

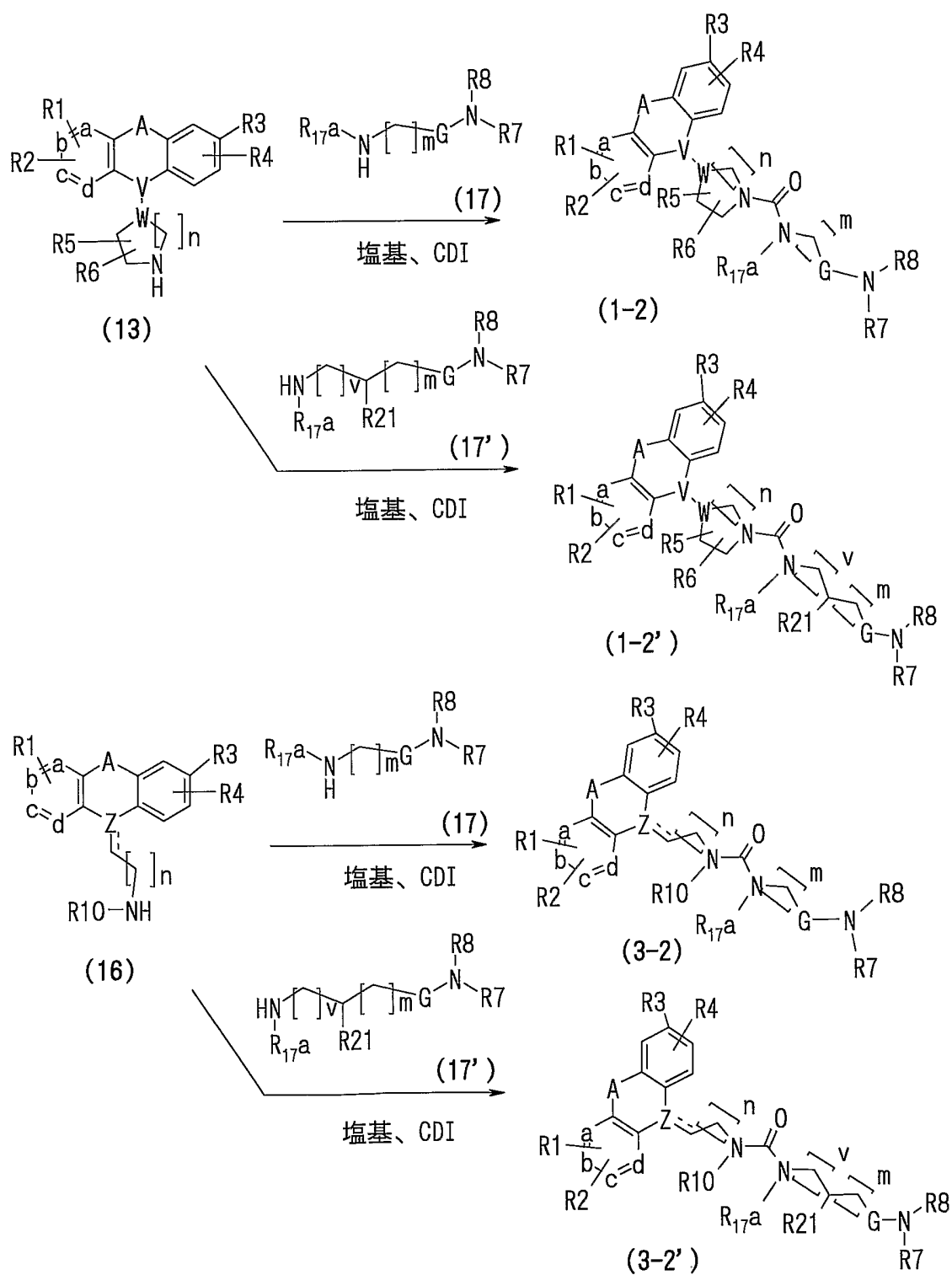
例えば、一般式（１）および（３）において、 Y_1 が酸素原子であり、 B が $-(CH_2)_v-CH(R^5)(R^6)-$ であり、 R^5 と R^6 が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体（１－１）および（３－１）、また一般式（２）において、 Y_1 が酸素原子であり、 R^5 と R^6 が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体（２－１）は次の様にして製造することができる。



アミン (13) または (16) とカルボン酸 (14) または (15) とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体を得ることができる。このとき、3-(10,11-ジヒドロ-5H-

ジベンゾ [a,d] [7] アヌレン-5-イリデン) ピロリジンについては[Patent : FR1522934]にしたがって合成した。また R^{21} がヒドロキシル基である(1-1)、(1-3)は R^{21} として対応するエステルを有する(1-4)または水酸基を保護した(1-4)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。 R^{21} 中にカルボキシル基を有する(1-1)、(1-3)は R^{21} として対応するエステルを有する(1-4)を用いて縮合後エステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基を用いて加水分解することによっても得られる。また R^{21} 中に1級または2級アミノ基を有する(1-1)、(1-3)はたとえばtert-ブトキシカルボニル基等でアミノ基を保護した(1-4)を用いて縮合後酸等によって脱保護することによっても得られる。

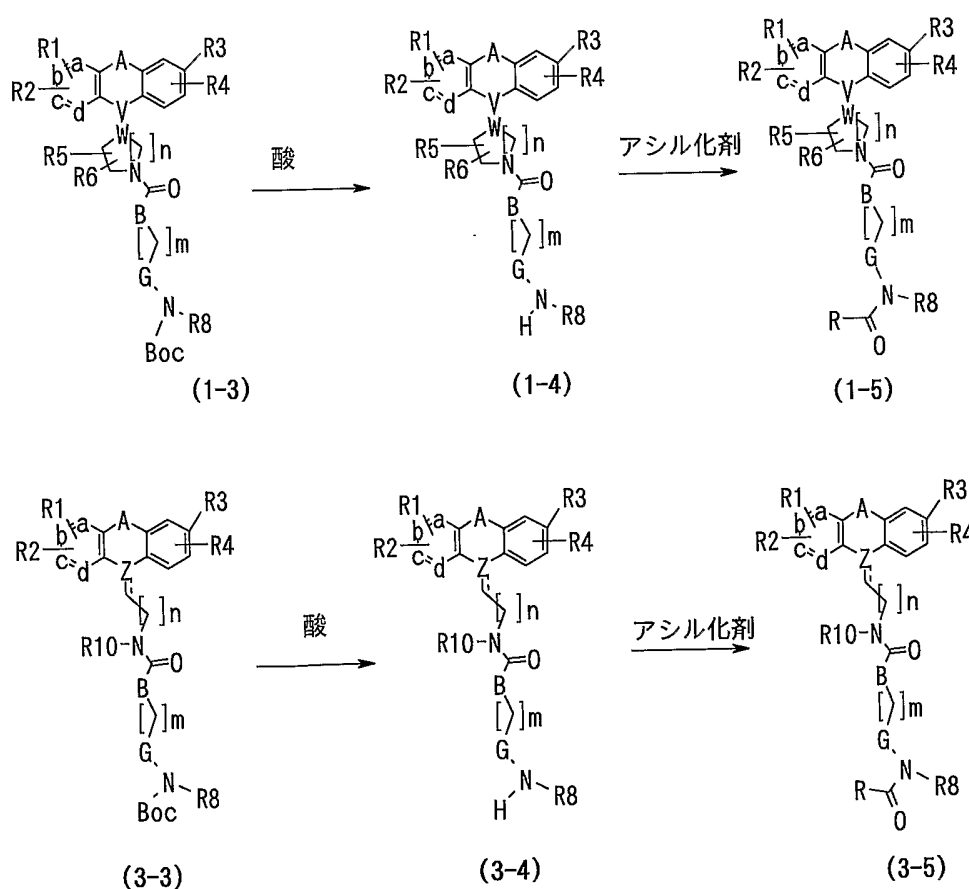
また、一般式(1)および(3)において、 Y_1 が酸素原子であり、Bが NR^{17a} 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ であり、 R^5 と R^6 が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体(1-2)、(1-2')、(3-2)および(3-2')は例えば次の様にして製造することができる。



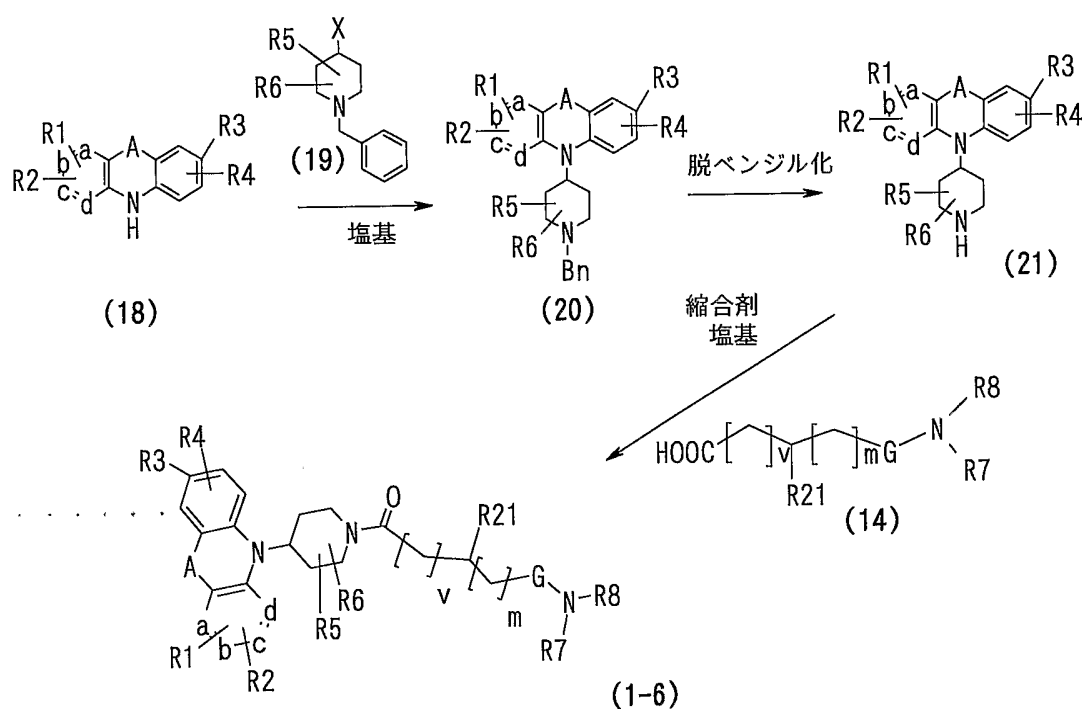
アミン (13) または (16) とアミン (17) または (17') とを例えば
トリエチルアミン等の塩基存在下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾ

ール (CDI) と反応させ目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体を得ることができる。また R^{21} がヒドロキシアリル基である (1-2')、(3-2') は R^{21} として対応するエステルを有する (17') または水酸基を保護した (17') を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

(1-3) および (3-3) において、次のようにもーブトキシカルボニル基 (Boc 基) が存在している場合、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いて (1-4) および (3-4) のようなアミンとすることができる。これに例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、例えば酸クロライドまたは酸無水物またはクロロ蟻酸エステルまたはカルバミン酸クロライドなどのアシル化剤を用いてアシル化し、(1-5) および (3-5) のようなジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体を得ることができる。



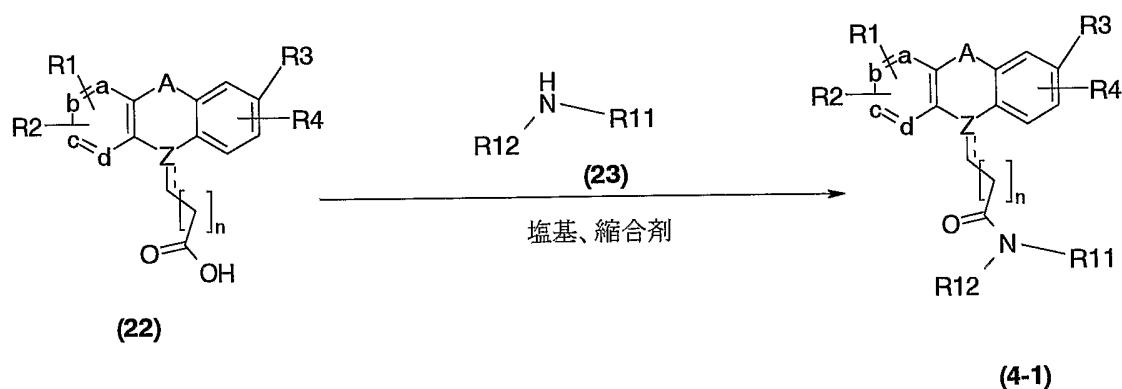
また、一般式(1)において、 Y_1 が酸素原子であり、 B が $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ であり、 $V=W$ が $N-C$ であり、 n が2であり、 R_5 と R_6 が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルカン誘導体(1-6)は例えば次の様にして製造することができる。ただし、 X は I 、 Br 、 Cl などのハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基を表す。



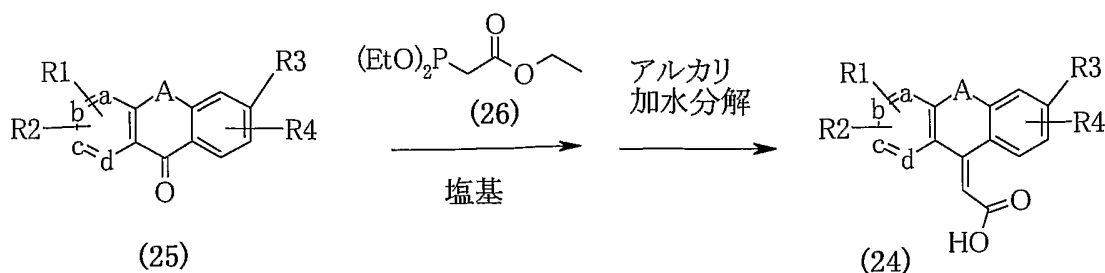
(18)のようなアニリン誘導体に対し、(19)のようなハロゲン化物またはスルホン酸エステルを例えば水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下で反応させると、(20)のような3級アニリン誘導体を得ることができる。この(20)に対し、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒を用いて脱ベンジル化を行い、(21)のような2級アミンを得ることができる。この2級アミン(21)に対し、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノ

プロピル) カルボジイミド、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて(14)のようなカルボン酸と縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体を得ることができる。また R^{21} がヒドロキシアルキル基である(1-6)は R^{21} に対応するエステルを有する(14)または水酸基を保護した(14)を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

また(4)において Y_1 が酸素原子の場合、(22)のようなカルボン酸と(23)のようなアミンとを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体(4-1)を得ることができる。



(22)のうち、 $Z = C$ 、 $n = 0$ の化合物(24)は例えば以下のように合成できる。



例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、ケトン（２５）をジエチルホスホノ酢酸エチル（２６）と縮合させ、目的化合物（２４）を得ることができる。

本発明の一般式（１）、（２）、（３）および（４）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、酢酸、乳酸、フマル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トシル酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

本発明の化合物は、一般式（１）、（２）、（３）および（４）で示される化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物も含んでいる。

また、不斉炭素を含む場合、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物は、光学異性体も含まれる。ジアステレオマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、互変異性を考えられる化合物については、その互変異性も含まれる。また、幾何異性体も含まれる。

一般式（１）、（２）、（３）および（４）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジアリールアルケ

ン誘導体およびジアリールアルカン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは燐酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式（１）、（２）、（３）および（４）で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は疼痛（神経因性疼痛（例えば糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後疼痛、三叉神経痛、complex regional pain syndrome等）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、術後痛、背部痛、HIV関連痛、関節炎痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛等）、脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。特に、上記拮抗剤は、疼痛の治療薬として有用である。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例

に何ら限定されるものではない。

実施例 1

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 3.00 g (10.9 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 2.29 g (13.2 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.14 g (16.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解した。トリエチルアミン 2.20 g (3.04 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4:1~2:1）で精製して表題化合物を得た。

収量 4.29 g (10.2 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.38 (8H, m).

実施例 2

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 1.40 g (3

． 25 mmol) を 1, 4-ジオキサン 20 ml に溶解し、4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 12 ml を加えて一晩撹拌した。4 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、溶媒を減圧留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液 10 ml を足し、4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えた。生じた沈殿を濾別後、酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液で洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (3.06 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H+DMSO-d₆)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) (フリー体): 2.12-2.36 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.76-3.12 (2H, m), 3.13-3.50 (3H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

実施例 3

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 375 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 303 mg (3.00 mmol) を加えた後にクロロ蟻酸エチルエステル 130 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。一晩撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール 98：2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 1：2) で精製して表題化合物を得

た。

収量 213mg (0.528mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 403(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, t), 2.12-2.36 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.13 (2H, q), 5.65 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

実施例4

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100mg (0.366mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-L-ロイシン 109mg (0.439mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105mg (0.549mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5mg (0.04mmol) をジクロロメタン 2ml に溶解し、トリエチルアミン 74mg (0.73mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル

84:16~75:25) で精製して表題化合物を得た。

収量 29.5mg (0.065mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 487(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.84-0.99 (6H, m), 1.23-1.31 (2H, m), 1.41 (9H, d), 1.70 (1H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H

, m), 4.62 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.38 (8H, m).

実施例 5

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.542 mmol) をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 137 mg (1.36 mmol) を加えた後に (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド 86.1 mg (0.650 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ChromatorexTM NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン:酢酸エチル 92:8~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 154 mg (0.362 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.73 (1H, m), 1.04-1.19 (7H, m), 1.36 (1H, m), 2.12-2.36 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.80-4.16 (3H, m), 6.65 (1H, bs), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (6H, m).

実施例 6

(1R)-N-{2-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド 72.8 mg (0.171 mmol) にエタノール 10 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 72.8 mg を加え、水素ガス雰囲気中 4.0 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 67.1 mg (0.157 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 429(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.75 (1H, dd), 1.05-1.41 (7H, m), 1.37 (1H, dd), 2.30-2.51 (4H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 3.31-3.46 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 6.68 (1H, br s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.04-7.18 (6H, m).

実施例 8

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 100 mg (0.271 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 82.3 mg (0.813 mmol) を加えた。ピバリン酸クロライド 39.2 mg (0.325 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 62.9 mg (0.152 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 415 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.21 (9H, s), 2.14-2.35 (4H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 6.83 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.40 (6H, m).

実施例 9

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸 100 mg (0.268 mmol)、*t*-ブチルアミン 23.5 mg (0.321 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 77.1 mg (0.402 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解しトリエチルアミン 35.2 mg (0.348 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1~4:6) で精製し、表題化合物を得た。

収量 33.3 mg (0.078 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 429 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32 (9H, s), 2.08-2.36 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.50-2.71 (2H, m), 2.24-2.96 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.77 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m).

実施例 10

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-メチル-1-プロパンアミン

塩酸塩の合成：

ｔ－ブチル 2－[4－(5H－ジベンゾ[a, d][7]アヌレン－5－イリデン)－1－ピペリジニル]－2－オキソエチル(イソブチル)カルバメート 128.5mg (0.264mmol)を1,4－ジオキサン1mlに溶解し、4規定塩酸/1,4－ジオキサン溶液0.5mlを加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 89：11～65：35)で精製した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテル2mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 102.6mg (0.242mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.08 (6H, d), 2.10-2.40 (5h, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.41 (1H, br s), 3.69-4.10 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 9.03 (1H, br s), 9.68 (1H, br s).

実施例 11

N－{3－[4－(5H－ジベンゾ[a, d][7]アヌレン－5－イリデン)－1－ピペリジニル]－3－オキソプロピル}－2,2－ジメチルプロパンアミドの合成：

工程 1

N－(2,2－ジメチルプロパノイル)－β－アラニンの合成：

3－アミノプロピオン酸メチル塩酸塩558mg (4.03mmol)を1規定水酸化ナトリウム水溶液20mlに溶解させ、すぐにピバリン酸クロライド3

62 mg (3.00 mmol) を加えて4時間攪拌した。2規定塩酸水溶液15 mlを加え、酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 173 mg (0.929 mmol) 収率 23%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (9H, s), 2.60 (2H, t), 3.51 (2H, q), 6.34 (1H, br s).

工程2

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 275 mg (1.01 mmol)、N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - β -アラニン 90.0 mg (0.480 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 193 mg (1.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリエチルアミン 152 mg (1.50 mmol) を加えて3時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ChromatorexTM NH, Fuji Silysia Chemical LTD.、ヘキサン:酢酸エチル 89:11~7:3) で粗精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:3~1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.343 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 429 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.16 (9H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.94-3.12 (2H, m), 3.52 (3H, q), 3.84-4.00 (1H, m), 6.62 (1H, t), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

実施例 12

N- {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} -3, 3-ジメチルブタンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。3, 3-ジメチルブタン酸クロライド 35.1 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93:7~3:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 80.1 mg (0.187 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.03 (9H, s), 2.12 (2H, s), 2.15-2.39 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.88-4.13 (3H, m), 6.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

実施例 13

イソプロピル 2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。クロロ蟻酸イソプロピルエステル 31.9 mg (

0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 93：7～3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 38.6 mg (0.093 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 417(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.23 (6H, d), 2.12-2.48 (4H, m), 2.92-3.11 (2H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

実施例 14

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2,2-ジメチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

ト-ブチル 3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル (ネオペンチル) カルバメート 184.1 mg (0.357 mmol) に 4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 5 ml を加え、1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル 5 ml を加えて 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液 1 ml を入れ、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 149 mg (0.357 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (9H, s), 2.14-2.43 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.62-3.37 (6H, m), 3.52 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 9.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

実施例 15

N-((1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-1-アゼパンカルボキシアミド合成:

4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-アゼパンカルボキシアミド-(L)-ロイシン 124 mg (0.439 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105 g (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解した。トリエチルアミン 74 mg (0.73 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1～65：35）で粗精製後、再度シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 98.9 mg (0.194 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 512 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.54-1.02 (6H, m), 1.23-1.82 (11H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.39 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.3 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.39 (8H, m).

実施例 16

t-ブチル 2-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 400mg (0.930mmol) にエタノール5ml中パラジウム炭素(10%w/v) 400mgを加え、水素ガス雰囲気中3.9MPaで一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 397g (0.918mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 433 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 2.29-2.50 (4H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.56 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (6H, m).

実施例17

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジン500mg (1.79mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩515mg (2.69mmol)をジクロロメタン5mlに懸濁させ、N-t-ブトキシカルボニルグリシン415mg (2.15mmol)、トリエチルアミン362mg (3.58mmol)、4-ジメチルアミノピリジン22mg (0.18mmol)を加えた。一晩攪拌の後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 98:2)で粗精製後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 15:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 43.1mg (0.100mmol) 収率 5.6%

MS (ESI, m/z) 437 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 7.16-7.32 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, d).

実施例 18

エチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 105 mg (0.261 mmol) にエタノール 3 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 100 mg を加え、水素ガス雰囲気中 3.6 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 101.8 mg (0.252 mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 405 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.26 (3H, t), 2.30-2.52 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 5.68 (1H, br s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.07-7.21 (6H, m).

実施例 19

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

工程 1

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2

ーオキソエタンアミン塩酸塩の合成：

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメート 135 mg (0.297 mmol) をジオキサン 2 ml に溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。ジクロロメタン 2 ml を足し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加える。生じた沈殿を濾別後、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 72.4 mg (0.195 mmol) 収率 66%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.40-2.54 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.34-3.75 (1H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 7.22-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 8.16 (3H, br s).

工程 2

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成：

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 50 mg (0.134 mmol) をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 41 mg (0.405 mmol) を加えた後クロロ蟻酸エチルエステル 17.5 mg (0.161 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものを加えた。15分攪拌の後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 85：100) で精製し、表題化合物を得た。収量 36.7 mg (0.0897 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 409 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.26 (3H, t), 2.48-2.64 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.

92-3.16 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.90-4.24 (5h, m), 5.67 (1H, br s),
7.22-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例 20

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 50 mg (0.183 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸 41.5 mg (0.219 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 2 mg (0.018 mmol)、トリエチルアミン 37 mg (0.366 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 52.6 mg (0.274 mmol) を加えて一晩攪拌した。薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.163 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.49 (3H, s), 2.12-2.36 (4H, m), 3.86-3.36 (4H, m), 3.52-3.28 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, d), 4.69-4.83 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

実施例 21

t-ブチル (4S)-4-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレートの合成:

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸のかわりに 3-(t-

ブトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例 20と同様に反応、精製を行った。

収量 70.8 mg (0.145 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.29-1.52 (9H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.70-3.45 (4H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.82-5.23 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m).

実施例 22

トブチル (2R)-2-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-ピロリジンカルボキシレート

の合成:
4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-トブチルカルボニル-(L)-プロリン 94.0 mg (0.439 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4 mg (0.036 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105.2 mg (0.548 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 74 mg (0.731 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 155.8 mg (0.331 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 471 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.26-1.52 (9H, m), 1.60-2.53 (8H, m), 2.80-3.26 (2H, m), 3.28-3.71 (3H, m), 3.77-4.10 (1H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.11-7.40 (8H, m).

実施例 23

トープチル 2- [3- (10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピロリジニル] -2-オキソエチルカルバメートの合成:

3- (10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピロリジン 94.0 mg (0.36 mmol)、N-トープトキシカルボニルグリシン 83.7 mg (0.44 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 103.8 mg (0.54 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4.4 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 72.8 mg (0.72 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 88:12~5:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 97.9 g (0.217 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.58-4.00 (4H, m), 4.30 (1H, t), 5.45 (1H, br s), 7.00-7.24 (8H, m).

実施例 24

トープチル 2- (4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジニル) -2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジン 88.0 mg (0.30 mmol)、N-トープトキシカルボニルグリシン 69.6 mg (0.36 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロ

ピル) カルボジイミド塩酸塩 86.3g (0.45mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.7mg (0.03mmol) をジクロロメタン 1ml に溶解した。トリエチルアミン 60.7mg (0.60mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 88:12~5:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 115.8g (0.257mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 451 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 2.09-2.20 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.10-3.52 (4H, m), 3.34-4.08 (3H, m), 4.86 (1H, d), 5.52 (1H, br s), 6.96-7.16 (5h, m), 7.20-7.35 (3H, m).

実施例 25

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルホルムアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 150mg (0.406mmol)、2,2-ジメチル-1-ヨードプロパン 80.5mg (0.406mmol)、炭酸カリウム 84.3mg (0.610mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、120℃で一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~2:3) で精製して表題化合物を得た。

収量 18.8mg (0.052mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14-2.38 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.88-4.18 (3H, m), 6.76 (1H, br s), 6.93 (2H, s), 7.10-7.42 (8H, m),

8.25 (1H, s).

実施例 26

トープチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

工程 1

N-(トープトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシンの合成:

イソブチルアミン 366 mg (5.01 mmol)、トリエチルアミン 1.52 g (15.0 mmol) を水 10 ml 中に溶解し、プロモ酢酸 695 mg (5.00 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。さらに、ジ(トープチル)ジカーボネート 1.63 g (7.50 mmol) の 1, 4-ジオキサン 5 ml 溶液を加え、さらに 1 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出する。さらに、水層に 1 規定塩酸水溶液 11 ml を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 829.1 mg (3.58 mmol) 収率 72%

¹H-NMR (CDCl₃): 0.89 (6H, d), 1.45 (9H, d), 1.83 (1H, m), 3.09 (2H, t), 3.93 (2H, d).

工程 2

トープチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

N-(トープトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン 178 mg (0.768 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)

－1－ピペリジン 150 mg (0.549 mmol)、1－エチル－3－(3’－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 210 mg (1.10 mmol)、4－ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解した。トリエチルアミン 139 mg (1.37 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 95：5～4：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 222.1 mg (0.456 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.87 (6H, d), 1.44 (9H, d), 1.85 (1H, m), 2.10-2.48 (4H, m), 3.42-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 3.72-4.34 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

実施例 27

t－ブチル 2－[4－(5H－ジベンゾ[a, d][7]アヌレン－5－イリデン)－1－ピペリジニル]－2－オキソエチル(メチル)カルバメートの合成：

N－(t－ブトキシカルボニル)－N－メチルグリシン 83.1 mg (0.439 mmol)、4－(5H－ジベンゾ[a, d][7]アヌレン－5－イリデン)－1－ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、1－エチル－3－(3’－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.549 mmol)、4－ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 1.5 ml に溶解した。トリエチルアミン 74.0 mg (0.732 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 89：11～65：35）で精製して表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.229 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 3.82-4.18 (3H, m), 6.93 (2H, s), 7.14-7.36 (8H, m).

実施例 28

N-(*t*-ブチル)-N'-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}ウレアの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 89.2 mg (0.55 mmol)、トリエチルアミン 25.3 mg (0.25 mmol) をテトラヒドロフラン 2.5 ml に溶解させ、*t*-ブチルアミン 36.6 mg (0.50 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしたものをアルゴン気流下 0℃でゆっくりと加えた。1時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 110.7 mg (0.30 mmol) およびトリエチルアミン 30.3 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解させたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 85:15~3:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 70.7 mg (0.165 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 430(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.31 (9H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 2.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.84-4.10 (3H, m), 4.56 (1H, br s), 5.30 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.727 (6H, m).

実施例 29

t-ブチル 2- ({2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} アミノ) -2-オキソエチルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 19.7 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 19.2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7: 3 ~ 3: 7) で精製して表題化合物を得た。

収量 31.8 mg (0.065 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.94-3.11 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.91-4.10 (3H, m), 5.06 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

実施例 30

t-ブチル 3- ({2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} アミノ) -3-オキソプロピルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 m

mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルアラニン 21.5 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解する。トリエチルアミン 19.2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 7：3～3：7) で精製して表題化合物を得た。

収量 32.5 mg (0.065 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 502 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.40 (8H, m).

実施例 31

tert-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル (ネオペンチル) カルバメートの合成:

2, 2-ジメチルプロピルアミン 872 mg (10.0 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド 34.0 mg (0.50 mmol)、エチルアクリル酸 1.00 g (10.0 mmol) を加えて一晩攪拌した。水を 1 ml 加えて有機溶媒を減圧下留去し、ジ(tert-ブチル)ジカーボネート 2.62 g (12.0 mmol) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を加えて 3 時間 30 分間攪拌した。ジクロロメタンで 2 回抽出した後、水層を 1 規定塩酸水溶液で中和し、ジクロロメタンで 3 回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。これをジクロロメタン 2 ml に溶解し、4-(5

H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 145 mg (0.531 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 122 mg (0.637 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol)を加えた。さらにトリエチルアミン 107.5 mg (1.06 mmol)を加えて2時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 89：11～4：1)で精製して表題化合物を得た。

収量 233 mg (0.452 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 515 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.91 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.10-2.40 (4H, m), 2.48-2.71 (2H, m), 2.94-3.21 (4H, m), 3.49 (2H, t), 3.62 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

実施例 32

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン 60.0 mg (0.216 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 50.0 mg (0.258 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 62.1 mg (0.324 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol)をジクロロメタン 1 mlに溶解した。トリエチルアミン 43.7 mg (0.432 mmol)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 89：11～65：35)で精製して表題化合物を得た。

収量 81.1 mg (0.186 mmol) 86%

MS (ESI, m/z) 436 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-4.02 (3H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (6H, m).

実施例 33

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン 389 mg (1.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 311 mg (1.62 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 416 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.59 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.74 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.86-0.98 (6H, dd), 1.34-1.65 (10H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.64-2.84 (3H, m), 2.88-4.18 (6H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.11-7.38 (8H, m).

実施例 3 4

N-((1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-N-メチルアミン 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート 344 mg (0.69 mmol) を 1,4-ジオキサン 2 ml に溶解し 4 規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 4 ml を加えた。室温で 5 時間攪拌後減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 301 mg (0.69 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.86-1.04 (6H, m), 1.66-2.01 (5H, m), 2.16-2.56 (4H, m), 2.72 (3H, d), 2.94-3.26 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

実施例 3 5

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 129 mg (0.74 mmol) に氷浴下 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 134 mg (0.70 mmol)、プロトリプチリン塩酸塩 176 mg (0.59 mmol)、トリエチルアミン 0.176 ml (1.26 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロ

ロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 228mg (0.54mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.13-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.73 (3H, d), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

実施例 36

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ] -2-オキソエチルカルバメートの合成工程 1

3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン) -N-メチル-1-プロパンアミンの合成:

クロロホルム 20ml 中シクロベンザプリン塩酸塩 2.467g (7.91mmol) に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20ml を加え室温で 10 分間攪拌した。クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン 15ml を加え 80℃ に加熱しクロロギ酸エチル 4.0ml (41.8mmol) 加え 80℃ で 1 晩攪拌した。さらにクロロギ酸エチル 4.0ml (41.8mmol) 加え 2 日間加熱攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：1）で精製した。これに 1-ブタノール 11.4ml、粉状の水酸化カリウム 1.97g (35.1mmol) を加え 120℃ で 4 時間加熱攪拌した。室温で反応液を水に注ぎクロロホル

ムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。
。

収量 1.725 g (6.60 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 262 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.26-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.66 (2H, m), 5.53 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.21-7.37 (8H, m).

工程 2

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:
:

ジクロロメタン 5 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 105 mg (0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 111 mg (0.58 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン 133 mg (0.51 mmol)、トリエチルアミン 0.08 ml (0.57 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）で精製し表題化合物を得た。

。

収量 130 mg (0.31 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, d), 2.23-2.52 (2H, m), 2.68 (3H, d), 3.10-3.58 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

実施例 37

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン 280 mg (1.14 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 204 mg (1.06 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン 271 mg (1.04 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 82:18)で精製し表題化合物を得た。

収量 178 mg (0.37 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.63-0.96 (6H, m), 1.24-1.62 (11H, m), 2.22-2.91 (9H, m), 3.10-3.70 (2H, m), 4.66-5.08 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.79-6.91 (2H, m), 7.16-7.38 (8H, m).

実施例 38

(2S)-N-[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル]-N,4-ジメチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]カルボニル}-3-メチル

ブチル（メチル）カルバメート 169 mg (0.35 mmol) にジクロロメタン 5 ml、トリフルオロ酢酸 2.5 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を 1, 4-ジオキサン 5 ml に溶解し 4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液を加えた。減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 145 mg (0.34 mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 389 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.74-0.94 (6H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 2.06-2.83 (9H, m), 3.08-3.60 (2H, m), 3.75-4.11 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.16-7.41 (8H, m).

実施例 39

t-ブチル 2-[[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 251 mg (1.44 mmol) に氷浴下 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 281 mg (1.47 mmol)、ノルトリブチリン塩酸塩 281 mg (1.47 mmol)、トリエチルアミン 0.40 ml (2.87 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 203 mg (0.48 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.77 (3H, d), 2.85-3.56 (6H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 5.43-5.75 (1H, brd), 5.79 (1H, dt), 7.00-7.28 (8H, m).

実施例 40

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

工程 1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸の合成:

ジメチルスルホキシド 55 ml 中ジエチルホスホノ酢酸エチル 4.99 g (22.3 mmol) に水素化ナトリウム (60%油性) 890 mg (22.3 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。5H-ジベンゾ[a, d]-5-シクロヘプテノン 4.58 g (22.2 mmol) を加え室温で 1 時間 15 分攪拌後 100 °C で 2 日間加熱攪拌した。ジメチルスルホキシドを減圧下で留去、残渣にエタノール 20 ml、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え 100 °C で 3 日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後 1 規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.552 g (6.25 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 247 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 5.90 (1H, s), 6.94 (2H, q), 7.30-7.46 (8H, m).

工程 2

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン

アセチル) アミノ] エチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 5 H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン酢酸 173 mg (0.70 mmol)、N-(2-アミノエチル) カルバミン酸 t-ブチル 124 mg (0.77 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 143 mg (0.75 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7:3) で精製し表題化合物を得た。

収量 185 mg (0.47 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 2.78-3.08 (3H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

実施例 41

t-ブチル 3-[(5 H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデンアセチル) アミノ] プロピルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 5 H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン酢酸 173 mg (0.70 mmol)、N-(3-アミノプロピル) カルバミン酸 t-ブチル 130 mg (0.75 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 149 mg (0.78 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7:3) で精製し表題化合物を得た。

収量 232 mg (0.57 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24-1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, q), 2.90-3.04 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.29-7.50 (8H, m).

実施例 4 2

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)-1-ピペラジincarボキシレート の合成: ジクロロメタン 5 ml 中 5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸 172 mg (0.69 mmol)、t-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート 144 mg (0.78 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 148 mg (0.77 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2: 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 273 mg (0.66 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.83-6.96 (2H, m), 7.28-7.57 (8H, m).

実施例 4 3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]

アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバマートの合成

工程 1

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.500 ml (4.01 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.05 ml を加え室温で 5 分撹拌した。反応液に 3-メチル-3-ペンタノール 0.547 ml (4.41 mmol) を加え、一晚撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 622 mg (2.69 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃): 0.85 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 3.87 (2H, d), 4.19 (2H, q), 5.04 (1H, br s).

工程 2

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸の合成:

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸エチル 300 mg (1.30 mmol) をメタノール:水 2.3:1 の混合溶媒 2.5 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 1.56 ml を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、The Dow Chemical Company の ion exchange resin "DOWEX" (50W-X2 100-200 mesh H form) を穏やかに撹拌しながら pH 5 になるまで加え、樹脂を吸引濾過した。濾液を減圧下濃縮し乾燥させ、表題化合物を得た。

収量 284 mg (1.40 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.82 (6H, br t), 1.33 (3H, s), 1.67-1.84 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.86 (1H, br s).

工程 3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(1-エチル-1-メチルプロポキシ)カルボニル]アミノ}酢酸 284 mg (1.40 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 320 mg (1.17 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 322 mg (1.68 mmol)、をジクロロメタン 15 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.68 mmol)、ジメチルアミノピリジン 14.7 mg (0.12 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン 95:5~2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 204 mg (0.445 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.85 (6H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 2.14-2.33 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.84-4.00 (3H, m), 5.54 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例 4 4

N-(t-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成

工程 1

4-(t-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸の合成:

無水コハク酸 3.07 g (30.6 mmol) をジクロロメタン 30 ml に懸濁し、t-ブチルアミン 4.1 ml (34.5 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。析出した白色結晶を酢酸エチルで洗浄し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶解して室温で 2 時間攪拌した。氷冷下 1 規定塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 2.75 g (15.9 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 172 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.20 (9H, s), 2.21-2.26 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 7.39 (1H, br s).

工程 2

N-(t-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 83.2 mg (0.299 mmol) と、4-(t-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸 62.2 mg (0.359 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 82.6 mg (0.431 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.06 ml

(0.431 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.67 mg (0.03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.236 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.31 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.62-3.69 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, br s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08-7.10 (6H, m).

実施例 45

N- {2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-N, N-ジメチルウレアの合成：
2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.545 mmol) をジクロロメタン 2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.19 ml を加えた。これに別途ジクロロメタン 3 ml に溶解した N, N-ジメチルカルバモイルクロリド 70.3 mg (0.654 mmol) を氷冷下滴下し、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層中に析出した白色結晶を濾別し、表題化合物を得た。

収量 158 mg (0.394 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.20-2.33 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

実施例 4 6

N- {2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.545 mmol) をジクロロメタン 2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.19 ml を加えた。これに 1-ピペリジンカルボニルクロリド 96.5 mg (0.654 mmol) のジクロロメタン溶液 3 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1~1:4) で精製し、表題化合物を得た。

収量 201 mg (0.455 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 442 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.49-1.62 (6H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 5.58 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

実施例 4 7

N-[2-(t-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ

[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジincarボキサミドの合成

工程 1

t-ブチル ({ [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル } アミノ) アセテートの合成 :

N, N'-カルボニルジイミダゾール 475 mg (2.93 mmol) を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.45 ml (3.29 mmol) を加え室温で 10 分撹拌した。氷冷し、グリシン t-ブチルエステル塩酸塩 460 mg (2.74 mmol) を約 10 分間で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。氷冷し、4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 500 mg (1.83 mmol) を加えて室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール 95 : 5 ~ 2 : 3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 752 mg (1.75 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.91 (1H, br t).

工程 2

({ [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル } アミノ) 酢酸の合成 :

t-ブチル ({ [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] カルボニル } アミノ) アセテート 752 mg (1.75 mmol) をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解し水を加え、

析出した白色結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 498 mg (1.33 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.85-1.93 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.62 (2H, d), 6.82 (1H, br t), 6.96 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, br s).

工程 3

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

({[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸300 mg (0.801 mmol)、*t*-ブチルアミン1.0 ml (0.961 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩230 mg (1.20 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 4:1~1:9)で精製し、表題化合物を得た。

収量 198 mg (0.476 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.34 (9H, s), 2.11-2.18 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.79 (2H, d), 5.28 (1H, br s), 6.01 (1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

実施例 48

N- [2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

工程 1

3-ヒドロキシ-2- [(1-ピペリジニルカルボニル) アミノ] プロピオン酸メチルの合成:

セリンメチルエステル塩酸塩 1.00 g (6.43 mmol) とイミダゾール 960 mg (14.1 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、t-ブチルジメチルクロロシラン 1.07 g (7.07 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.35 ml (9.65 mmol) と 1-ピペリジンカルボニルクロリド 0.97 ml (7.72 mmol) を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルム 20 ml を加え 50℃で 3 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 15 ml に溶解し、氷冷下 2 規定塩酸 10 ml を滴下して室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 1:0~9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 428 mg (1.86 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 231 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.57-1.59 (6H, m), 2.98 (1H, br s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.43 (1H, br d).

工程 2

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸の合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸メチル 200 mg (0.869 mmol) をメタノール:テトラヒドロフラン 1:1 の混合溶媒 6 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 1.04 ml (1.04 mmol) を加え室温で 30 分撹拌した。減圧下濃縮し、1 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 64 mg (0.296 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 215 (M-H)⁻

¹H-NMR (CD₃OD): 1.51-1.69 (6H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.36 (1H, t).

工程 3

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸 64.0 mg (0.296 mmol) と 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 80.9 mg (0.296 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 85.1 mg (0.444 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.091 ml (0.651 mmol) を加えて室温で一晩撹拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ

ィー（ジクロロメタン：メタノール 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.213 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 472 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.49-1.62 (6H, m), 2.26-2.35 (4H, m), 2.92-3.37 (6H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.83-4.01 (1H, m), 4.08-4.31 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 5.87-5.92 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

実施例 49

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキシアミドの合成

工程 1

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸の合成:

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-(DL)-セリン 1.50 g (6.27 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、イミダゾール 885 mg (13.2 mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン 1.98 g (13.2 mmol) を 0℃で加えて一晩攪拌した。水を加えて 10 分間攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.21 g (6.27 mmol) 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃): -0.01-0.10 (6H, m), 0.62-0.94 (9H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

工程 2

2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- (t-ブチル) -3-
{ [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピルアミドの合成:

2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3- { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピオン酸 2.21 g (6.27 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.44 g (7.52 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 79.0 mg (0.63 mmol)、トリエチルアミン 952 mg (9.41 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解した。t-ブチルアミン 504 mg (6.90 mmol) を加えて一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 97:3~88:12) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.07 g (2.62 mmol) 収率 42%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.10 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.56 (1H, t), 3.94-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

工程 3

2-アミノ-N- (t-ブチル) -3- { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピルアミドの合成:

2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- (t-ブチル) -3- { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピルアミド 990 mg (2.42 mmol) にエタノール 5 ml 中パラジウム炭素 (10%w/v) 500 mg を加え、水素ガス雰囲気中で一晩撹拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化

合物を得た。

収量 620 mg (2.26 mmol) 93%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.63 (2H, s), 3.30 (1H, t), 3.76 (2H, d), 7.10 (1H, br s).

工程 4

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-1-({[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 59.1 mg (0.364 mmol)、トリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 4 ml に溶解させ、2-アミノ-N-(*t*-ブチル)-3-{[*t*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピルアミド 100 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶かしたものをゆっくりと加えた。2時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルアミン 99.6 mg (0.364 mmol) およびトリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解させたものをゆっくりと加えた。一晚攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1~7:3)で精製して表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.197 mmol) 収率 54%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.11 (6H, d), 0.90 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.50-3.61 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.10-4.18 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, s), 7.13-7.36 (8H, m).

工程 5

N- [2- (t-ブチルアミノ) -1- (ヒドロキシメチル) -2-オキソエチル] -4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

N- [2- (t-ブチルアミノ) -1- ({ [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-オキソエチル] -4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジンカルボキサミド 113 mg (0.197 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液を 0.22 ml 加えて 30 分間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 66.9 mg (0.146 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 460(M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35 (9H, s), 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.42 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.50-3.64 (3H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 5.64 (1H, d), 6.77 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 7.16-7.40 (8H, m).

実施例 50

N- [3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

工程 1

3- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-メトキシ-4-オキソブタン酸の合成:

4- (ベンジルオキシ) -2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸 2.0 g (6.18 mmol) をメタノール 6 ml とトルエン 12

ml の混合溶媒に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液 3 . 7 ml を加えて 3 時間攪拌した。2 M トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液 0 . 5 ml をさらに加えて 1 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。エタノール 20 ml に溶解してパラジウム炭素 (10 %w/v) 2 . 0 g を加え、水素ガス雰囲気中で 19 時間攪拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1 . 50 g (6 . 07 mmol) 収率 98 %

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.38 (9H, s), 2.49-2.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.23 (1H, d).

工程 2

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 1 . 10 g (4 . 04 mmol)、3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1 . 00 g (4 . 04 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 930 mg (4 . 85 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 48 . 9 mg (0 . 40 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解した。トリエチルアミン 532 mg (5 . 25 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 89:11) で精製して表題化合物を得た。

収量 1 . 17 g (2 . 32 mmol) 収率 58 %

MS (ESI, m/z) 503 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.90-3.18 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, d), 3.83-3.95 (1H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 5.77 (1H, t), 6.91 (2H, s), 7.16-7.36 (8H, m).

工程 3

4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジジル] -2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] -4-オキソブタン酸メチルの合成:

2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸メチル 600 mg (1.19 mmol) を酢酸エチル 5 ml に溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液 0.5 ml を加えて 0°C で 3 時間攪拌した。さらに室温で一晩攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 602 mg (5.95 mmol)、ピバリン酸クロライド 158 mg (1.31 mmol) を加えて 10 分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11~65:35) で精製し表題化合物を得た。

収量 468 mg (0.962 mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.60-2.81 (1H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.80-3.98 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11-7.38 (8H, m).

工程 4

N- [3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)

－１－ピペリジニル]－１－（ヒドロキシメチル）－３－オキソプロピル]－２，２－ジメチルプロパンアミドの合成：

４－[４－（５Ｈ－ジベンゾ[*a*，*d*] [7] アヌレン－５－イリデン)－１－ピペリジニル]－２－[(２，２－ジメチルプロパノイル) アミノ]－４－オキソブタン酸メチル 106 mg (0.218 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、水素化ホウ素リチウム 5.7 mg (0.261 mmol) を 0℃ で加える。１時間 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.158 mmol) 収率 72%

MS (ESI, *m/z*) 459 (*M*+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (9H, d), 2.11-2.35 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.88-3.21 (2H, m), 3.56-3.79 (3H, m), 3.85-4.15 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11-7.33 (8H, m).

実施例 51

シクロヘキシル ２－[４－（５Ｈ－ジベンゾ[*a*，*d*] [7] アヌレン－５－イリデン)－１－ピペリジニル]－２－オキソエチルカルバメートの合成

工程 1

{ [(シクロヘキシロキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成：

イソシアナート酢酸エチル 620 mg (4.80 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、シクロヘキサノール 0.56 ml (5.28 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下に加え、室温で 15 分攪拌した。減圧下濃縮し、1 N 水酸化リチウム水溶液 5.8 ml を加え、メタノール：水 2：1 の混合溶媒中、室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した水

層に、0.1規定塩酸水溶液を、pH 2～3になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 86.1 mg (0.428 mmol) 収率 8.9%

MS (ESI, m/z) 200 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.22-1.56 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.15 (1H, br s).

工程 2

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸86.1 mg (0.428 mmol)と4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン176 mg (0.642 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩98.5 mg (0.514 mmol)をジクロロメタン10 mlに懸濁し、トリエチルアミン0.086 ml (0.617 mmol)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5～1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 82.9 mg (0.182 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32-1.42 (4H, m), 1.45-1.57 (3H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.15-2.34 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H

, m).

実施例 5 2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジジル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

工程 1

({[(1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ) 酢酸の合成 :

イソシアナート酢酸エチル 500 mg (3.87 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.05 ml を加えた。1-メチルシクロペンタノール 465 mg (4.64 mmol) を加え、3 時間 30 分間攪拌した。メタノール 10 ml と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 12 ml を加え、15 分間攪拌する。減圧下有機溶媒を留去後、ジクロロメタンで 2 回抽出し、水層を 1 規定塩酸水溶液で中和後ジクロロメタンで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。生成物はこれ以上の精製を加えず、次の反応に用いた。

収量 43.0 mg (0.214 mmol) 収率 5.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 不純物が混在しているため、主なピークのみ示す。1.56 (3H, s), 5.22 (1H, d).

工程 2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成 :

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリ

ジン 70.2 mg (0.257 mmol)、({[(1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ) 酢酸 43.0 mg (0.214 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 49.3 mg (0.257 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.6 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 26.0 mg (0.257 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 9 : 1 ~ 3 : 2) で精製して表題化合物を得た。

収量 56.7 mg (0.124 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.48-1.76 (9H, m), 2.00-2.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 5.53 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

実施例 53

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

工程 1

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.600 ml (4.80 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.06 ml を加え室温で5分攪拌した。反応液にテトラヒドロ-4H-4-ピラノール 0.503 ml (5.28 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 9 : 1 ~ 1 : 4) で精製し、表

題化合物を得た。

収量 584 mg (2.53 mmol) 収率 53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.29 (3H, t), 1.61-1.73 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, q), 4.81-4.90 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, br s).

工程 2

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸の合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸エチル 287 mg (1.24 mmol)、1 N水酸化リチウム水溶液 1.49 ml より、実施例 43 工程 2 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 269 mg (1.32 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H^-)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.40-1.52 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, sept), 6.31 (1H, br s).

工程 3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 563 mg (2.06 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 563 mg (1.65 mmol) をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.65 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド 20 ml を加え、50

℃で3時間攪拌した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩263mg (1.37mmol)、4-ジメチルアミノピリジン50mg (0.41mmol)、トリエチルアミン0.19ml (1.37mmol)を加え、50℃で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：2)で精製し、表題化合物を得た。

収量 32.1mg (0.0700mmol) 収率 5.1%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62-1.72 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.42-3.56 (3H, m), 3.86-4.13 (5H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.70 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

実施例54

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成：

実施例50工程3の化合物。

実施例55

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成：

実施例50工程2の化合物。

実施例 5 6

2-[(4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル)-4-オキソブタン酸の合成:

実施例 5 5 の化合物 150 mg (0.298 mmol) を、メタノール:テトラヒドロフラン 1:1 の混合溶媒 2 ml に溶解し、室温で 1 N 水酸化リチウム水溶液 0.36 ml を加えた。3.5 時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に、1 N 塩酸を加えて pH 4 にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.307 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 172 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.93-3.24 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 5.78 (1H, br d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

実施例 5 7

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸の合成:

実施例 5 4 の化合物より実施例 5 6 と同様にして得た。

収量 133 mg (0.281 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 471 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (9H, d), 2.21-2.34 (3H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.98

-3.30 (3H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.07 (1H, br d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

実施例 5 8

(S) -N- [3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(S) -4- (ベンジルオキシ) -2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸より実施例 5 0 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (9H, d), 2.11-2.37 (4H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 2.89-3.22 (2H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 3.87-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

実施例 5 9

(R) -N- [3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R) -4- (ベンジルオキシ) -2- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸より実施例 5 0 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.59-2.82 (2H, m), 2.91-3.22 (2H, m), 3.57-3.82 (3H, m), 3.86-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

実施例 60

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

実施例 50 工程 2 の化合物より実施例 50 工程 4 と同様にして得た。

収量 56.3 mg (0.119 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, d), 2.16-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.58-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 5.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例 61

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

工程 1

5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-オール の合成:

水素化ホウ素ナトリウム 200 mg (5.29 mmol) に、室温で水 4 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.45 ml、ジベンゾスベレノン 1.50 g (7.27 mmol) のメタノール懸濁液 20 ml を加え、一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.48 g (7.11 mmol) 収率 98%

¹H-NMR (CDCl₃): 2.41 (1H, d), 5.43 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.66 (2H, d).

工程 2

t-ブチル 4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イル) -1-
-ピペラジンカルボキシレート の合成:

上記工程 1 で得られる化合物 750 mg (3.60 mmol) をベンゼン 8 ml に溶解し、ピリジン 0.02 ml を加え、氷冷下で塩化チオニル 3.5 ml (48.2 mmol) を加えた。0°C で 1 時間、室温で 2 時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 10 ml を加え、氷冷下でトリエチルアミン 2.5 ml (18 mmol)、t-ブチル ピペラジンカルボキシレート 805 mg (4.32 mmol) を加え、徐々に室温に戻し一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:ジクロロメタン 9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.25 g (3.31 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 377 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.39 (9H, s), 1.92 (4H, br t), 3.13 (4H, br t), 4.26 (1H, s), 6.96 (2H, s), 7.27-7.39 (8H, m).

工程 3

t-ブチル 3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イル) -1-
-ピペラジニル] -3-オキソプロピルカルバメート

上記工程 2 で得られる化合物 300 mg (0.797 mmol) を 1, 4-ジオキサン 5 ml に溶解し、氷冷下で 4 N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン 1 ml を加え、室温で 7.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に 3- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパン

酸 175 mg (0.925 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 191 mg (0.925 mmol)を加え、ジクロロメタン 15 ml に溶解した。続いてトリエチルアミン 0.13 ml (0.925 mmol)、ジメチルアミノピリジン 10 mg (0.08 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 19：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 181 mg (0.404 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 448 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.41 (9H, s), 1.95 (4H, br t), 2.38 (2H, br t), 3.13 (2H, br t), 3.30-3.38 (4H, m), 4.27 (1H, s), 5.26 (1H, br s), 6.96 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m).

実施例 62

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成：

工程 1

t-ブチル (S)-2-[4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-オキソエチルカルバメートの合成：

(S)-3-アミノ-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 0.3水和物 1.70 g (8.09 mmol)をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 2.74 ml (19.6 mmol)、ピバリン

酸クロライド 1.20 ml (9.71 mmol) を加え、室温に戻しながら 4 時間攪拌した。氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、0.1 N 塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.03 g (10.6 mmol) を加え、ジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1.48 ml (10.6 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 2.00 g (7.33 mmol)、ジメチルアミノピリジン 86 mg (0.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.40 g (2.57 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 544 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.17 (9H, d), 1.42 (9H, d), 2.15-2.46 (4H, m), 2.90-3.25 (3H, m), 3.52-4.00 (3H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, br t), 6.38 (1H, br d), 6.91 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

工程 2

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程 1 で得られる化合物 1.40 g (2.57 mmol) を酢酸エチル 12 ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 10 ml を加えた。徐々に室温に

戻し 3. 5 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.08 g (2.26 mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.14 (9H, d), 2.04-2.46 (4H, m), 2.81-3.02 (1H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.58-3.89 (3H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.07-7.16 (2H, m), 7.22-7.34 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.42 (2H, br s).

実施例 6 3

(R)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

実施例 6 2 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.14 (9H, d), 1.82-2.50 (4H, m), 2.80-3.04 (1H, m), 3.16-3.94 (5H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.05-7.17 (2H, m), 7.21-7.36 (6H, m), 7.72 (1H, br s), 8.40 (2H, br s).

実施例 6 4

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

工程 1

2-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-4-オキソブタン酸メチルエステルの合成:

実施例 6 1 工程 2 で得られる化合物 442 mg (1.17 mmol) を 1,4-ジオキサン 10 ml に溶解し、氷冷下で 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 1.5 ml を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 0.1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に 3-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-メトキシ-4-ブタン酸 347 mg (1.40 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 314 mg (1.64 mmol) を加えてジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.20 ml (1.64 mmol)、ジメチルアミノピリジン 17 mg (0.12 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 100 : 1 ~ 65 : 35) で精製し、表題化合物を得た。

収量 524 mg (1.04 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 2.64 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 3.12 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.50 (1H, dt), 5.73 (1H, d), 6.95 (2H, s), 7.27-7.40 (8H, m).

工程 2

4-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 522 mg (1.32 mmol) より実施例 5 0 工程 3 と同様にし得た。

収量 406 mg (0.829 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19 (9H, s), 1.92-1.99 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.13 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.80 (1H, dt), 6.95 (2H, s), 6.99 (1H, br d), 7.28-7.40 (8H, m).

工程 3

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程2で得られる化合物405 mg (0.827 mmol)より実施例50工程4と同様にして得たのち塩酸塩とした。

収量 307 mg (0.665 mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (9H, s), 1.93-2.00 (4H, m), 2.61 (2H, qd), 3.23-3.40 (4H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.95 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m). (free体)

実施例 65

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

工程 1

t-ブチル 2-[(2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)アミノ)カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

実施例2の化合物700mg (1.91mmol)、(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸493mg (2.29mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩512mg (2.67mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.77ml (5.59mmol)、ジメチルアミノピリジン24mg (0.2mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル9：1～1：4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 856mg (1.62mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 528 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, br s), 1.57-1.92 (3H, m), 2.04-2.33 (6H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.14-3.54 (3H, m), 3.89-4.36 (4H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m).

工程2

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成：

上記工程1で得られる化合物854mg (1.62mmol)を1,4-ジオキサン20mlに溶解し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2mlを加え、室温で2.5時間撹拌した。氷冷し4N塩酸/1,4-ジオキサン5mlを加え、更に室温で2時間撹拌し、氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン2.5mlを加えた。室温で1時間撹拌した後、更に4N塩酸/1,4-ジオキサン7.5mlを加え、室温で2時間撹拌した。減圧下溶媒を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 747mg (1.61mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.05 (4H, m), 2.18-2.27 (4H, m), 2.48 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.30-3.52 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 4.29 (1H, brd), 4.72 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.34 (4H, m), 8.60 (1H, d).

実施例 66

(S)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

(S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸を用いて実施例 65 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.78-2.32 (8H, m), 2.33-2.51 (1H, m), 2.88-3.15 (2H, m), 3.28-3.55 (3H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 4.36 (1H, dt), 4.70 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m), 8.76 (1H, d).

実施例 67

(S)-*t*-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

(S)-4-(ベンジルオキシ)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸より実施例 60 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.42 (9H, d), 2.15-2.38 (4H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.53-3.82 (4H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

実施例 68

(R) - α -ブチル 3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピルカルバメートの合成:

(R) - 4- (ベンジルオキシ) -2- [(α -ブトキシカルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸より実施例 60 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.42 (9H, d), 2.14-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.58-3.79 (4H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例 69

(R) - N- [3- [4- (10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R) - 2- [(α -ブトキシカルボニル) アミノ] -4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸メチル 745 mg (1.48 mmol) を、エタノール 70 ml に溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 1.49 g を加え、水素ガス雰囲気下、4.4 気圧室温で、3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し

て得られる残渣より実施例 50 工程 3-4 と同様にして得た。

収量 567 mg (1.23 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 461 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19 (9H, d), 2.29-2.50 (4H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.03-3.42 (4H, m), 3.68-3.80 (3H, m), 3.72-4.15 (3H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.08-7.19 (6H, m).

実施例 70

(S)-N-[3-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例 69 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 461 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19 (9H, d), 2.28-2.51 (4H, m), 2.63-2.90 (4H, m), 3.02-3.44 (4H, m), 3.64-3.83 (3H, m), 3.95-4.17 (3H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.08-7.20 (6H, m).

実施例 71

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

工程 1

(S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸の合成:

(S)-5-(ベンジルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

] -5-オキソペンタン酸より実施例50工程1と同様にして得た。

収量 7.44 g (28.5 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 430 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.33-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, br d).

工程2

(S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[4-(5H-ジベンソ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程1で得られる化合物5.20 g (17.5 mmol)より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 8.35 g (16.2 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 517 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 1.92-2.04 (1H, m), 2.11-2.43 (7H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.51 (1H, dt), 3.72 (3H, d), 3.89-3.98 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.29 (1H, br d), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

工程3

(S)-5-[4-(5H-ジベンソ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程2で得られる化合物850 mg (1.65 mmol)より実施例50工程3と同様にして得た。

収量 840 mg (1.68 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (9H, d), 2.07-2.49 (8H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.71 (3H, d), 3.88-3.98 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.06 (1H, br t), 7.16-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

工程 4

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程 3 で得られる化合物 840 mg (1.68 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0°C で 2 M 水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液 0.83 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10 分攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1~20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 717 mg (1.52 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 473 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.16 (9H, d), 1.87-1.96 (2H, m), 2.13-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 3.97 (1H, dt), 6.83-6.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

実施例 7 2

(R)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イ

リデン) - ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソブチル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

(R) - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - オキソペンタン酸より実施例 7 1 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (9H, d), 1.88-1.96 (2H, m), 2.14-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.81 (2H, br s), 3.96 (1H, dt), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

実施例 7 3

(R) - エチル 3 - [4 - (5H-ジベンゾ[a, d][7] - アヌレン-5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成:

工程 1

(R) - 4 - [4 [(5H-ジベンゾ[a, d][7] - アヌレン-5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 2 - [(エトキシカルボニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

(R) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [4 - (5H-ジベンゾ[a, d][7] アヌレン-5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 4 - オキソブタン酸メチル

2. 13 mg (4.23 mmol) を 30 ml 酢酸エチルに溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 30 ml を 10 分間で加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン 43 ml に溶解し、氷冷下でジエチルピロカーボネート 0.94 ml (6.36 mmol)、トリエチルアミン 1.19 ml

(8.54 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌し、氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.83 g (3.85 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, dt), 2.13-2.34 (4H, m), 2.75 (1H, td), 2.91-3.17 (3H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.89 (1H, dt), 4.06-4.13 (2H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 5.92 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

工程 2

(R)-エチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

上記工程1で得られる化合物 1.82 g (3.84 mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 1.54 g (3.46 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 447 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19-1.28 (3H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.58-3.64 (1H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.64 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m).

実施例 7 4

(S)-t-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5

ーイリデン)ー1ーピペリジニル]ー1ー(ヒドロキシメチル)ー4ーオキソブチルカルバメートの合成:

実施例71工程2で得られる化合物890mg(1.72mmol)より実施例71工程4と同様にして得た。

収量 776mg(1.59mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, d), 1.73-1.86 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.13-2.47 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.29(1H, br s), 3.51-3.56 (4H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例75

(R)ーtertブチル 4ー[(5Hージベンゾ[a, d][7]ーアヌレンー5ーイリデン)ー1ーピペリジニル]ー1ー(ヒドロキシメチル)ー4ーオキソブチルカルバメートの合成:

実施例74と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, d), 1.73-1.89 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.14-2.48 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.27 (1H, br s), 3.49-3.59 (4H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

実施例76

tertブチル (1R)ー1ー(ヒドロキシメチル)ー3ーオキソー3ー[4ー(9Hーチオキサンテンー9ーイリデン)ー1ーピペリジニル]プロピルカ

ルバメートの合成：

工程 1

メチル (2R) - 2 - [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1 - ピペリジニル] ブタノエートの合成：

ジクロロメタン 20 ml 中の (S) - 3 - [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン酸 1.290 g (5.22 mmol) に氷浴下で 1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.00 g (5.22 mmol)、トリエチルアミン 0.73 ml (5.24 mmol)、4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) ピペリジン 1.351 g (4.84 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 7 : 3 ~ 1 : 1) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.645 g (3.23 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 509 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, d), 2.48-3.24 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.52-4.66 (1H, m), 5.80 (1H, t), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程 2

tert-ブチル (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソ - 3 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1 - ピペリジニル] プロピルカルバメートの合成：

上記工程 1 で得られる化合物 714 mg (1.40 mmol) より実施例 7 1 工程 4 と同様にして得た。

収量 554 mg (1.15 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 481 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, d), 2.49-3.22 (8H, m), 3.48-3.98 (5H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例 77

N- { (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソ - 3 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1 - ピペリジニル] プロピル } - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

工程 1

メチル (2R) - 2 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1 - ピペリジニル] ブタノエートの合成:

実施例 76 工程 1 で得られる化合物 821 mg (1.61 mmol) より実施例 50 工程 3 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.22 (9H, d), 2.46-3.26 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程 2

N- { (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソ - 3 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1 - ピペリジニル] プロピル } - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程 1 で得られる化合物全量より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 574 mg (1.24 mmol) 収率 77% (2工程)

MS (ESI, m/z) 465 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (9H, d), 2.47-3.25 (8H, m), 3.62-4.27 (6H, m), 6.

9.1-7.02 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例 78

(S)-N-[4-[4-(10, 11)-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン]-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例 71 の化合物 1.91 g (4.04 mmol) を、エタノール 100 ml に溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 2.5 g を加え、水素ガス雰囲気下、5 気圧室温で、3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 60:1 ~ 20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.77 g (3.73 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (9H, d), 1.90-1.99 (2H, m), 2.27-2.48 (6H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.53-3.64 (3H, m), 3.74-3.88 (2H, m), 4.06 (1H, dt), 6.89 (1H, dd), 7.02-7.04 (2H, m), 7.09-7.17 (6H, m).

実施例 79

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

工程 1

ピバロイル-L-セリンの合成:

L-セリン 5.25 g (50.0 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液

に溶解した。氷浴下で1規定水酸化ナトリウム水溶液50mlとジエチルエーテル12mlに溶解したピバリン酸クロライド5ml(40.6mmol)を25分間で同時に滴下した。2.5時間攪拌後1規定塩酸70mlを加え酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 3.95g(20.9mmol) 収率 52%

¹H-NMR (DMSO): 1.12 (9H, s), 3.61-3.75 (2H, m), 4.19-4.26 (1H, m).

工程2

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

ジクロロメタン20ml中の4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)ピペリジン1.231g(4.50mmol)に氷浴下で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩880mg(4.59mmol)、トリエチルアミン0.63ml(4.52mmol)、ピバロイル-L-セリン860mg(4.55mmol)を加え、室温で1晩攪拌した。1規定塩酸を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3~1:2)で精製して表題化合物を得た。

収量 1.032g(2.32mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.22 (9H, d), 2.14-2.44 (4H, m), 2.90-3.27 (2H, m), 3.61-4.06 (5H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

実施例80

N-[(1R)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

D-セリンよりより実施例79と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.22 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.90-3.26 (2H, m), 3.62-4.06 (5H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

実施例81

N-{(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブチル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

工程1

メチル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ペンタノエート

実施例71工程1で得られる化合物511mg (1.96mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン470mg (1.68mmol)より実施例50工程2と同様にして得た。

収量 742mg (1.42mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 523 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, d), 1.91-2.79 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, d), 4.12-4.38 (2H, m), 5.26-5.37 (1H, m), 7.17-7.53 (8H, m).

工程2

メチル (2S) - 2 - [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] - 5 - オキ
 ソ - 5 - [4 - (9H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル]
 ペンタノエートの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 736 mg (1.41 mmol) より実施例 50
 工程 3 と同様にして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (9H, d), 2.04-2.80 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.
 60-3.78 (4H, m), 4.11-4.26 (1H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.04 (1H, t), 7.1
 7-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程 3

N - { (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H -
 チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] ブチル} - 2, 2 - ジメ
 チルプロパンアミドの合成:

上記工程 1 で得られる化合物全量より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 564 mg (1.18 mmol) 収率 84% (2工程)

MS (ESI, m/z) 479 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (9H, d), 1.86-2.02 (2H, m), 2.28-2.82 (6H, m), 2.
 92-3.18 (2H, m), 3.48-3.88 (5H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 6.79-6.92 (1H, m)
 , 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例 82

(S) - tert - ブチル 1 - { [4 - (5H - ジベンゾ [a, d] [7] ア
 ヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] カルボニル} - 3 - ヒドロキシプ
 ロピルカルバメートの合成:

工程 1

(S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [4 - (5H

ージベンゾ [a, d] [7] アヌレンー5ーイリデン)ー1ーピペリジニル]ー4ーオキソブタン酸ベンジルの合成

(S)ー4ー(ベンジルオキシ)ー2ー[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ー4ーオキソブタン酸 498 mg (1.54 mmol) に塩化メチレン 10 ml、1ーエチルー3ー(3'ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 306 mg (1.60 mmol)、4ー(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレンー5ーイリデン)ー1ーピペリジン 421 mg (1.54 mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール 212 mg (1.57 mmol)、トリエチルアミン 0.23 ml (1.65 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 7:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 839 mg (1.45 mmol) 収率 94%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.50 (9H, d), 2.08-2.38 (4H, m), 2.54-3.28 (4H, m), 3.62-4.04 (2H, m), 4.92-5.03 (1H, m), 5.10 (2H, d), 7.13-7.39 (8H, m)

工程 2

(S)ー*tert*-ブチル 1ー{[4ー(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレンー5ーイリデン)ー1ーピペリジニル]カルボニル}ー3ーヒドロキシプロピルカルバメートの合成

(S)ー3ー[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ー4ー[4ー(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレンー5ーイリデン)ー1ーピペリジニル]ー4ーオキソブタン酸ベンジル 797 mg (1.38 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃で 2 M 水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液 1.45 ml を加え、室温で1晩攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 180 mg (1.45 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, d), 1.20-1.99 (2H, m), 2.94-3.22 (2H, m), 3.54-4.03 (4H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 5.77 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.18-7.38 (8H, m)

実施例 83

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]アセトアミドの合成:

工程 1

(S)-2-アミノ-5-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-ペンタノール塩酸塩の合成

(S)-t-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバメートを酢酸エチル 5 ml に溶解し氷浴下 4 N 塩酸-酢酸エチル 10 ml を加え 6.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 607 mg (1.43 mmol) 収率 100%

工程 2

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]アセトアミドの合成

(S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (5 H - ジベンゾ [a , d] [7] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 5 - オキソ - 1 - ペンタノール塩酸塩 151 mg (0.36 mmol) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、ジエチルエーテル 3 ml、酢酸エチル 2 ml を加えた。激しく攪拌しながら塩化アセチル 0.04 ml (0.56 mmol) を滴下し 2 時間室温で攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール 200 : 1 ~ 50 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 114 mg (0.27 mmol) 収率 75 %

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.70-1.97 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.12-2.31 (4H, m), 2.34-2.43 (2H, m), 2.95-3.13 (2H, m), 3.48-3.59 (3H, m), 3.74-4.01 (3H, m), 6.67 (1H, t), 6.92 (2H, d), 7.15-7.37 (8H, m)

実施例 84

(S) - N - [4 - [4 - (5 H - ジベンゾ [a , d] [7] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソブチル] - 2 - メチルプロパンアミドの合成 :

塩化イソブチリルを使用し実施例 83 の工程 2) と同様にして得た。

収量 108 mg (0.23 mmol) 収率 72 %

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.07-1.20 (6H, m), 1.93 (2H, qua), 2.12-2.48 (7H, m), 2.94-3.13 (2H, m), 3.48-3.62 (3H, m), 3.76-4.02 (2H, m), 6.65-6.76 (1H, m), 6.92 (2H, m), 7.14-7.38 (8H, m)

実施例 8 5

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]シクロヘキサノイルカルボキサミドの合成：

塩化シクロヘキサノイルを使用し実施例 8 3 の工程 2) と同様にして得た。

収量 87 mg (0.17 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 499 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12-1.51 (6H, m), 1.58-2.48 (13H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.46-3.60 (3H, m), 3.75-4.02 (3H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.92 (2H, m), 7.14-7.38 (8H, m)

実施例 8 6

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]ベンズアミドの合成：

塩化ベンゾイルを使用し実施例 8 3 の工程 2) と同様にして得た。

収量 95 mg (0.19 mmol) 収率 75%

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.94-2.32 (6H, m), 2.35-2.58 (2H, m), 2.90-3.11 (2H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.88-4.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 7.06-7.67 (12H, m), 7.78-7.89 (2H, m)

実施例 1 ~ 8 6 で得た化合物の構造式を表 1 ~ 1 1 に示す

表 1

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		8	
4		9	

表 2

実施例	構造式	実施例	構造式
10		14	
11		15	
12		16	
13		17	

表 3

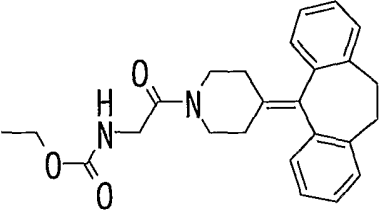
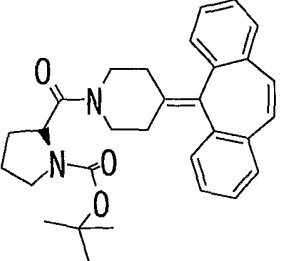
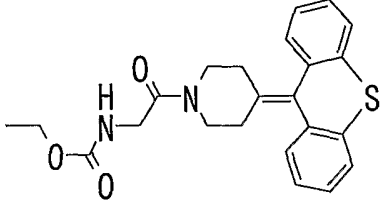
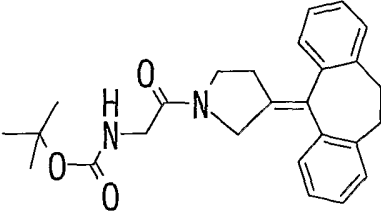
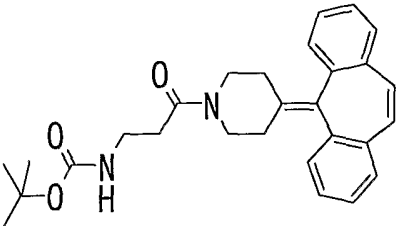
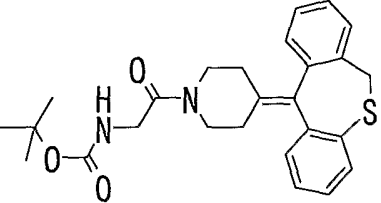
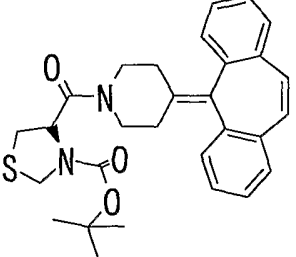
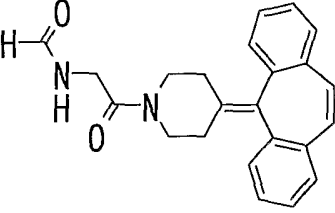
実施例	構造式	実施例	構造式
18		22	
19		23	
20		24	
21		25	

表 4

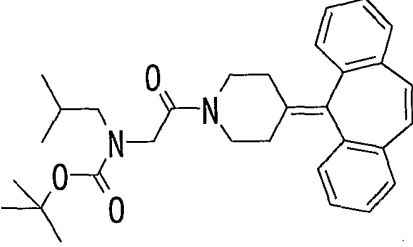
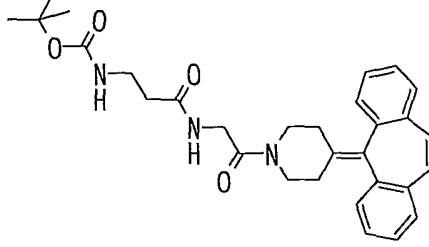
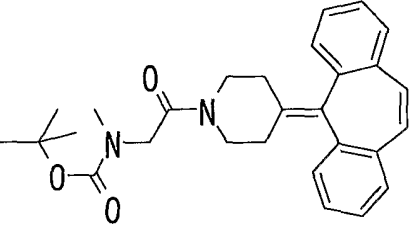
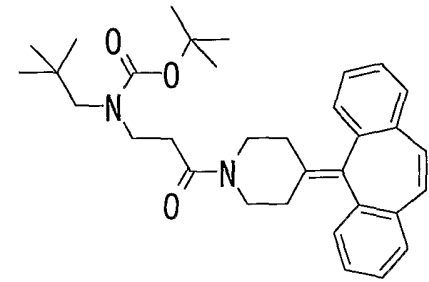
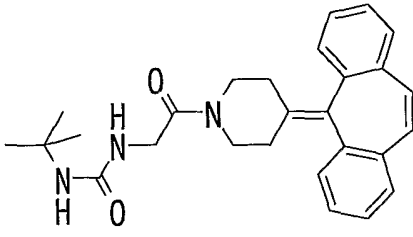
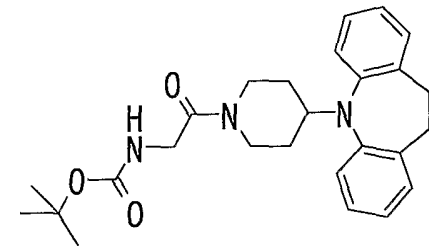
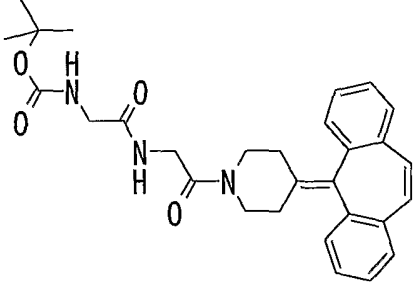
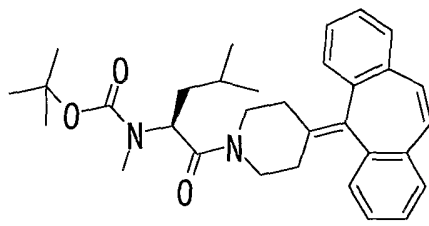
実施例	構造式	実施例	構造式
26		30	
27		31	
28		32	
29		33	

表 5

実施例	構造式	実施例	構造式
34	C1H	38	C1H
35		39	
36		40	
37		41	

表 6

実施例	構造式	実施例	構造式
42		46	
43		47	
44		48	
45		49	

表 7

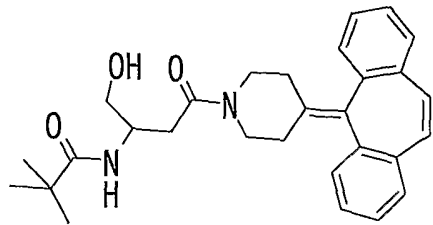
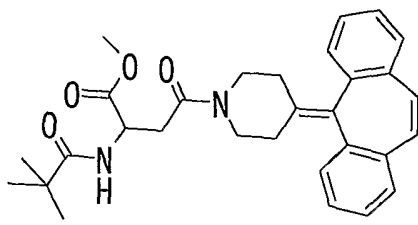
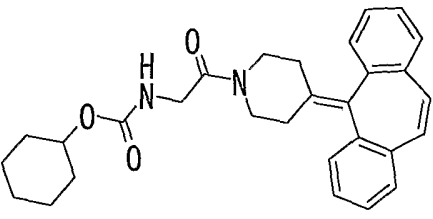
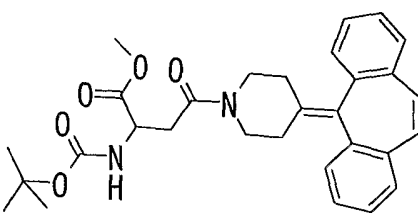
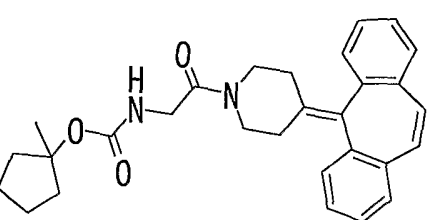
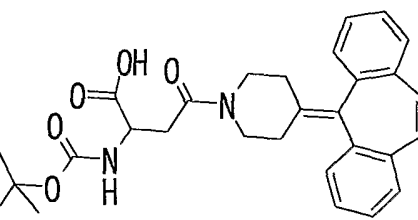
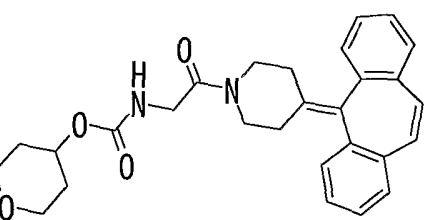
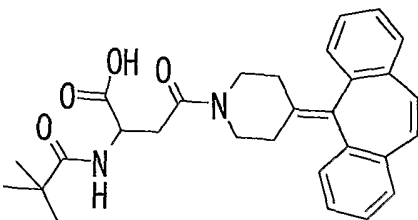
実施例	構造式	実施例	構造式
50		54	
51		55	
52		56	
53		57	

表 8

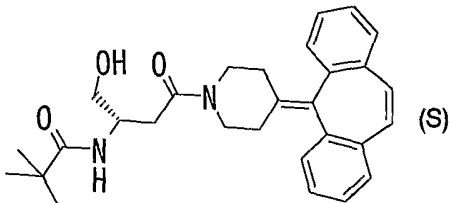
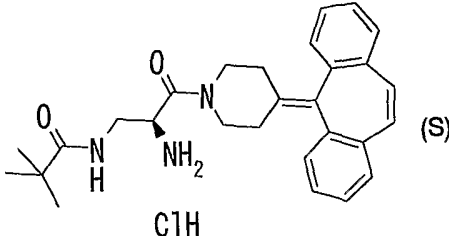
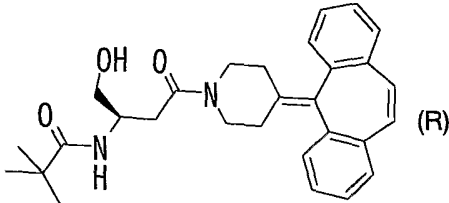
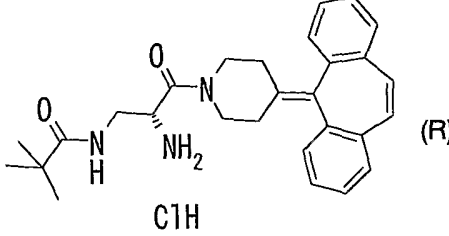
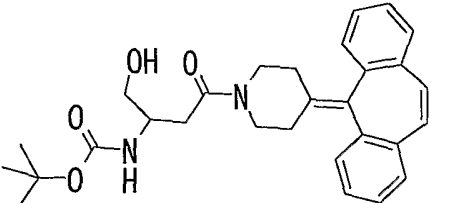
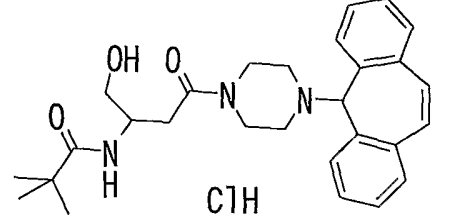
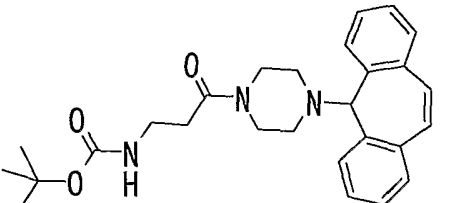
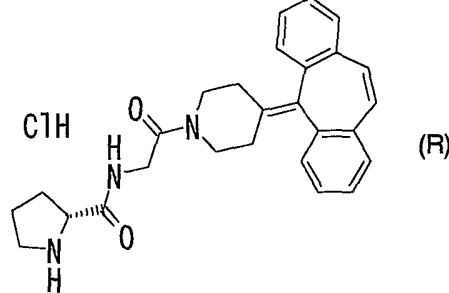
実施例	構造式	実施例	構造式
58	 (S)	62	 (S)
59	 (R)	63	 (R)
60	 (S)	64	 (S)
61	 (S)	65	 (R)

表 9

実施例	構造式	実施例	構造式
66		70	
67		71	
68		72	
69		73	

表 10

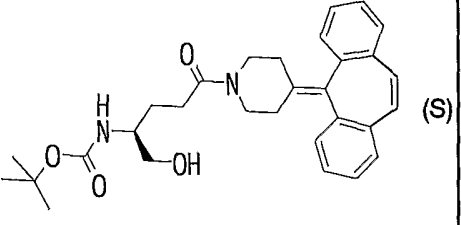
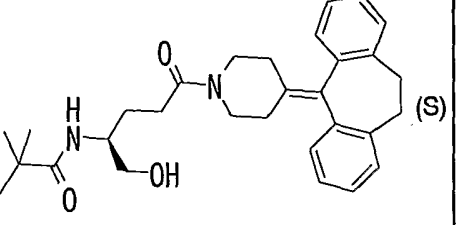
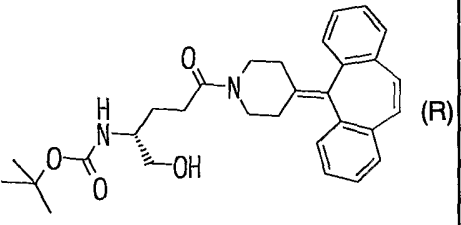
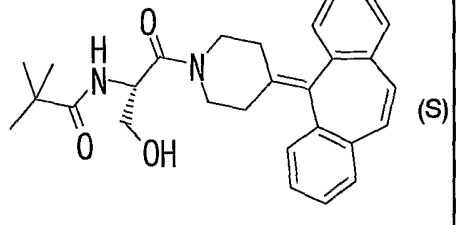
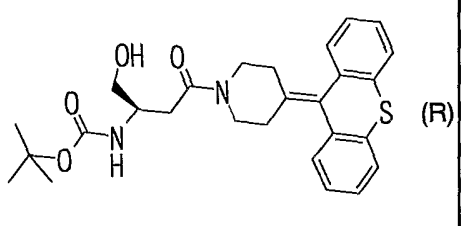
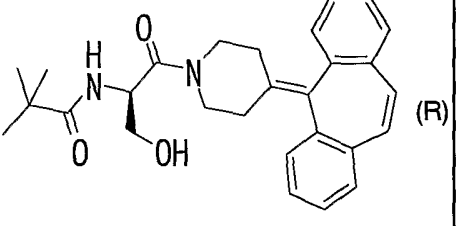
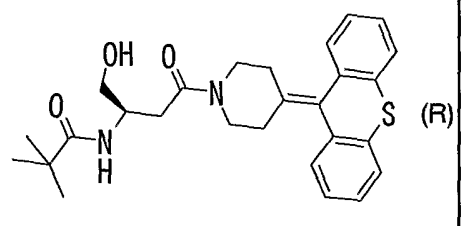
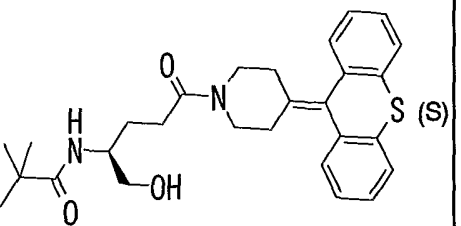
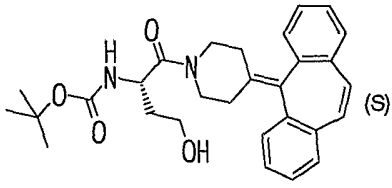
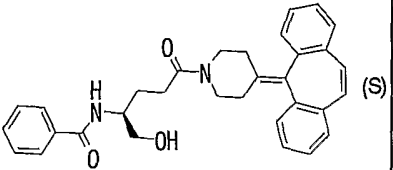
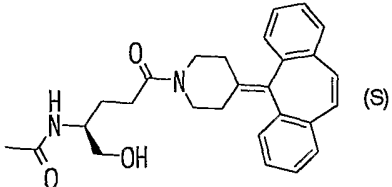
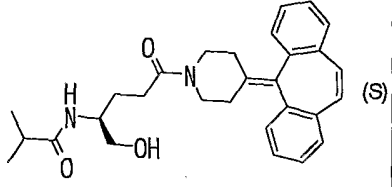
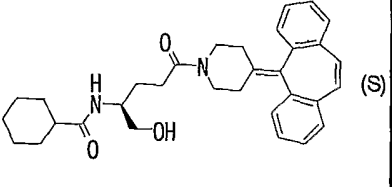
実施例	構造式	実施例	構造式
74	 (S)	78	 (S)
75	 (R)	79	 (S)
76	 (R)	80	 (R)
77	 (R)	81	 (S)

表 1 1

実施例	構造式	実施例	構造式
82		86	
83			
84			
85			

(試験例 1) N型カルシウムチャンネル拮抗活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩含有のイーグル最小培地 (GIBCO) に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ピルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimycotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Technologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA) 処理、コラーゲン (COLLAGEN V ITROGEN100: コラーゲン社) 処理を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラス) に3mlの 1×10^5 個/mlのIMR-32細胞を播いた。1日培養後、終濃度1

mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5\mu\text{M}$ 5-ブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine) (SIGMA) を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの $2.5\mu\text{M}$ fura-2/AM (同仁化学) を含むフェノールレッド不含、アールズ塩含有のイーグル最小培地 (GIBCO) に置換し、 37°C で30分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、 115mM NaCl、 5.4mM KCl、 0.8mM MgCl_2 、 1.8mM CaCl_2 、 13.8mM D-グルコース) に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微

鏡 (ニコン) と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス) を用い測定解析した。すなわち $1\mu\text{M}$ のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、 115mM NaCl、 5.4mM KCl、 0.8mM MgCl_2 、 1.8mM CaCl_2 、 13.8mM D-グルコース) をYチューブ法にて測定細胞に2分間灌流投与し、その後 60mM 塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を 0.1 、 1 、 $10\mu\text{M}$ を含んだ 60mM 塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。 $10\mu\text{M}$ での阻害率 (%) からN型カルシウムチャンネル拮抗活性を算出した。

(試験例2) L型カルシウムチャンネル拮抗活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する拮抗活性を測定した。

1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になる

ように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本を O_2 (95%)及び CO_2 (5%) の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 1.0 mM $MgCl_2$, 0.42 mM NaH_2PO_4 , 10 mM $NaHCO_3$, 2 mM $CaCl_2$, 5mM Glucose) 中のストレーンゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37°Cの条件下で実施した。

2) KCl 拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K^+ Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM $MgCl_2$, 0.42 mM NaH_2PO_4 , 10 mM $NaHCO_3$, 2 mM $CaCl_2$, 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K^+ Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する拮抗活性の指標とした。

表 1 2 に蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル拮抗活性 ($10\mu M$ での阻害率: %) とL型カルシウムチャンネル拮抗活性 (pIC_{50} 値) の測定結果を示す。 pIC_{50} とは、試験化合物の拮抗活性を示すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数である。

表 1 2

実施例	N型カルシウムチャンネル拮抗作用 10 μ M阻害率 (%)	L型カルシウムチャンネル拮抗作用 pIC ₅₀
実施例 1	67	6.0
実施例 9	83	6.3
実施例 11	77	6.4
実施例 16	75	5.9
実施例 24	78	6.0
実施例 41	76	5.9
実施例 68	82	6.4
実施例 71	74	5.9
実施例 72	81	6.1
実施例 73	75	5.7
実施例 76	85	6.1
実施例 78	84	5.6

(試験例 3) ホルマリンテストにおける鎮痛作用

<方法>

雄性9週齢のスプラグー・ドーリーラット (Sprague-Dawley : SD rat) を一群7匹とし、試験群を4群[対照群 (0.5 % tragacanth溶液投与群) 並びに実施例11の化合物 (化合物A) 0.3、3および30 mg/kg投与群]として実験に用いた。化合物Aは0.5 % tragacanth溶液に懸濁して用いた。

ラットに0.5 % tragacanth溶液もしくは化合物Aの各用量を5 ml/kgの容量で経口投与した。その3時間後にハロタンにてラットを鎮静化させ、その左下肢の足

背部に2.5 % ホルマリン溶液 (100 μ l) を皮下注入した。直ちに麻酔から覚醒させ、60分間行動を観察した。ホルマリン注入5分後までは1分毎に1分間、10分後以降60分目までは5分毎に1分間、ホルマリンを注入された下肢の引き込み動作、すなわちフリンチング行動の発現回数を測定した。ホルマリン刺激による疼痛反応は、文献 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 136-146, 1992) に報告されているとおり、二相性に発現した。ホルマリン注入の10から60分後 (第2相) において計測されたフリンチング回数の合計値を各ラットの疼痛性行動の指標とした。

<結果>

各実験群における計測値を平均値±標準誤差としてグラフ化したものを図1に示す。対照群の平均フリンチング回数を基準とした場合、化合物A 0.3、3および30 mg/kg投与群のフリンチング抑制率は、それぞれ10、42および37 % であり、顕著な疼痛抑制効果が確認された。

(試験例4) 神経因性疼痛モデルにおける鎮痛作用

<方法>

神経因性疼痛モデルの一種である坐骨神経部分結紮モデル (セルツァーモデル、Pain, 43: 205-218, 1990) を用い、機械的アロディニアに対する化合物Aの改善作用を評価した。機械的アロディニアの検出に際しては、フォン・フライ (von Frey) フィラメントにて右下肢足底部を刺激し、Chaplan らの方法 (J. Neurosci. Methods, 53: 55-63, 1994) に準拠して機械的刺激に対する反応閾値 (50 % threshold) を測定した。但し、それぞれのフィラメントでの足底部の刺激は、1秒当たり約2回の頻度で8回繰り返した。

手術前の反応閾値を測定した雄性8週齢のスプラグー・ドーリーラット (Sprague-Dawley : SD rat) の右坐骨神経を、Seltzerらの方法 (Pain, 43: 205-218, 1

990) に準拠して手術用縫合糸にて約半周結紮し、部分的に傷害した。神経傷害6日後に右下肢の反応閾値を測定し、手術前に比較して閾値が著明に低下、即ち機械的アロディニアを発症した個体をアロディニア改善作用の評価のために抽出した。これらの評価用に抽出された個体に関し、神経傷害7および9日後に投与前の反応閾値を測定し、この値を基準にして供試動物を2群[対照群 (0.5 % tragacanth溶液投与群) および化合物A 3 mg/kg投与群]に群分けした。ラットに0.5 % tragacanth溶液もしくは化合物Aを5 ml/kgの容量で経口投与し、投与1時間後に各個体について反応閾値を測定した。

<結果>

結果を図2に示す。いずれの群においても坐骨神経の傷害により、投与前の下肢の反応閾値は術前に比較して顕著に低下し、機械的アロディニアの発症が確認された。

対照群 (N=11) においては、投与後の反応閾値にほとんど変化は認められなかった一方で、化合物A 3 mg/kg投与群 (N=13) では反応閾値は上昇し、神経因性疼痛における機械的アロディニアに対する顕著な治療効果が認められた。

(試験例5) ホルマリンテストにおける鎮痛作用

<方法>

雄性9週齢のスプラグー・ドーリーラット (Sprague-Dawley : SD rat) を一群6匹とし、試験群を5群[対照群 (polyethylene glycol 400投与群) 並びに実施例71の化合物 (化合物B) 3、30、100および300 mg/kg投与群]として実験に用いた。化合物Bはpolyethylene glycol 400 (PEG) に溶解して用いた。

ラットにPEGもしくは化合物Bの各用量を3 ml/kgの容量で経口投与した。その他の実験操作は、前出の試験例3に準拠して実施した。

<結果>

各実験群における計測値を平均値±標準誤差としてグラフ化したものを図3に示す。対照群の平均フリンチング回数を基準とした場合、化合物B 3、30、100 および300 mg/kg投与群のフリンチング抑制率は、それぞれ11、33、53および59 % であり、顕著な疼痛抑制効果が確認された。

（試験例6）神経因性疼痛モデルにおける鎮痛作用

<方法>

神経因性疼痛モデルの一種である坐骨神経部分結紮モデル（セルツァーモデル、Pain, 43: 205-218, 1990）を用い、機械的アロディニアに対する化合物Bの改善作用を評価した。機械的アロディニアの検出、右坐骨神経の傷害方法および実験スケジュールは前出の試験例4に準拠して実施した。神経傷害6日後に右下肢の反応閾値を測定し、手術前に比較して閾値が著明に低下、即ち機械的アロディニアの発症した個体をアロディニア改善作用の評価のために抽出した。これらの評価用に抽出された個体に関し、神経傷害7および9日後に投与前の反応閾値を測定し、この値を基準にして供試動物を2群[化合物Bの3および100 mg/kg投与群]に群分けした。3および100 mg/kg投与群の個体に、PEGに溶解した化合物Bをそれぞれ3 ml/kgの容量で経口投与し、投与1時間後に各個体について反応閾値を測定した。

<結果>

結果を図4に示す。いずれの群においても坐骨神経の傷害により、投与前の下肢の反応閾値は術前に比較して顕著に低下し、機械的アロディニアの発症が確認された。

3 mg/kg投与群（N=9）においては、投与後の反応閾値にほとんど変化は認められなかった一方で、100 mg/kg投与群（N=7）では反応閾値は明確に上昇し、神経因性疼痛における機械的アロディニアに対する顕著な治療効果が認められた。

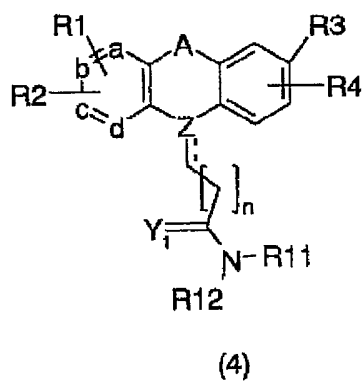
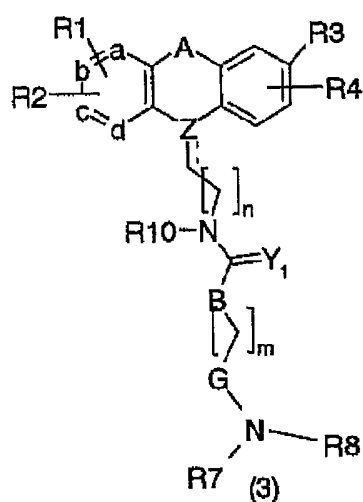
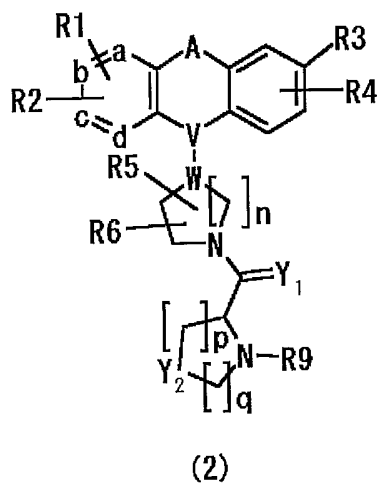
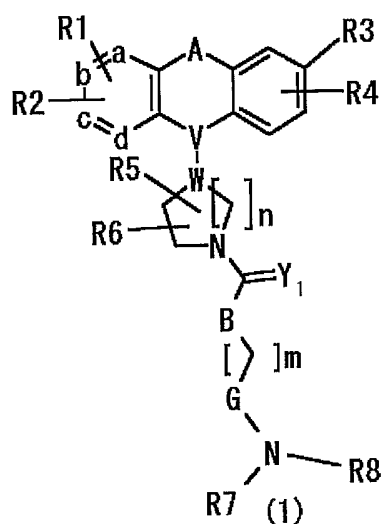
上記の結果から明らかなように新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル拮抗活性を有しており、且つ、疼痛動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すことが確認された。従来、特に神経因性疼痛の薬物療法は効果が不十分であった。一般に、神経因性疼痛患者は非ステロイド抗炎症薬やオピオイドによる治療に抵抗性である。本発明のN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、神経因性疼痛モデルにおいて顕著な治療効果を示したことから、臨床の神経因性疼痛患者の治療においても強力な効果を示すことが期待される。さらに、他の炎症性疼痛モデルであるホルマリンテストにおいても顕著な治療効果を示したことから、本発明の誘導体は、神経因性疼痛以外にも、強力な効果を持つことが示された。従って、本発明の誘導体は、疼痛をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体は選択的なN型カルシウムチャンネル拮抗活性を示し、疼痛動物モデルにおいて治療効果を示した。従って本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルカン誘導体は、疼痛（神経因性疼痛（例えば糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後疼痛、三叉神経痛、complex regional pain syndrome等）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、術後痛、背部痛、HIV関連痛、関節炎痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛等）の改善、脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患の諸症状改善、頭部損傷による神経障害の改善、気管支喘息、不安定狭心症及び過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状など

の薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。



(式中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H}_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$ (ここで R^{17}

⁷はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-C(O)OR^{15}$ （ここで R^{15} は低級アルキル又はアリールを表す。）から選択される）を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して CR^1 あるいは CR^2 から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 R^1 、 R^2 及び R^4 は独立して、H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_t R^{15}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2 R^{14}$ 、 $-OCO_2 R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COOR^{15}$ 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで R^{14} はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 R^{15} は低級アルキル又はアリールを表し、各 R^{16} は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択され、tは1または2である）から選択され；

R^3 はHを表し；

V-WはC=C、CH-CH、CH-N、またはN-CHを表し；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）；

nは0～3を表し、

R^5 及び R^6 は独立してH、ハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または R^5 及び R^6 は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

Y^1 はOまたはSであり；

Bは NR^{17a} 、 $-NR^{17a}(CH_2)_v CHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v -CHR^{21}-$ を表し（ここでvは0から3を表し、 R^{17a} はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-(CH_2)_w -COOR^{29}$ 、 $-(CH_2)_w -NR^{29}R^{30}$ （ここで R^{29} 、 R^{30} はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す）、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾ

イルメチルを表す) ;

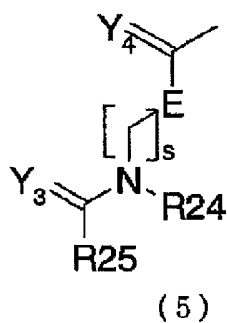
Gは-(CO)-、-(SO)-、-(SO₂)-、または共有結合を表し ;

mは0から6を表し ;

Y²はCまたはSであり ;

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され ;

R⁷及びR⁸はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R^{18a}、-(CS)R^{18a}、-(CO)N R^{18a}R^{19a}、-(CS)N R^{18a}R^{19a} (ここでR^{18a}はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、R^{19a}はH、低級アルキル、アリールを表し ; またはR^{18a}とR^{19a}は一緒になってハロゲン、-CF₃、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す) 、-(CO)OR²⁰、-(CS)OR²⁰ (ここでR²⁰は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す) または下記一般式(5)で表される基であり ;



(式中Y⁴及びY³はそれぞれ0又はSを表し ; sは0から6を表し ;

EはNR²²、CHR²³を表し (ここでR²²はH、低級アルキルおよびアリールを表し ; R²³はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH₂SH、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(CO)NH₂、-CH₂CH₂(CO)NH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す) ;

R^{24} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

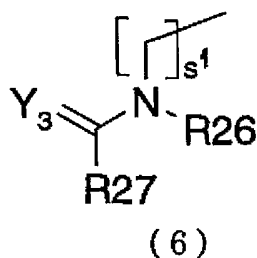
R^{25} はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述した基を表す) を表す。)

R^9 はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述した基を表す) を表し；

R^{10} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{11} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{12} はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述した基を表す) 又は下記一般式 (6) で表されるような置換基を表し；



(式中 s^1 は1から6を表し；

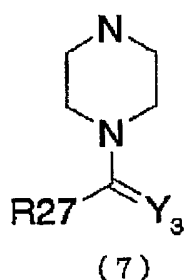
Y^3 はOまたはSを表し；

R^{26} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{27} はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述した基を表す) を表す) ；

または R^{11} 及び R^{12} は窒素原子と一緒に下記一般式 (7) で表されるような

置換基を表す。



(ここで Y^3 はOまたはSを表し、 R^{27} は前述した基を表する。))

2. 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが NR^{17a} 、 CHR^{21} 、 CH_2CHR^{21} で表され(ここで R^{17a} はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

R^{18a} がH、低級アルキル、アリールで表され、 R^{19a} がH、低級アルキル、アリールで表され；または R^{18a} と R^{19a} が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 R^{25} 及び R^{27} がそれぞれH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされる請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R^3 及び R^4 がそれぞれHを表し；

R^5 及び R^6 がそれぞれHを表し；

または R^5 及び R^6 が一緒になって=Oを表し；

nが1または2を表し、

Y^1 が0を表し；

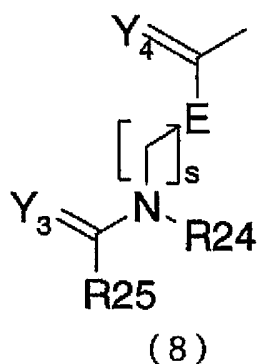
Bが NR^{17a} 、 CHR^{21} 、 $\text{CH}_2\text{CHR}^{21}$ を表し（ここで R^{21} はH、低級アルキル、アリール、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す）；

Gが $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

mが0から6を表し；

p及びqがそれぞれ1を表し；

R^7 及び R^8 がそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(\text{CO})\text{R}^{18a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(\text{CO})\text{N R}^{18a}\text{R}^{19a}$ 、（ここで R^{19a} はH、低級アルキル、アリールであり；または R^{18a} と一緒にハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(\text{CO})\text{OR}^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（8）で表される基であり；



(式中 Y^4 及び Y^3 はそれぞれ0を表し； s は1または2を表し；

E は CHR^{23} を表し（ここで R^{23} はHを表す）；

R^{24} はHを表し；

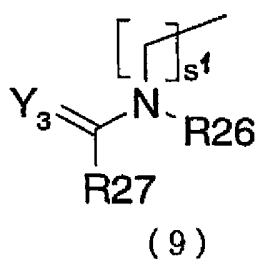
R^{25} は $-(CO)OR^{20}$ を表す）；

R^9 が $-(CO)OR^{20}$ を表し；

R^{10} がHを表し；

R^{11} がHを表し；

R^{12} が下記一般式（9）で表されるような置換基を表し；



(式中 s^1 は2または3を表し；

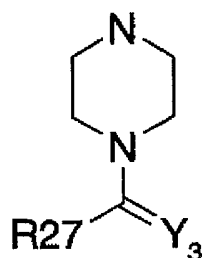
Y^3 は0を表し；

R^{26} はHを表し；

R^{27} は $-(CO)OR^{20}$ を表す)

または R^{11} 及び R^{12} が窒素原子と一緒になって下記一般式（10）で表されるよ

うな置換基を表す請求項2記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。



(10)

(ここで、Y₃は及びR²⁷は上で定義したのと同じである。)

4. 一般式(1)中、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R¹ 及びR² がそれぞれHを表し；

R³ 及びR⁴ がそれぞれHを表し；

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ を表し；

nが2を表し；

R⁵ 及びR⁶ がそれぞれHを表し；

Y¹ が0を表す請求項3記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

5. 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-Wが $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ で表され；

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；

Bが $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}$ を表し(ここでvは2または3を表し、R²¹はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、

-CH₂CH₂(CO)NH₂、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

R^{18a}がH、低級アルキル、アリールで表され、R^{19a}がH、低級アルキル、アリールで表され；またはR^{18a}とR^{19a}が一緒になってハロゲン、-CF₃、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表される請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

6. 一般式(1)中、

Aが^s-CH=CH-、-CH₂-CH₂-を表し；

a、b、cおよびdがそれぞれCHを表し；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶がそれぞれHを表し；

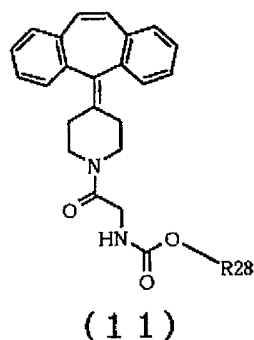
V-WがC=Cを表し；

mが0を、nは2を表し；

Y¹が酸素原子を表し、Gが共有結合を表し、

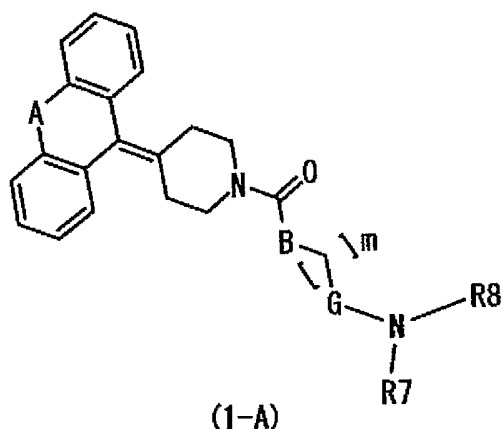
R⁷及びR⁸がそれぞれ独立にH、低級アルキル、-(CO)R^{18a}(ここでR^{18a}はH、低級アルキル、アリールを表す)、-(CO)OR²⁰(ここでR²⁰は炭素数1から12のアルキル基、アリールを表す)で表される請求項5記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

7. 下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。



(式中、 R^{28} は炭素数1から12のアルキル基または炭素数3から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す。)

8. 下記一般式(1-A)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。



(式中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ を表し；

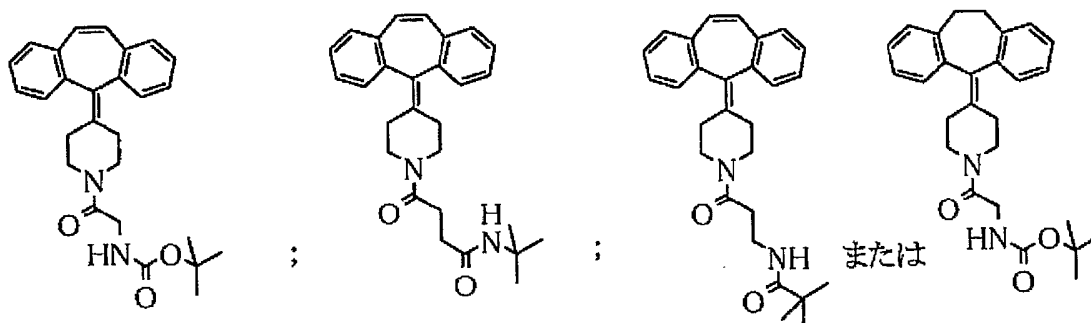
Bは $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し(ここでvは0から3を表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ (ここで R^{29} 、 R^{30} はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す)を表す)；

Gは $-(\text{CO})-$ または共有結合を表し；

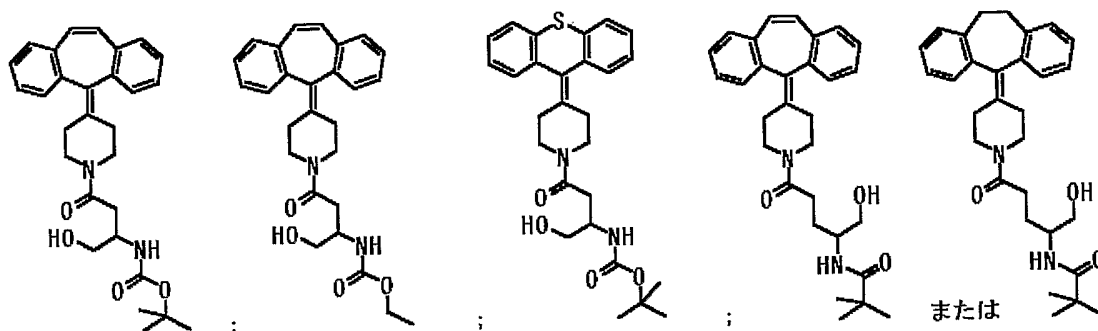
mは0から6を表し；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで R^{18a} はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）。

9. 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

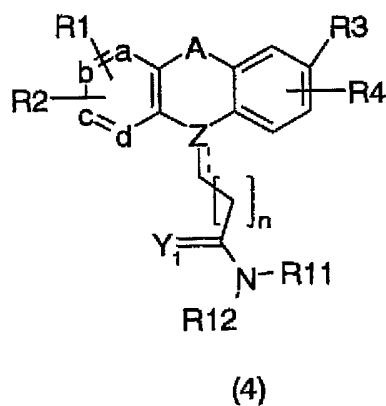
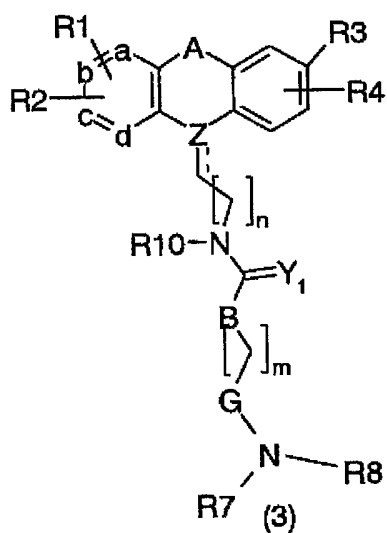
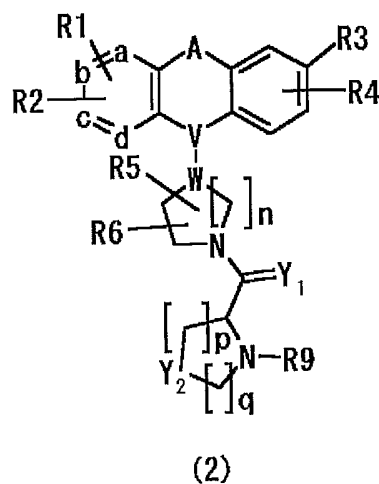
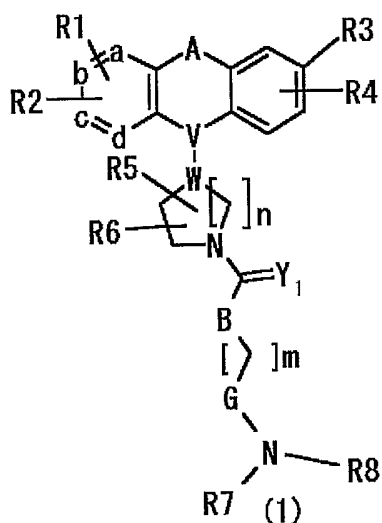


10. 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。



11. 下記一般式(1)、(2)、(3)又は(4)で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツ

ハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。



(式中、Aは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$ (ここで R^{17} はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ独立にH、低

級アルキル、アリールおよび $-C(O)OR^{15}$ （ここで R^{15} は低級アルキル又はアリールを表す。）から選択される）を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して CR^1 あるいは CR^2 から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して、H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-OCO_2R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{14}COO$
 R^{15} 、 $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ または $-SR^{15}N(R^{16})_2$ （ここで R^{14} はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 R^{15} は低級アルキル又はアリールを表し、各 R^{16} は独立してHおよび $-C(O)OR^{15}$ から選択され、tは1または2である）から選択され；

V-Wは $C=C$ 、 $CH-CH$ 、 $CH-N$ 、または $N-CH$ を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され（ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる）

nは0～3を表し、

R^5 及び R^6 は独立してH、ハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または R^5 及び R^6 は一緒になって $=O$ または $=S$ を表し；

Y^1 はOまたはSであり；

Bは NR^{17a} 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ 、 $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$ を表し（ここでvは0から3を表し、 R^{17a} はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 R^{21} はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-(CH_2)_w-COOR^{29}$ 、 $-(CH_2)_w-NR^{29}R^{30}$ （ここで R^{29} 、 R^{30} はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す）、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

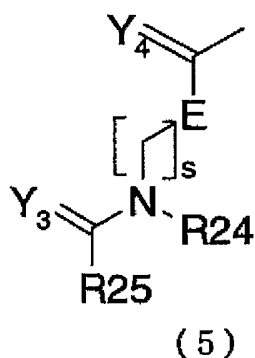
Gは $-(CO)-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、または共有結合を表し；

m は0から6を表し；

Y^2 は C または S であり ;

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に H、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ （ここで R^{18a} は H、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、 R^{19a} は H、低級アルキル、アリールを表し；または R^{18a} と R^{19a} は一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ （ここで R^{20} は炭素数 1 から 12 のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；



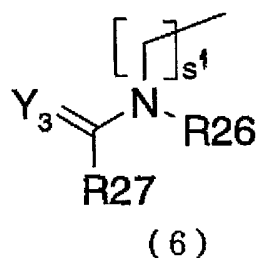
R^{25} はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N$
 $R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R
 ^{20} は前述した基を表す) を表す。)

R^9 はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$
 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述
した基を表す) を表し；

R^{10} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{11} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{12} はH、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N R^{18a}R^{19a}$
 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は前述した
基を表す) 又は下記一般式 (6) で表されるような置換基を表し；



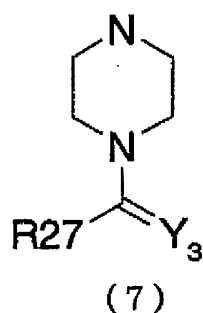
(式中 s^1 は1から6を表し；

Y^3 は0またはSを表し；

R^{26} はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R^{27} はH、低級アルキル、アリール、 $-OR^{18a}$ 、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)N$
 $R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)N R^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ 、 $-(CS)OR^{20}$ (ここで R^{18a} 、 R^{19a} 、 R^{20} は
前述した基を表す) を表す) ；

または R^{11} 及び R^{12} は窒素原子と一緒に下記一般式 (7) で表されるよう
な置換基を表す。



(ここでY³はOまたはSを表し、R²⁷は前述した基を表する。))

12. 一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、

V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；

ZがC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；BがNR^{17a}、CHR²¹、CH₂CHR²¹で表され(ここでR^{17a}はH、低級アルキルおよびアリールを表し、R²¹はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH₂SH、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(CO)NH₂、-CH₂CH₂(CO)NH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

R^{18a}がH、低級アルキル、アリールで表され、R^{19a}がH、低級アルキル、アリールで表され；または

R^{18a}とR^{19a}が一緒になってハロゲン、-CF₃、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、R²⁵とR²⁷がそれぞれH、低級アルキル、アリール、-(CO)R^{18a}、-(CS)R^{18a}、-(CO)NR^{18a}R^{19a}、-(CS)NR^{18a}R^{19a}、-(CO)OR²⁰または-(CS)OR²⁰で表わされる請求項11記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷によ

る神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

13. 請求項2～4、7又は9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

14. 請求項5、6、8又は10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

15. 疼痛が、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛のいずれかである、請求項11～14記載の治療剤。

16. 請求項1～14のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする疼痛治療剤。

17. 請求項11記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

18. 請求項12記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

19. 請求項2～4、7又は9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

20. 請求項5、6、8又は10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

21. 請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

22. 請求項請求項2～4、7又は9のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

23. 請求項5、6、8又は10のいずれか1項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルカン誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C237/06, 271/22, C07D207/20, 211/70, 295/20, 401/04,
401/06, 401/12, 405/12, 409/04, 417/06, A61K31/165, 31/27,
31/40, 31/451, 31/4523, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545,

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.⁷ C07C237/06, 271/22, C07D207/20, 211/70, 295/20, 401/04,
401/06, 401/12, 405/12, 409/04, 417/06, A61K31/165, 31/27,
31/40, 31/451, 31/4523, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545,

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 710661 A1 (Tobishi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 May, 1996 (08.05.96), Example 19 & JP 8-119940 A & US 5716958 A	1, 3
X	US 4297346 A (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale), 27 October, 1981 (27.10.81), Table III & DE 2755036 A1 & GB 1592552 A	1, 11-17, 21
X	R.S. KAMEL, J. LANDON, D.S. SMITH, "Novel ¹²⁵ I-Labeled Nortriptyline Derivatives and their Use in Liquid- Phase or Magnetizable Solid-Phase Second-Antibody Radioimmunoassays", Clinical Chemistry, 1979, Vol.25, No.12, pages 1997 to 2002	1, 2, 5

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

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 October, 2002 (21.10.02)

Date of mailing of the international search report
19 November, 2002 (19.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08809

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 02/22588 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 21 March, 2002 (21.03.02), Full text & AU 2001-84504 A	1-23
A	WO 00/01375 A1 (Neuromed Technologies, Inc.), 13 January, 2000 (13.01.00), Full text & JP 2002-519372 A & EP 1091737 A2	1-23
A	WO 95/11238 A1 (SmithKline Beecham Plc), 27 April, 1995 (27.04.95), Full text & JP 9-504016 A & EP 724577 A1	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08809

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 2, 5, 11-13, 15-19, 21, and 22

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 1, 2, 5, 11-13, 15-19, 21, and 22 are inadequately supported by the description. Consequently, a relevant prior art technique cannot be specified.

(to be continued on the last sheet)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Claim 1 and other claims include compounds which are not specifically disclosed in the description and are considerably different in functional group, molecular structure, etc. from the compounds specifically disclosed in the description (for example, compounds in which both R^{11} and R^{12} are hydrogen and compounds in which A is $NR^{17}CO$ wherein R^{17} is aryl; hereinafter, such compounds are referred to as "compounds lacking in disclosure, etc.").

However, the compounds capable of interacting with a receptor are generally limited to those having a specific functional group, specific molecular structure and size, and specific hydrophilicity/hydrophobicity. In view of this, the compounds lacking in disclosure, etc. cannot be presumed to have the same antagonistic effect on N-type calcium channels as the compounds specifically disclosed in the description. The compounds lacking in disclosure, etc. cannot hence be considered to be adequately supported by the description.

Therefore, the compounds lacking in disclosure, etc. cannot be adequately judged as to whether a prior art technique has relevance to them (in particular, with respect to inventiveness).

An international search report was not made with respect to the following compounds and medicines containing any of these:

- a) compounds in which A is neither $CH=CH$, CH_2CH_2 , S, CH_2S , nor SCH_2 ;
- b) compounds in which V-W is N-CH;
- c) compounds in which Z is N;
- d) compounds in which Y^1 , Y^3 , and Y^4 each is S;
- e) compounds in which G is SO or SO_2 ; and
- f) compounds in which R^{11} and R^{12} each is neither formula (6) nor formula (7).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08809

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/495, 31/55, 38/05, A61P1/00, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06,
25/00, 25/04, 25/06, 25/16, 25/28, 25/30, 43/00

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/495, 31/55, 38/05, A61P1/00, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06,
25/00, 25/04, 25/06, 25/16, 25/28, 25/30, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C237/06, 271/22, C07D207/20, 211/70, 295/20, 401/04, 401/06, 401/12, 405/12, 409/04, 417/06, A61K31/165, 31/27, 31/40, 31/451, 31/4523, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/495, 31/55, 38/05 A61P1/00, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 25/00, 25/04, 25/06, 25/16, 25/28, 25/30, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C237/06, 271/22, C07D207/20, 211/70, 295/20, 401/04, 401/06, 401/12, 405/12, 409/04, 417/06, A61K31/165, 31/27, 31/40, 31/451, 31/4523, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/495, 31/55, 38/05 A61P1/00, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 25/00, 25/04, 25/06, 25/16, 25/28, 25/30, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) STN (CA, REGISTRY)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 710661 A1 (TOBISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 1996.05.08, example19 & JP 8-119940 A & US 5716958 A	1, 3
X	US 4297346 A (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale) 1981.10.27, TABLE III & DE 2755036 A1 & GB 1592552 A	1, 11-17, 21
X	R. S. KAMEL, J. LANDON, D. S. SMITH, "Novel ¹²⁵ I-Labeled Nortriptyline Derivatives and their Use in Liquid-Phase or Magnetizable S	1, 2, 5
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21.10.02		国際調査報告の発送日 19.11.02
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) 吉住 和之 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 請求の範囲の番号
	olid-Phase Second-Antibody Radioimmunoassays", Clinical Chemistry, 1979, Vol. 25, No. 12, p. 1997-2002	
A, P	WO 02/22588 A1 (味の素株式会社) 2002. 03. 21, 全文 & AU 2001-84504 A	1-23
A	WO 00/01375 A1 (NEUROMED TECHNOLOGIES, INC.) 2000. 01. 13, 全文 & JP 2002-519372 A & EP 1091737 A2	1-23
A	WO 95/11238 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 1995. 04. 27, 全文 & JP 9-504016 A & EP 724577 A1	1-23

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1, 2, 5, 11-13, 15-19, 21, 22 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲 1, 2, 5, 11-13, 15-19, 21, 22 は明細書により十分な裏付けがなされておらず、関連ある先行技術を特定することができない。
(最後の頁に続く)
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第I欄2.の続き)

請求の範囲1等には、明細書に具体的に開示がなく、かつ明細書において具体的に開示されている化合物とは官能基、分子構造等の大きく異なる化合物（例えば R^{11} 、 R^{12} がともにHである化合物、Aが $NR^{17}CO$ で R^{17} がアリールである化合物等。以下「開示等のない化合物」という）も包含される。

しかしながら、受容体と相互作用しうる化合物は、特定の官能基、分子構造・大きさ、親水性・疎水性を有するものに限られるのが通常であることからすると、開示等のない化合物が明細書において具体的に開示されている化合物と同等のN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有するとは類推できないから、当該開示等のない化合物は明細書により十分な裏付けがなされていると認めることはできない。

そのため、先行技術が開示等のない化合物に関連するの否か（とりわけ進歩性との関連）を適切に判断することができない。

国際調査報告は、以下の化合物及びそれを含有する医薬については作成していない。

- a) Aが $CH=CH$ 、 CH_2CH_2 、S、 CH_2S 、 SCH_2 以外のものである化合物
- b) V-Wが $N-CH$ である化合物
- c) ZがNである化合物
- d) Y^1 、 Y^3 、 Y^4 がSである化合物
- e) Gが SO 、 SO_2 である化合物
- f) R^{11} 、 R^{12} が式(6)または式(7)以外のものである化合物