(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4553413号
(P4553413)

(45)発行日　平成22年9月29日(2010.9.29)　(24)登録日　平成22年7月23日(2010.7.23)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/122	(2006.01)	A61K	31/122
A61K 31/165	(2006.01)	A61K	31/165
A61K 31/19	(2006.01)	A61K	31/19
A61K 31/5375	(2006.01)	A61K	31/5375
A61K 31/54	(2006.01)	A61K	31/54

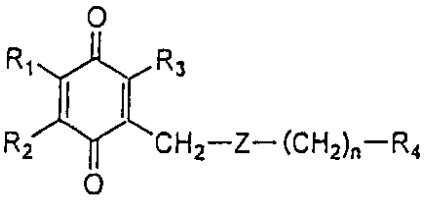
請求項の数 31　(全 87 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平11-548072
(86)(22)出願日　平成11年3月19日(1999.3.19)
(86)国際出願番号　PCT/JP1999/001422
(87)国際公開番号　WO1999/048491
(87)国際公開日　平成11年9月30日(1999.9.30)
審査請求日　平成18年3月15日(2006.3.15)
(31)優先権主張番号　特願平10-92431
(32)優先日　平成10年3月20日(1998.3.20)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者
松森　昭
大阪府箕面市瀬川５丁目１６―２２
(74)代理人
弁理士　青木　篤
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　福本　積
(74)代理人
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人
弁理士　中村　和広
(72)発明者　布川　陽一
大阪府豊中市刀根山３―６―１―４０３
最終頁に続く

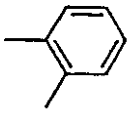
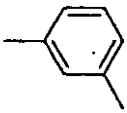
(54)【発明の名称】フェニルメチルベンゾキノンを有効成分とするＮＦ－κＢ阻害剤

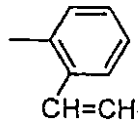
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の一般式（Ｉ）：

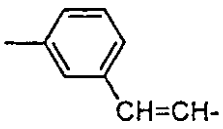


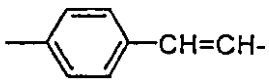
（Ｉ）

（式中、
R_1、R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；
R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；
Ｚは、







であり；

ｎは０～６の整数を示す）

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするNF-κB阻害剤。

【請求項２】

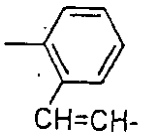
R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項１に記載のNF-κB阻害剤。

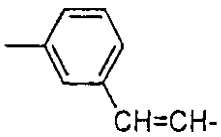
【請求項３】

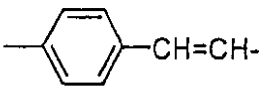
R_3が水素原子またはメチル基である請求項１または２に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項４】

Ｚが、



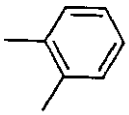
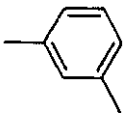




であり、ｎが０の整数である、請求項１、２または３に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項５】

Ｚが、


であり、ｎが１、２または３の整数である、請求項１、２または３に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項６】

R_4が基－$COOR_5$（式中、R_5は水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基を示す）である請求項１～５のいずれか１項に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項７】

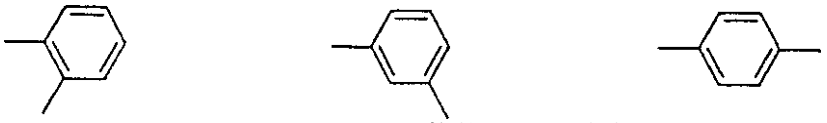
R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよい炭素数９～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基、またはヘテロアリール－炭素数１～３のアルキル基を示すか、あるいはR_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す）である請求項１～５のいずれか１項に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項８】

R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～１０員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい）である請求項１～５のいずれか１項に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項９】

R_1およびR_2がメチル基またはメトキシ基であり；R_3がメチル基であり；R_4がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Ｚが、



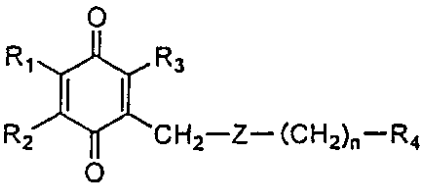
であり；ｎが１，２または３の整数である請求項１、６、７または８に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項１０】

炎症性疾患の予防または治療薬である請求項１～９のいずれか１項に記載のNF-κB阻害剤。

【請求項１１】

次の一般式（Ｉ）：



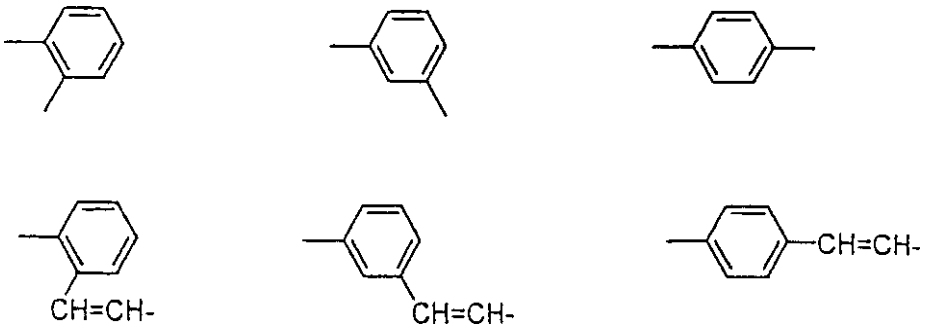
（Ｉ）

（式中、

R_1、R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；

R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

Ｚは、



であり；

ｎは０～６の整数を示す）

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするNF-κBの活性化に起因する炎症性疾患の予防または治療薬。

【請求項１２】

下記のいずれか１つの新規化合物：

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕モルフォリン、

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－オキシド、

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－ジオキシド、

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ピペリジン、

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ジメチルアミン、

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕イソプロピルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕エタノールアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ベンジルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕フェネチルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕モルフォリン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕チオモルフォリン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ピペリジン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ジメチルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕イソプロピルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕エタノールアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ベンジルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕フェネチルアミン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、

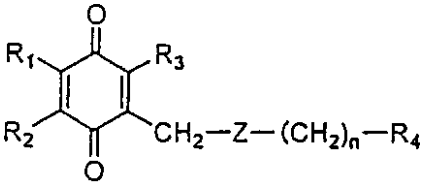
Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン、
３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソニペコタミド、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－２－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－メトキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－２－ヒドロキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３，４－ジメトキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｄ，Ｌ－アラニノール、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｄ，Ｌ－ピペコリン酸エチルエステル、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｌ－プロリンアミド、
４－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］アミノフェニルアセトニトリル、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ペンチルアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（ｓ）－（－）－１－フェニルエチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（Ｒ）－（＋）－１－フェニルエチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－１，３－ジメチルブチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］シクロヘプチルアミン、

Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３，５－ジメチルピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－エトキシカルボニルピペラジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－フェニルピペラジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－６，７－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、
４－アセチル－４－フェニル－１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソアミルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］シクロヘキシルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ヒドロキシアニリン、
４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］モルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］チオモルフォリン、
３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ピペリジン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）モルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）チオモルフォリン、
４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン、

Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン、
４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］イソプロピルアミン、
３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン、
４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン、又は
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，4－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン。

【請求項１３】

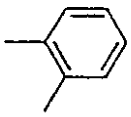
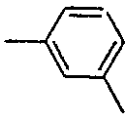
次の一般式（Ｉ）：

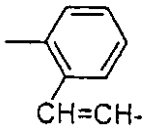


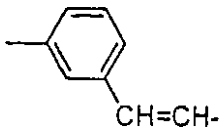
（Ｉ）

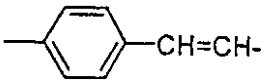
（式中、
R_1、R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；
R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

Ｚは、







であり；

ｎは０～６の整数を示す）

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするTNF-α産生抑制剤。

【請求項１４】

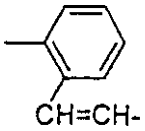
R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項13に記載のTNF-α産生抑制剤。

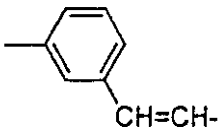
【請求項１５】

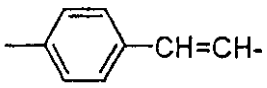
R_3が水素原子またはメチル基である請求項13または14に記載のTNF-α産生抑制剤。

【請求項１６】

Ｚが、



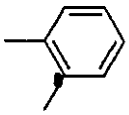
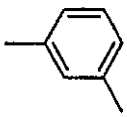




であり、ｎが０の整数である、請求項13、14または15に記載のTNF-α産生抑制剤。

【請求項１７】

Ｚが、


であり、ｎが１、２または３の整数である、請求項13、14または15に記載のTNF-α産生抑制剤。

【請求項１８】

R_4が基－$COOR_5$（式中、R_5は水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基を示す）である請求項13～17のいずれか１項に記載のTNF-α産生抑制剤。

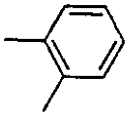
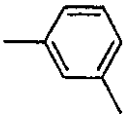
【請求項１９】

R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよい炭素数９～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基、またはヘテロアリール－炭素数１～３のアルキル基を示すか、あるいはR_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す）である請求項13～17のいずれか１項に記載のTNF-α産生抑制剤。

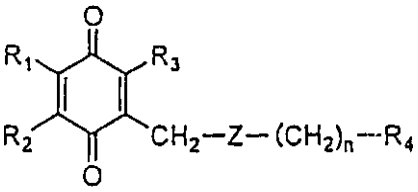
【請求項２０】

R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～10員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい）である請

求項13～17のいずれか１項に記載のTNF-α産生抑制剤。
【請求項２１】
R_1およびR_2がメチル基またはメトキシ基であり；R_3がメチル基であり；R_4がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Ｚが、

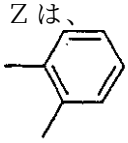
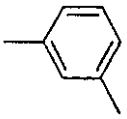



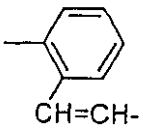

であり；ｎが１、２または３の整数である、請求項13、18、19または20に記載のTNF-α産生抑制剤。
【請求項２２】
炎症性疾患の予防または治療薬である請求項13～21のいずれか１項に記載のTNF-α産生抑制剤。
【請求項２３】
次の一般式（Ｉ）：

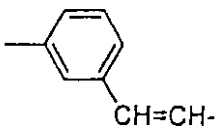


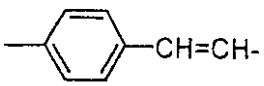
（Ｉ）

（式中、
R_1、R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；
R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；
Ｚは、

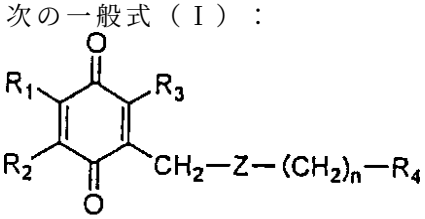







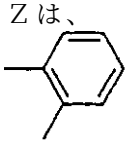
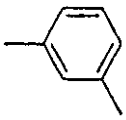
であり；
ｎは０～６の整数を示す）
で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするTNF-α産生過剰に起因する炎症性疾患の予防または治療薬。
【請求項２４】
次の一般式（Ｉ）：

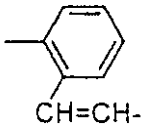


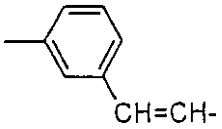
（Ｉ）

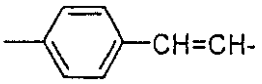
（式中、

R_1、R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；
R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；
Ｚは、

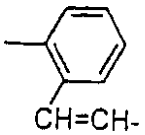



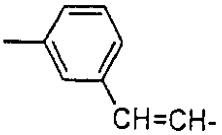


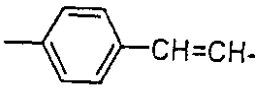




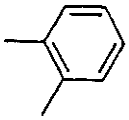
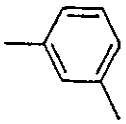
であり；
ｎは０～６の整数を示し、但し、Ｚが



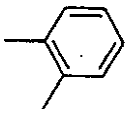
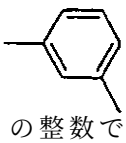
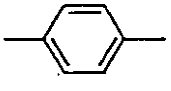




のとき、ｎは０を除く、およびＺが


のとき、ｎは０または２を除く）
で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。
【請求項２５】
R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項24に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。
【請求項２６】
R_3が水素原子またはメチル基である請求項24または25に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。
【請求項２７】
Ｚが、

であり、ｎが１または３の整数である、請求項24、25または26に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。
【請求項２８】
R_4が基－$COOR_5$（式中、R_5は水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基を示す）である請求項24～27のいずれか１項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。
【請求項２９】
R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよい炭素数９～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基

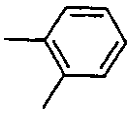
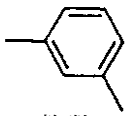
、置換されていてもよい炭素数７～11のアラルキル基またはヘテロアリール－炭素数１～３のアルキル基を示すか、あるいはR_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す）である請求項24～27のいずれか１項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

【請求項３０】

R_4が基－$CONR_6R_7$（式中、R_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～10員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい）である請求項24～27のいずれか１項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

【請求項３１】

R_1およびR_2がメチル基またはメトキシ基であり；R_3がメチル基であり；R_4がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Ｚが、


であり；ｎが１または３の整数である請求項24、28、29または30に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、ＮＦ－κＢ阻害剤に関し、さらに詳細には、ベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするＮＦ－κＢの活性化に起因する疾患の予防または治療薬に関する。

背景技術

一酸化窒素（ＮＯ）は、ＮＯ合成酵素（ＮＯＳ）によってＬ－アルギニンを基質として生合成されるが、ＮＯＳは、現在３種類のアイソザイム（脳型（ｂＮＯＳ）、血管内皮型（ｅＮＯＳ）、誘導型（ｉＮＯＳ））の存在が確認されている（Moncada, S. and Higgs, A.（1993）N Engl J Med 329, 2002-2012）。ｉＮＯＳは、マクロファージや血管平滑筋細胞、肝細胞、軟骨細胞、神経膠細胞などにエンドトキシンやサイトカインを作用させることにより、転写が活性化され、その発現が認められるようになる（Forstermann, U., Gath, I., Schwarz, P., Closs, E.I. and Kleinert, H.（1995）Biochem Pharmacol 50, 1321-1332）。

ｉＮＯＳは、種を越えて炎症状態によって誘導されることが報告されており、その酵素活性及び発現の抑制は症状緩和に効果があることが示されている（Cattell, V. and Jansen, A.（1995）Histochem J 27, 777-784, Nussler, A.K. and Billiar, T.R.（1993）J Leukoc Biol 54, 171-178）。

心筋炎、脳梗塞、関節炎、敗血症、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、インシュリン依存型糖尿病発症のモデル動物に対して、アルギニン誘導体もしくはアミノグアニジンが薬理効果を示したことが報告されている（Moncada, S. and Higgs, E.A.（1995）Faseb Ｊ 9, 1319-1330）。また、ＮＯＳ阻害剤であるＬ－Ｎ－モノメチルアルギニンは、高用量では毒性が強いが、敗血症における低血圧を改善するだけでなく、延命に対しても著効が認められ、臨床試験が行なわれている（Moncada, S. and Higgs, E.A.（1995）Faseb J 9, 1319-1330）。

また、ｉＮＯＳのノックアウトマウスを用いた実験では、敗血症やカラゲニンで誘発した炎症に対する抵抗性が示されており、ｉＮＯＳが発現することはこれらの病態の原因であることが明らかとなっている（Wei, X.Q., Charles, I.G., Smith, A., Ure, J., Feng, G.J., Huang, F.P., Xu, D., Muller, W., Moncada, S. and Liew, F.Y.（1995）Nature 375, 408-411）。

この様に、ｉＮＯＳ発現誘導が原因となって産生される過剰なＮＯは、正常細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすと考えられる。一方、ｅＮＯＳやｂＮＯＳと称される構成的に存在するＮＯＳ（ｃＮＯＳ）は、血圧の上昇を抑制し、維持するために必要である。そのためｃＮＯＳの活性を阻害せず、ｉＮＯＳに特異的な阻害剤が求められているが、アイソザイムの酵素活性を制御する蛋白質の一次構造上の領域がそれぞれ酷似しているため、ＮＯＳ阻害剤は特異性の点で十分なものは見いだされていないのが現状である（Ogden, J.E. and Moore, P.K.（1995）Trends Biotechnol 13, 70-78, Manning, R.,Jr., Hu, L., Mizelle, H.L., Montani, J.P. and Norton, M.W.（1993）Hypertension 22, 40-48）。

酵素阻害薬として、主としてＬ－アルギニン（およびアミノ酸）誘導体が開発されているが、アイソザイム特異性が乏しいものが多い。アミノグアニジンやアミジン誘導体は、効力が弱いながら比較的ｉＮＯＳ特異的な阻害活性を有することが報告されている（Southan, G.J. and Szabo, C.（1996）Biochem Pharmacol 51, 383-394）が、未だ十分な特異性を有する薬剤は見い出されていない。

一方、ＴＮＦ－αは、マクロファージをはじめとする種々の細胞から産生されるサイトカインの一種で、炎症の重要なメディエーターとして考えられている（Vassalli, P.（1992）Annu Rev Immunol 10, 411-452）。ＴＮＦ－αの過剰産生は正常な細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすことが明らかになってきている（Muto, Y., Nouri-Aria, K.T., Meager, A., Alexander, G.J., Eddleston, A.L. and Williams, R.（1988）Lancet 2, 72-74, Sharief, M.K. and Hentges, R.（1991）N Engl J Med 325, 467-472）。

例えば、慢性関節リウマチにおいては、患者関節髄液中や、血中でＴＮＦ－αの増加が認められている（Tetta, C., Camussi, G., Modena, V., Di Vittorio, C. and Baglioni, C.（1990）Ann Rheum Dis 49, 665-667, Venn, G., Nietfeld, J.J., Duits, A.J., Brennan, F.M., Arner, E., Covington, M., Billingham, M.E. and Hardingham, T.E.（1993）Arthritis Rheum 36, 819-826）。また、ＴＮＦ－αに対する抗体は臨床試験において有効性が示されている（Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Long-Fox, A., Charles, P., Bijl, H. and Woody, J.N.（1994）Lancet 344, 1125-1127, Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Kalden.J.R., Antoni, C., Smolen, J.S., Leeb, B., Breedveld, F.C., Macfarlane, J.D., Bijl, H. and et, al.（1994）Lancet 344, 1105-1110, Rankin, E.C., Choy, E.H., Kassimos, D.,Kingsley, G.H., Sopwith, A.M., Isenberg, D.A. and Panayi, G.S.（1995）Br J Rheumatol 34, 334-342）。

さらに、敗血症や炎症性腸疾患においてもＴＮＦ－αの関与が指摘されており、抗ＴＮＦ－α抗体のこれらの疾患に対する改善効果が認められている（Vincent, J.L., Bakker, J., Marecaux, G., Schandene, L., Kahn, R.J. and Dupont, E.（1992）Chest 101, 810-815, Hinshaw, L.B., Tekamp-Olson, P., Chang, A.C., Lee, P.A., Taylor, F., Jr., Murray, C.K., Peer, G.T., Emerson, T., Jr., Passey, R.B. and Kuo, G.C.（1990）Circ Shock 30, 279-292）。

これらの知見から、過剰なＴＮＦ－αの産生は種々の炎症を引き起こし、また増悪させることが明らかであり、ＴＮＦ－αの産生抑制薬の開発が望まれている（Nyman, U.,Mussener, A., Larsson, E., Lorentzen, J. and Klareskog, L.（1997）Clin Exp Immunol 108, 415-419）。

この様にｉＮＯＳやＴＮＦ－αは、様々な炎症の原因の一つであることは認識されている。しかしながら、それ以外の多くのメディエーターについても、炎症の原因であることが明らかにされており、疾患の原因を一つのメディエーターに特定できないことが、治療薬の開発を困難にしている。このような現状において、特定のタンパク質の発現だけを抑制するのではなく、炎症の原因として関与するタンパク質の産生や発現を広く阻害できる低分子化合物が望まれている。

ＮＦ－κＢは、遺伝子発現の調節を行うタンパク質であって、いわゆる転写因子の一つである。正常細胞をインターロイキン－１（ＩＬ－１）やＴＮＦ－αといった炎症性サイトカインやリポ多糖、または紫外線などで刺激するとＮＦ－κＢは、活性化されて、細胞質

から核内へ移行し、ゲノムＤＮＡ上の特異塩基配列に結合し、種々の遺伝子の発現に関与するようになる（Blackwell, T.S. and Christman, J.W.（1997）Am J Respir Cell Mol Biol 17, 3-9）。
ｉＮＯＳおよびＴＮＦ－αをコードする遺伝子は、全く異なる遺伝子であるが、そのゲノム遺伝子の発現調節領域にＮＦ－κＢが結合する領域が認められ、ＮＦ－κＢの活性化がそれらタンパク質の発現に共通して重要であることが明らかになっている（Jongeneel, C.V.（1994）Prog Clin Biol Res 388, 367-381, Xie, Q.W., Kashiwabara, Y.and Nathan, C.（1994）J Biol Chem 269, 4705-4708, Nunokawa, Y., Oikawa, S. and Tanaka, S.（1996）Biochem Biophys Res Commun 223, 347-352）。
ＮＦ－κＢによって発現調節を受けている遺伝子は、ｉＮＯＳやＴＮＦ－αにとどまらず、ＩＬ－１，ＩＬ－６，ＩＬ－８などの炎症性サイトカインや、ＩＣＡＭ－１，ＶＣＡＭ－１，ＥＬＡＭ－１などの細胞接着因子などの免疫炎症反応に関与するものにも多く認められている（Collins, T., Read, M.A., Neish, A.S., Whitley, M.Z., Thanos, D. and Maniatis, T.（1995）Faseb Ｊ 9, 899-909）。さらに、炎症性サイトカインは、レセプターに結合すると種々の経路によって、ＮＦ－κＢを活性化するシグナルを伝達していくことが知られており、このことが炎症を一層悪化させる原因とも考えられている。このように、炎症においてＮＦ－κＢの活性化は、疾病の原因および増悪因子として理解されている（Baeuerle, P.A. and Baichwal, V.R.（1997）Adv Immunol 65, 111-137）。
また、ＨＩＶ，ＨＴＬＶ－１，ＣＭＶ、アデノウイルスなどは宿主細胞におけるＮＦ－κＢを活性化することが近年報告されている（Dezube, B.J., Pardee, A.B., Beckett, L.A., Ahlers, C.M., Ecto, L., Allen-Ryan, J., Anisowicz, A., Sager, R. and Crumpacker, C.S.（1992）J Acquir Immune Defic Syndr 5, 1099-1104, Nabel, G. and Baltimore, D.（1987）Nature 326, 711-713, Fazely, F., Dezube, B.J., Allen-Ryan, J., Pardee, A.B. and Ruprecht, R.M.（1991）Blood 77, 1653-1656, Munoz, E. and Israel, A.（1995）Immunobiology 193, 128-136）。ＮＦ－κＢの活性化によってその転写が活性化され、ウイルスの増殖と感染が進行する。
したがって、ＮＦ－κＢの活性化を阻害することにより、これらの炎症性サイトカインや接着分子遺伝子およびウイルスの発現誘導を、一網打尽に抑制することが可能であり、ＮＦ－κＢ阻害物質は、ＮＦ－κＢの活性化が直接または間接的に原因となる疾患、特に種々の炎症性疾患、自己免疫性疾患の治療薬、免疫抑制剤、ウイルス性疾患の治療薬として有望である。
現在、慢性疾患の治療薬として、グルココルチコイドなどのステロイドホルモンや非ステロイド剤のアスピリン製剤などが使用されている。しかしながら、グルココルチコイドは感染症の憎悪、消化性潰瘍の発生、中枢作用などの重篤な副作用が現れることが知られており、長期投与ができないという問題がある。また、非ステロイド剤はプロスタグランジンなどの産生を抑制するが、根本治療とはならず、消化性潰瘍の発生や中枢作用などの副作用が現れることが知られている。
近年、これらの抗炎症薬が高用量でＮＦ－κＢの活性化を抑制することも報告されている（Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmberg, A. and Karin, M.（1995）Science 270, 286-290, Shackelford, R.E., Alford, P.B., Xue, Y., Thai, S.F., Adams, D.O. and Pizzo, S.（1997）Mol Pharmacol 52, 421-429, Bitko, V., Velazquez, A., Yang, L., Yang, Y.C. and Barik, S.（1997）Virology 232, 369-378）。しかしながら、これらの化合物は、多岐にわたる薬理作用のために副作用を有しており、より安全性の高い新しいメカニズムに基づく薬剤の開発が望まれている。
また、ＴＮＦ－αの作用を阻害する方法には、ＴＮＦ－αに特異的に結合する抗体や、ＴＮＦ受容体タンパク質を利用することが考えられるが、いずれも高分子タンパク質であり、経口投与に適していない。
なお、フェニルメチルベンゾキノン誘導体は、低用量でアノキシア実験動物に対して脳機能改善作用を示し、脳内器質性障害および精神機能障害の改善、治療薬としての有効性が示されている（Suzuki, K.,Tatsuoka, T., Murakami, T., Ishihara, T., Aisaka, K., I

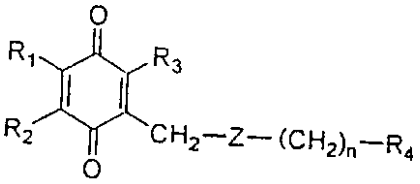
noue, T., Ogino, R., Kuroki, M., Miyazaki, T., Satoh, F., Miyano, S. and Sumoto, K.（1996）Chem Pharm Bull 44, 139-144）。しかしながら、これまでに炎症メディエーターの産生に対する作用及びＮＦ－κＢの活性化に対する作用は知られていなかった。

発明の開示

本発明は、ＮＦ－κＢの活性化を抑制阻害することによって、ＮＦ－κＢの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防および治療薬を提供するものである。より具体的にはＮＯやＴＮＦ－αの過剰産生が発症原因として考えられる疾患、例えば敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトＴ細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、虚血性心疾患、アルツハイマー病などの治療および予防薬を提供するものである。

発明者らは、ＮＦ－κＢの活性化を阻害する物質について鋭意研究を重ねた結果、一般式（１）で表されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩が強力にＮＮＦ－κＢが活性化されるのを抑制の活性化を阻害することを見い出し、さらに、これらがＮＯおよびＴＮＦ－αの産生を遺伝子レベルで抑制するとの知見を得て本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式（Ｉ）：



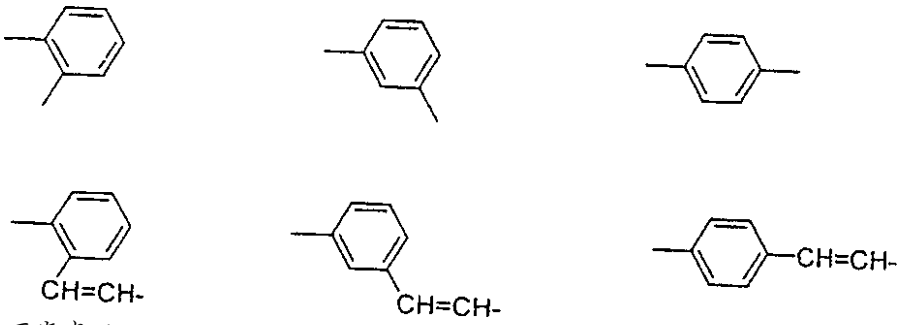
（Ｉ）

（式中、

R_1，R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基であり；

R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

Ｚは、



であり；

ｎは０～６の整数を示す）

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするＮＦ－κＢ阻害剤、およびこれらの炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患の予防または治療薬への使用に関し、これらはＩＬ－１，ＴＮＦ－α，ＩＬ－２，ＩＬ－６，ＩＬ－８，ｉＮＯＳ、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン－β、ＩＣＡＭ－１，ＶＣＡＭ－１，ＥＬＡＭ－１、主要組織適合抗原系クラスＩ、主要組織適合抗原系クラスII、β２－マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドＡ、アンジオテンシノーゲン、補体Ｂ、補体Ｃ４、ｃ－ｍｙｃ，ＨＩＶ，ＨＴＬＶ－１，ＳＶ４０，ＣＭＶおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた１または２以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として使用される。

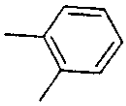
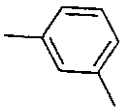
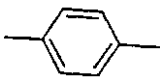
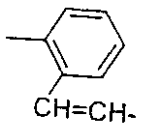
また、一般式（１）で表されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするＮＦ－κＢの活性化に起因する疾患の予防または治療薬が提供される。
さらに、一般式（１）で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするＴＮＦ－α産生抑制剤およびこれらの炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患の予防または治療薬への使用に関し、これらはＩＬ－１，ＴＮＦ－α，ＩＬ－２，ＩＬ－６，ＩＬ－８，ｉＮＯＳ、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン－β、ＩＣＡＭ－１，ＶＣＡＭ－１，ＥＬＡＭ－１、プラスミノーゲンアクティベーター阻害因子Ｉ、主要組織適合抗原系クラスＩ、主要組織適合抗原系クラスII、β２－マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドＡ、アンジオテンシノーゲン、補体Ｂ、補体Ｃ４、ｃ－ｍｙｃ，ＨＩＶ，ＨＴＬＶ－１，ＳＶ４０，ＣＭＶおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた１または２以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として使用される。
また、一般式（Ｉ）で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするＴＮＦ－α産生過剰に起因する疾患の予防または治療薬が提供される。
さらにまた、一般式（Ｉ）で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩が提供される。
【図面の簡単な説明】
図１は、Ａ５４９細胞をサイトカイン刺激したときの核抽出物のゲルシフトアッセイの結果を示す図である。レーン１；抽出物無し、レーン２及び３；サイトカイン刺激無し、レーン４及び５；ＩＬ－１β　４時間刺激、レーン６及び７；ＣＭ　４時間刺激の場合を示す。レーン３，５及び７は２０倍濃度のＤＩＧ－ｆｒｅｅプローブを添加した。
図２は、ゲルシフトアッセイにより実施例４で得られた化合物がＣＭ刺激後のＮＦ－κＢの活性化を抑制していることを示す図である。
Ｌは、ＮＦ－κＢ結合配列を含む標識プローブと核抽出物との複合体を示し、Ｆは、Ｌと同じ条件で更に非標識プローブを標識プローブの１００倍添加した場合の実験結果を示す。
図３は、Ａ５４９／ＮＦ－κＢＬｕｃをＩＬ－１又はＴＮＦ－αで刺激した場合の実施例４で得られた化合物による影響を示す図である。実施例４で得られた化合物を添加し、１時間後にＩＬ－１又はＴＮＦ－αで４時間刺激後のレポーター遺伝子の活性を測定した結果を示す。
図４は、マウスマクロファージ由来ＲＡＷ２６４．７を用いてＬＰＳ刺激後のＮＯやＴＮＦ－αの産生に対する実施例４で得られた化合物による影響を示す図である。
実施例４で得られた化合物をＬＰＳ刺激１時間前に培養液中に添加し、刺激２４時間後の培養液中のＮＯレベル（Ａ）及び４時間後の培養液中のＴＮＦ－αレベル（Ｂ）を測定した結果を示す。
図５は、ＲＡＷ２６４．７細胞におけるｉＮＯＳ及びＴＮＦ－αのｍＲＮＡ量の変化を示した図である。
Ａは、ＬＰＳ刺激６時間後の細胞内ｉＮＯＳ　ｍＲＮＡレベル及びＴＮＦ－α　ｍＲＮＡレベルを測定した結果を示す。
Ｂは、実施例４で得られた化合物（２０μｇ／ｍｌ）をＬＰＳ刺激１時間前に培養液中に添加し、刺激６時間後の細胞内ｉＮＯＳ　ｍＲＮＡレベル及びＴＮＦ－α　ｍＲＮＡレベルを測定した結果を示す。
図６は、化合物１（30mg/kg）を起炎剤投与２時間前に腹腔内に投与し、起炎剤投与後の浮腫率の経時変化を示すグラフである。
図７は、化合物１（30mg/kg）および化合物２（50mg/kg）を起炎剤投与２時間前に腹腔内に投与し、起炎剤投与２時間後の浮腫抑制率を示すグラフである。
発明の実施の形態
本発明においてヒドロキノン体とは、本発明に係るベンゾキノン誘導体が触媒等により化

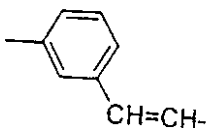
学的にまたは酵素等により生化学的にベンゾキノン環の１位および／または４位のオキソが還元されてヒドロキシ基に変換されるか、または、生体内で還元されて変換されて、かつ、ベンゾキノン誘導体と同等の活性を有するものを意味する。
また、薬理学的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。
式中、R_1，R_2およびR_3は各々独立に、水素原子、炭素数１～５のアルキル基または炭素数１～５のアルコキシ基を示し、アルキル基の好ましい例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルなど炭素数１～５の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル等の飽和脂環式炭化水素－脂肪族炭化水素基などがあげられ、またアルコキシ基としてはこれらのオキシ基があげられる。好ましい例としては、R_1およびR_2としては水素原子、メチル基またはメトキシ基があげられ、また、R_3として水素原子またはメチル基があげられる。
また、R_4は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示し、アルキル基の好ましい例としてはR_1，R_2およびR_3について前記したものがあげられ、また、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基の好ましい例としては、基－ＣＯＯR_5（式中、R_5は水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数７～１１のアラルキル基を示す）、基－ＣＯＮR_6R_7（式中、R_6およびR_7は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されていてもよい炭素数９～１１の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数７～１０のアラルキル基、またはヘテロアリール－炭素数１～３のアルキル基を示すか、あるいはR_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す）または基－ＣＯＮR_6R_7（式中、R_6およびR_7はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～１０員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい）があげられる。
具体例として、R_5の炭素数１～８のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、３－メチルブチル、ペンチル、１－エチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、１，３－ジメチルブチルヘキシル、１－メチルヘキシル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、ヘキシル、ヘプチル、１－メチルヘプチルなどの炭素数１～８の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルなどの飽和脂環式炭化水素－脂肪族炭化水素基等があげられる。炭素数７～１１のアラルキル基の具体例としてはベンジル、フェネチル、１－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル等があげられる。
上記のアルキル基、フェニル基およびアラルキル基は、その鎖上または環上に例えば、水

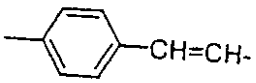
酸基；アルデヒド基；カルボキシル基；カルバモイル基；アミノ基；ニトリル基；シアノ基；塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数１～６のアルキル基またはこれらのハロゲン化基もしくはヒドロキシ置換基およびアルコキシ－アルキル基；フェニル基、ナフチル基のような好ましくは炭素数６～１０のアリール基またはこれらのハロゲン化基；ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数７～１１のアラルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ブチルオキシ基のような好ましくは炭素数１～６のアルキルオキシ基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基のような環状アセタール基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、３－フェニルプロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数７～１１のアラルキルオキシ基およびフェノキシ基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数２～６のアルキルカルボニル基；ベンゾイル基のような好ましくは炭素数７～１１のアリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フロピルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基のような好ましくは炭素数２～６のアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、３－フェニルプロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数８～１２のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数１～４のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数７～１１のアラルキル基およびフェニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数２～６のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基のような好ましくは炭素数７～１１のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の１個、あるいは同一または異なる２個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含有する５～１０員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環の基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数１～４のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数７～１１のアラルキル基およびフェニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数２～６のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基のような好ましくは炭素数７～１１のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の１個、あるいは、同一又は異なる２個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～８員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；等から選ばれた１～２個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

また、R_6およびR_7の置換されてもよい炭素数１～８のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数７～１１のアラルキル基としてはR_5について前記したものと同様のものがあげられる。また、炭素数９～１１の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基の炭化水素環の具体例としては、インデン、インダン、ナフタレン、１，２－ジヒドロナフタレン、１，２，３，４－ラトラヒドロナフタレン等があげられる。また、複素環基の複素環の具体例としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含有する５～１０員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチア

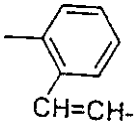
ゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリンなどのおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。ヘテロアリール－炭素数１～３のアルキル基としては例えば、２－ピリジルメチル基、３－ピリジルメチル基、４－ピリジルメチル基、２－ピリミジルメチル基、２－イミダゾリルメチル基、２－ピリジルエチル基、３－ピリジルエチル基、４－ピリジルエチル基、１－（２－ピリジル）エチル基、１－（３－ピリジル）エチル基、１－（４－ピリジル）エチル基などがあげられ、これらもR_5について前記したものと同様の置換基でその鎖上または環上で置換されていてもよい。
また、R_6およびR_7のそれらが結合している窒素原子と一緒になって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基または置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含んでいてもよい５～１０員含窒素複素環基の好ましい具体例としては、例えば、モルフォリノ、チオモルフォリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジノ、ホモピペラジノ等があげられる。
これらは、その鎖上または環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよく、また鎖上もしくは環上の炭素原子もしくは窒素原子にはR_5について前記したものと同様の置換基で置換されていてもよい。
Ｚは、

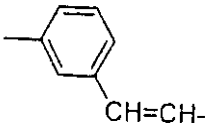





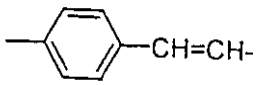




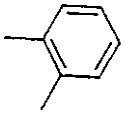
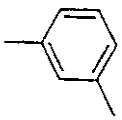
で示され、ｎは０～６の整数を示すが、好ましい例としては、Ｚが、



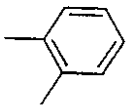
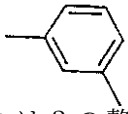
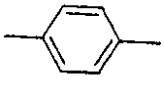




であり、ｎが０の整数である場合、またＺが、


であり、ｎが１，２または３の整数である場合があげられる。
特に好ましくは、R_1およびR_2がメチル基またはメトキシ基であり；R_3がメチル基であり；R_4がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Ｚが、

であり；ｎは１，２または３の整数である場合があげられる。
好ましい具体的化合物としては、下記の化合物があげられる。
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕モルフォリン、

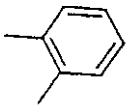
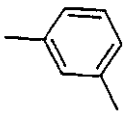
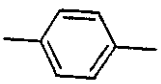
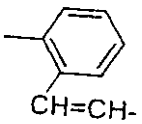
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－オキシド、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－ジオキシド、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ピペリジン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ジメチルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕イソプロピルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕エタノールアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ベンジルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕フェネチルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕モルフォリン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕チオモルフォリン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ピペリジン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ジメチルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕イソプロピルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕エタノールアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ベンジルアミン、
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕フェネチルアミン、
３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸、
３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸、
２，３－ジメトキシ－６－ベンジル－５－メチル－１，４－ベンゾキノン、
３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロパノール、
３－〔３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸エチルエステル、
３－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸、
３－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸、
３－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸エチルエステル、
Ｎ－〔３－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）

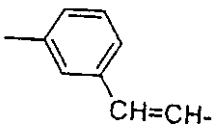
フェニル〕プロピオニル〕モルフォリン、
１－〔３－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕－４－メチルピペラジン、
４－〔３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕－ｎ－酪酸、
３－〔３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸、
３－〔４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸、
３－〔４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸エチルエステル、
３－〔４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸、
４－〔４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕－ｎ－酪酸、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン、
３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イル

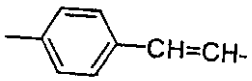
メチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソニペコタミド、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－２－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３－メチルピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－メトキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－２－ヒドロキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３，４－ジメトキシアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｄ，Ｌ－アラニノール、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｄ，Ｌ－ピペコリン酸エチルエステル、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－Ｌ－プロリンアミド、
４－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］アミノフェニルアセトニトリル、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ペンチルアニリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（ｓ）－（－）－１－フェニルエチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－（Ｒ）－（＋）－１－フェニルエチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－１，３－ジメチルブチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］シクロヘプチルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－３，５－ジメチルピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－エトキシカルボニルピペラジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－フェニルピペラジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イル

メチル）フェニル］プロピオニル］－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン、
１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－６，７－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、
４－アセチル－４－フェニル－１－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソアミルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］シクロヘキシルアミン、
Ｎ－［３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］－４－ヒドロキシアニリン、
４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］モルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］チオモルフォリン、
３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ピペリジン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）モルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）チオモルフォリン、
４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン、
４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル

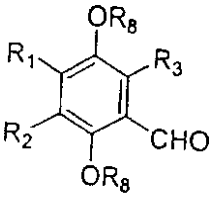
）フェニルアセチル］モルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］イソプロピルアミン、
３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン、
Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン、
４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン、
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン、及び
Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン。
本発明の有効成分として用いられる一般式（１）で示されるベンゾキノン誘導体は、特開昭６２－２８６９４９号公報またはChem.Pharm.Bull., 44（1）, 139-144（1996）に記載の方法およびこれらに準じた方法に従って製造できる。
また、一般式（１）において、R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R_3が水素原子またはメチル基；R_4はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Ｚが



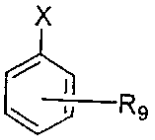


；ｎは０または２の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。
方法１．
一般式（II）：



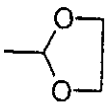
（Ｉｉ）

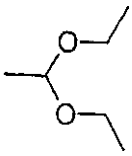
（式中、R_1，R_2およびR_3は前記定義の通りであり、R_8は炭素数１～５のアルキル基を表わす）で表わされるアルデヒドに一般式（III）：



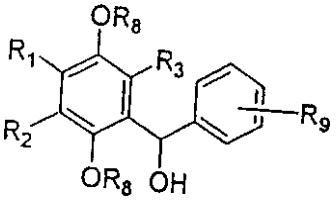
（Ｉｉｉ）

（式中Ｘは臭素原子または塩素原子を表わし、R_9は基



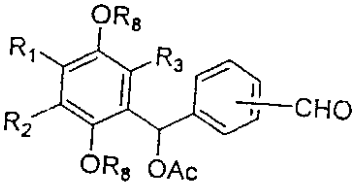


を表わす）で表わされるハライドのグリニアール試薬を作用することにより一般式（IV）：



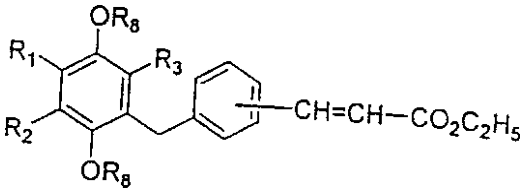
（Ｉｖ）

（式中R_1，R_2，R_3，R_8およびR_9は前記定義通りである）で表わされる化合物を得ることができる。化合物（IV）を、例えばピリジン、４－ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下に無水酢酸と作用させてアセチル化物とし、続いて例えばｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などの酸の存在下にアセトン溶液中で脱アセタール化反応を行うことにより、一般式（Ｖ）：



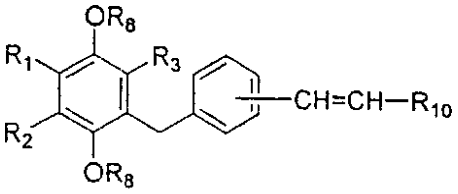
（Ｖ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義の通りである）で表わされるアルデヒドとする。このアルデヒドにトリエチルホスホノアセテートのヴィティヒ（Ｗｉｔｔｉｇ）試薬を作用させ、さらにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート（以下ＴＭＳＯＴｆと略す）などの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式（VI）：



(VI)

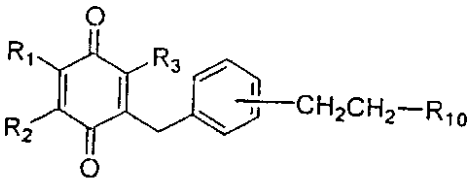
（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義の通りである）で表わされる化合物を得ることができる。化合物（VI）を通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式（VII）：



(VII)

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義の通りで、R_{10}はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす）で表わされる化合物とする。

続いて化合物（VII）を硝酸第二セリウムアンモニウム（以下ＣＡＮと略す）で酸化することにより一般式（Ｉａ）：

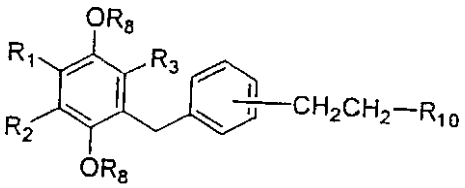


(Ia)

（式中R_1，R_2，R_3およびR_{10}は前記定義の通りである）で表わされる本発明の化合物を得ることができる。また、式（Ｉａ）中のR_{10}がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

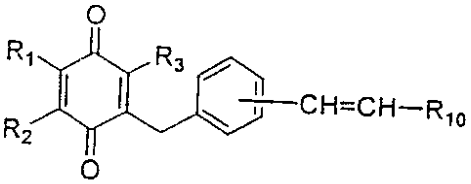
方法２．

前記の方法で得た一般式（VI）で表わされる化合物を通常の方法により接触還元した後、加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式（VIII）：



(VIII)

（式中R_1，R_2，R_3，R_8およびR_{10}は前記定義の通りである）で表わされる化合物とする。続いて化合物（VIII）をＣＡＮで酸化することにより一般式（Ｉｂ）：

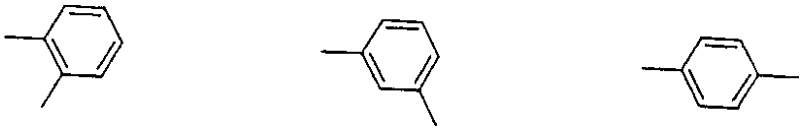


（Ｉｂ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_{10}は前記定義の通りである）で表わされる本発明の化合物を得ることができる。

また、式（Ｉｂ）中のR_{10}がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体は導くことも可能である。

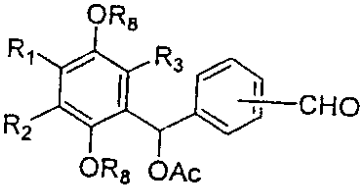
一般式（Ｉ）において、R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R_3が水素原子またはメチル基；R_4はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Ｚが



；ｎが０の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

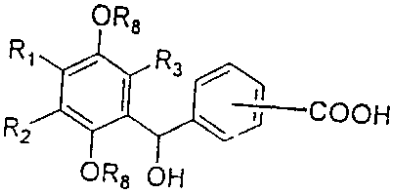
方法３．

前記の方法で得た一般式（Ｖ）：



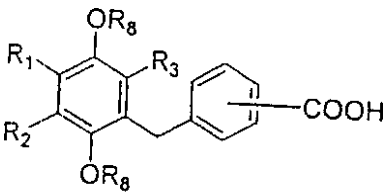
（Ｖ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりである）で表されるアルデヒドを、過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、あるいは二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤、好ましくは、水酸化ナトリウム水溶液中で酸化銀を用いて酸化することにより一般式（IX）：



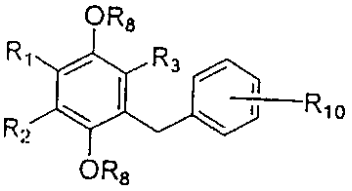
（IX）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_3は前記定義のとおりである）で表されるカルボン酸とする。このカルボン酸にＴＭＳＯＴｆなどの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式（Ｘ）：



（X）

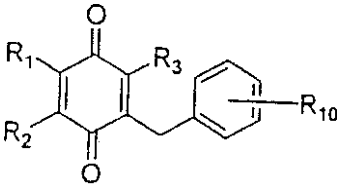
（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりである）で表される化合物を得ることができる。化合物（Ｘ）はさらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式（ＸＩ）：



（ＸＩ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりで、R_{10}はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表す）で表される化合物とする。

続いて化合物（ＸＩ）をＣＡＮで酸化することにより一般式（Ｉｃ）：

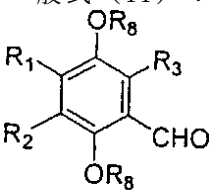


（Ｉｃ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_{10}は前記定義のとおりである）で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式（Ｉｃ）においてR_{10}がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

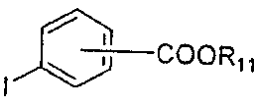
方法４．

一般式（II）：



（Ⅱ）

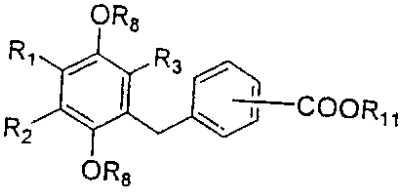
（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりである）で表されるアルデヒドと一般式（ＸII）：



（ＸⅡ）

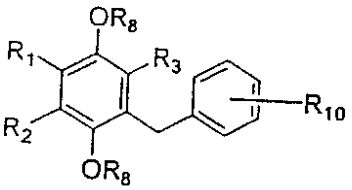
（式中R_{11}はメチル基、エチル基等のアルキル基を表す）で表されるヨード安息香酸エステルを塩化亜鉛と、メチルリチウム、ｎ－ブチルリチウムあるいはｔ－ブチルリチウム等

のアルキルリチウム試薬の存在下反応させることにより、一般式（ＸIII）：



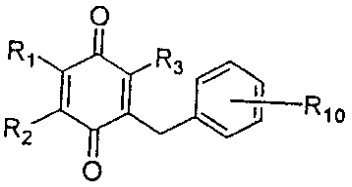
（ＸⅢ）

（式中R_1，R_2，R_3，R_8およびR_{11}は前記定義のとおりである）で表されるエステル体を得ることができる。このエステル体は、前記と同様の方法で還元後、通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより、一般式（ＸＩ）：



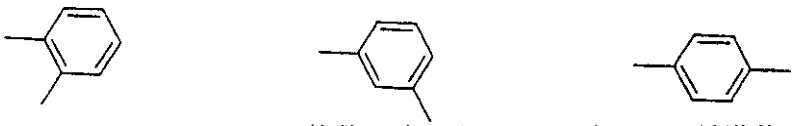
（ＸＩ）

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりで、R_{10}はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表す）で表される化合物とする。
続いて化合物（ＸＩ）をＣＡＮで酸化することにより一般式（Ｉｃ）：



（Ｉｃ）

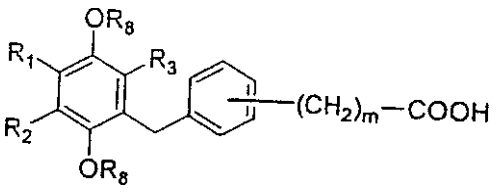
（式中R_1，R_2，R_3およびR_{10}は前記定義のとおりである）で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式（Ｉｃ）においてR_{10}がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。
一般式（Ｉ）において、R_1およびR_2が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R_3が水素原子またはメチル基；R_4はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Ｚが



；ｎが１あるいは３の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

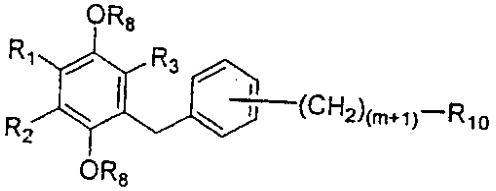
方法５．

前記の方法で得た一般式（ＸIV）：



(XIV)

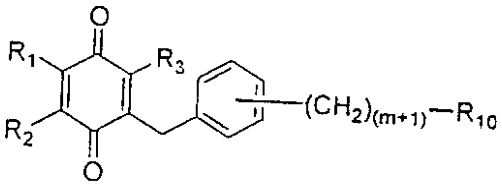
（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりで、mは０あるいは２の整数を表す）で表されるカルボン酸を、塩化オキサリルあるいは塩化チオニルと反応させて酸塩化物とした後、過剰のジアゾメタンと反応させて、対応するジアゾメチルケトン体へと変換する。次に、ジアゾメチルケトンを酸化銀あるいは酢酸銀などの銀塩触媒の存在下、各種溶媒中でＷｏｌｆｆ転位反応を行うことにより、一般式（ＸＶ）：



(XV)

（式中R_1，R_2，R_3およびR_8は前記定義のとおりで、mは０あるいは２の整数を表わし、R_{10}はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基をあらわす）で表される、炭素鎖が一炭素増加したカルボン酸誘導体を得ることができる。この転位反応において、反応溶媒として水、アルコール、アミンを使い分けることにより、カルボン酸、エステル、アミドを合成することができる。

続いて化合物（ＸＶ）をＣＡＮで酸化することにより、一般式（Ｉｄ）：

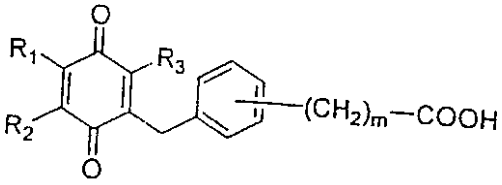


(Id)

（式中R_1，R_2，R_3，R_{10}およびmは前記定義のとおりである）で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式（Ｉｄ）においてR_{10}がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

方法６．

前記一般式（ＸIV）で表される化合物の代わりに、一般式（ＸVI）：



(XVI)

（式中R_1，R_2，R_3およびmは前記定義のとおりである）で表されるカルボン酸を原料とし、方法５と同様にしても、一般式（Ｉｄ）で表される増炭したカルボン酸誘導体を得

ることができる。
前記方法５または６を用いることにより、ｍが４，５および６の整数で示される、さらに、メチレン鎖が伸長したベンゾキノン誘導体を製造することが可能である。
得られた本発明の化合物（Ｉ）は、必要に応じて上記した種々の塩に変換することができ、また、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができる。
さらに、本発明化合物（Ｉ）の中には、不斉点を有するものがあり、これら光学異性体も本発明の化合物に含まれ、これらはラセミ体から種々の方法により分離して単一の光学活性体として得ることができる。用いられる方法としては、
（１）光学活性カラムにより分離する方法、
（２）光学活性な酸を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、
（３）酵素反応を用いて分離する方法
（４）上記（１）～（３）を組み合わせて分離する方法、
などが例示される。
一般式（Ｉ）で表わされる本発明に係る物質は、ＮＦ－κＢの活性化を抑制することができるため、ＮＦ－κＢの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬として有効である。具体的には、例えば、ＮＯやＴＮＦ－αの過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトＴ細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、虚血性心疾患、アルツハイマー病などに対する治療及び予防薬として有用である。
本発明に係る化合物を上述の医薬組成物として使用する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤等の剤形で経口的に、あるいは水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との溶液、又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、当該化合物と、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、安定剤等とを、一般に認められた形態で混和することによって製造することができる。錠剤等に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチンのような結合剤、コーンスターチのような膨化剤、結晶性セルロースのような賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤等を用いることができる。カプセルの剤形である場合には、前記の組成物に更に液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物も、通常の処方を適用することができる。
注射用の水溶液としてはブドウ糖等を含む等張液等が挙げられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤、無痛化剤等を配合してもよい。このようにして得られる製剤は、例えば、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与量は、症状等により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人においては、１日につき約０．０１～１００mg、好ましくは約０．１～５０mg、より好ましくは約１．０～２５mgである。非経口的に投与する場合は、例えば、注射剤の場合、一般的に成人においては、１日につき約０．００１～５０mg程度、好ましくは約０．０１～２５mg程度、より好ましくは約０．１～１０mg程度を静脈注射により投与するのが好ましい。
ＮＦ－κＢ阻害効果は、ＮＦ－κＢの活性化によって制御されている遺伝子の発現を検出することや、その遺伝子がコードするタンパク質の発現量を直接、または間接的に測定することで調べることができる。
また、炎症性タンパク質の過剰発現を抑制する効果は、実験例３に結果として示してあるように、ＩＬ－１やＴＮＦ－αなどのサイトカインやリポ多糖などで細胞もしくは動物個体を刺激することによって、培養液または体液中に上昇してくる炎症性タンパク質量を直接もしくは間接的に測定することで調べることができる。
また、広義の抗炎症作用をｉｎ　ｖｉｖｏで確認する方法としては、実験例４で示してあるようにカラゲニンなどを起炎剤として用いた浮腫を抑制する効果で調べることができる。このモデルにおいては既に、ＮＯやＴＮＦ－αの産生を抑制することが有効であること

が報告されている（Filion, M.C. and Phillips, N.C.（1997）Br J Pharmacol 122, 551-557, Tsao, P.W., Suzuki, T., Totsuka, R., Murata, T., Takagi, T., Ohmachi, Y., Fujimura, H. and Takata, I.（1997）Clin Immunol Immunopathol 83, 173-178, Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A.L. and Szabo, C.（1998）Free Radic Biol Med 24, 450-459）。さらに、具体的な疾患に対しては、敗血症治療薬としての効果は、マウスなどの動物にリポ多糖を投与し、生存率を求めることで評価することができる。

また、慢性関節リウマチ治療薬としての効果は、アジュバントを用いた関節炎の動物モデルで薬効を評価することもできる。心筋梗塞のモデル動物を使用した場合には、ＮＦ－κＢのデコイ（おとり）配列を有するＤＮＡが梗塞巣を抑制することが示されている（Sawa, Y., Morishita, R., Suzuki, K., Kagisaki, K., Kaneda, Y., Maeda, K., Kadoba, K. and Matsuda, H.（1997）Circulation 96, II-280-284; discussion II-285）ので、この様なモデル動物も虚血性心疾患治療薬の薬効を調べるのに適している。

このように、ＮＯおよびＴＮＦ－α産生抑制作用を有するＮＦ－κＢ阻害薬の疾患治療薬としての効果は、当業者であれば作製可能な公知のモデル動物によっても確認することができる。

実施例

以下に実施例および実験例を記載して、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例１．３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸

工程１．２－｛４－〔ヒドロキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル〕フェニル｝－１，３－ジオキソラン

２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンズアルデヒド（５．０３ｇ、２０．９４mmol）のＴＨＦ（２００ml）溶液に、氷冷下、２－（４－ブロモフェニル）－１，３－ジオキソラン（１２．０ｇ、５２．４mmol）とマグネシウム（１．４０ｇ、５７．６mmol）から調製したグリニアール試薬を滴下し、室温で４時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製し、標題化合物（７．８０ｇ、２０．０mmol、収率９６％）を得た。

工程２．４－〔アセトキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル〕ベンズアルデヒド

工程１で得た化合物（７．８０ｇ、２０．０mmol）を塩化メチレン（３００ml）に溶解し、無水酢酸（６．１２ｇ、６０．０mmol）、ピリジン（４．７４ｇ、５９．９mmol）および４－ジメチルアミノピリジン（１．２２ｇ、１０．０mmol）を加えた後、室温で１６時間攪拌した。

反応液を５％塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残査およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（２００mg）をアセトン（３００ml）に溶解し、室温で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水およびエーテルを加えて抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製し、標題化合物（３．９７ｇ、１０．２mmol、収率５１％）を得た。

工程３．３－｛４－〔アセトキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル〕フェニル｝アクリル酸エチルエステル

ホスホノ酢酸トリエチル（１．７０ｇ、７．５８mmol）をＴＨＦ（１５０ml）に溶解し、室温で水素化ナトリウム（３０３mg、６０％、７．５８mmol）を加えた後、４０分攪拌した。反応液に、氷冷下、工程２で得た化合物（２．２６ｇ、５．８２mmol）のＴＨＦ（５０ml）溶液を滴下し、室温で１６時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製し、標題化合物（２．３７ｇ、５．１７mm

ol、収率８９％）を得た。

工程４．３－〔４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル〕アクリル酸エチルエステル

トリエチルシラン（７２０mg、６．２１mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳＯＴｆ）の塩化メチレン（２５０ml）溶液に、工程３で得た化合物（２．３７g、５．１７mmol）の塩化メチレン（５０ml）溶液を滴下し、室温で３０分間攪拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査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＝４：１）で精製し、標題化合物（１．９０g、４．７４mmol、収率９２％）を得た。

工程５．３－〔４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル〕プロピオン酸エチルエステル

工程４で得た化合物（１．０７g、２．６７mmol）をエタノール（１００ml）に溶解し、５％　Ｐｄ－炭素（２００mg）を加えた後、水素気流下、室温で１６時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮することにより標題化合物（９１４mg、２．２７mmol、収率８５％）を得た。

工程６．３－〔４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル〕プロピオン酸

工程５で得た化合物（９１４mg、２．２７mmol）を、２規定水酸化ナトリウム水溶液（３０ml）および１，４－ジオキサン（１５ml）の混合液に溶解し、７０℃で３時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物（７３１mg、１．９５mmol、収率８６％）を得た。

工程７．３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸

工程６で得た化合物（１．００g、２．６７mmol）をアセトニトリル（３０ml）および水（１０ml）の混合液に溶解し、ＣＡＮ（硝酸第二セリウムアンモニウム）（２．３４g、４．２７mmol）を加えて、室温で３０分間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール－塩化メチレン）で精製後、エタノール／ヘキサンで結晶化し、標題化合物（６６２mg、１．９２mmol、収率７２％）を得た。

実施例２．３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸

工程１．３－〔４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンシル）フェニル〕アクリル酸

実施例１の工程４で得た化合物（１．３５g、３．３６mmol）を、２規定水酸化ナトリウム水溶液（３０ml）および１，４－ジオキサン（１５ml）の混合液に溶解し、７０℃で３時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物（１．２０g、３．２３mmol、収率９６％）を得た。

工程２．３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸

工程１で得た化合物（５８９mg、１．５８mmol）を、アセトニトリル（３０ml）および水（１０ml）の混合液に溶解し、ＣＡＮ（１．３８g、２．５２mmol）を加えて、室温で１時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール－塩化メチレン）で精製し、標題化合物（４５２mg、１．３２mmol、収率８４％）を得た。

実施例３．Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕モルフォリン

実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（１００mg、０．２９mmol）とモルフォリン（３０mg、０．３５mmol）の塩化メチレン（１０ml）溶液に、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（８４mg、０．４４mmol）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）で精製した。
得られた黄色粉末を、塩化メチレン－ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物（８９mg、０．２２mmol、収率７４％）を黄色結晶として得た。

実施例４．Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルホリン

実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２７mg、０．０７８mmol）とクロル炭酸エチル（１５mg、０．１３９mmol）のＴＨＦ（１０ml）溶液に、－１０℃でトリエチルアミン（１４mg、０．１３９mmol）を加えて３０分間攪拌した後、チオモルフォリン（２０mg、０．１９４mmol）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を水で希釈してエーテル抽出し、抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残査を、シリカゲルを用いた中圧カラム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。得られた黄色粉末を、塩化メチレン－ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物（２６mg、０．０６１mmol、収率７７％）を黄色結晶として得た。

実施例５および６．Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－オキシド（実施例５）およびＮ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリンＳ－ジオキシド（実施例６）

実施例４の化合物（２００mg、０．４７mmol）の塩化メチレン（５０ml）溶液に、ｍ－クロル過安息香酸（１２１mg、０．７０mmol）を加えて、室温で５時間攪拌した。反応液を水洗した後、乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％　ＭｅＯＨ－CH_2Cl_2）で精製し、実施例５の化合物（６０mg、収率２８％）および実施例６の化合物（５０mg、収率２４％）を得た。

実施例７～２０．

実施例３の方法に準じて、実施例７～２０の化合物を合成した。

（実施例７）

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ピペリジン

実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とピペリジン（６４mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１１８mg、０．７９mmol、収率５０％）を得た。

（実施例８）

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ジメチルアミン

実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とジメチルアミン塩酸塩（６２mg、０．７５mmol）およびトリエチルアミン（７６mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（３８mg、０．１０mmol、収率１８％）を得た。

（実施例９）

Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕イソプロピルアミン

実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とイソプロピルアミン（４４mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（４６mg、０．１２mmol、収率２１％）を得た。

（実施例１０）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕エタノールアミン
実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とエタノールアミン（４７mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（６５mg、０．１８mmol、収率２９％）を得た。
（実施例１１）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕ベンジルアミン
実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とベンジルアミン（８０mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（３３mg、０．０８mmol、収率１３％）を得た。
（実施例１２）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオニル〕フェネチルアミン
実施例１で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕プロピオン酸（２００mg、０．５８mmol）とフェネチルアミン（９１mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（６１mg、０．１４mmol、収率２４％）を得た。
（実施例１３）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕モルフォリン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とモルフォリン（６５mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１０２mg、０．２５mmol、収率４３％）を得た。
（実施例１４）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕チオモルフォリン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とチオモルフォリン（７７mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１４０mg、０．３３mmol、収率５６％）を得た。
（実施例１５）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ピペリジン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とピペリジン（６５mg、０．７６mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１２９mg、０．３２mmol、収率５４％）を得た。
（実施例１６）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ジメチルアミン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とジメチルアミン塩酸塩（６１mg、０．７５mmmol）およびトリエチルアミン（７６mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（２３mg、０．０６mmol、収率１１％）を得た。

（実施例１７）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕イソプロピルアミン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とイソプロピルアミン（４４mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（４８mg、０．１３mmol、収率２２％）を得た。
（実施例１８）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕エタノールアミン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とエタノールアミン（４６mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１４mg、０．０４mmol、収率６％）を得た。
（実施例１９）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ベンジルアミン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とベンジルアミン（８０mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１０４mg、０．２４mmol、収率４２％）を得た。
（実施例２０）
Ｎ－〔３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕フェネチルアミン
実施例２で得た３－〔４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル〕アクリル酸（２００mg、０．５８mmol）とフェネチルアミン（９１mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例３と同様にして標題化合物（１７０mg、０．３８mmol、収率６５％）を得た。
実施例２１．４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸
方法Ａ
工程１．４－［ヒドロキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］安息香酸
１規定水酸化ナトリウム水溶液（３６ml）に硝酸銀（３．０６ｇ、１８．００mmol）の水溶液（２０ml）を滴下後、実施例１の工程２で得た４－［アセトキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］ベンズアルデヒド（２．３４ｇ、６．００mmol）のＴＨＦ（３０ml）溶液を滴下し、室温で５時間撹拌した。反応液をろ過し、固体を熱水で洗浄した。ろ液と洗液を合わせて濃塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。抽出液を乾燥した後溶媒を留去し、標題化合物（２．３ｇ、６．３７mmol、収率１００％）を得た。
ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．２７（３H，ｓ），３．３０（３H，ｓ），３．７５（１H，ｍ），３．８２（３H，ｓ），３．８５（３H，ｓ），３．９４（３H，ｓ），６．０４（１H，ｂｒｏａｄ），７．４２（２H，ｍ），８．０６（２H，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３６２（M）$^+$
工程２．４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸
トリエチルシラン（１．３９ml、８．７４mmol）およびＴＭＳＯＴｆ（０．０５６ml、０．３１mmol）の塩化メチレン（３０ml）溶液に、工程１で得た化合物（２．２６ｇ、６．２４mmol）の塩化メチレン（１２ml）溶液を滴下し、室温で４時間撹拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物（１．９８g、５．７５mmol、収率９６％）を得た。

ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０７（３Ｈ，ｓ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９５（３Ｈ，ｓ），４．０７（２Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｍ），７．９９（２Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$
工程３．４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸
工程２で得た化合物（１．９８ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（４０ｍｌ）および水（１５ｍｌ）の混合液に溶解し、ＣＡＮ（７．９０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を加えて、室温で４０分間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、生じた沈殿をろ取して標題化合物（１．８２ｇ、５．７６ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。
方法Ｂ
工程１．ｐ－ヨード安息香酸メチルエステル
ｐ－ヨード安息香酸（５００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解し、２Ｍトリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液（１３ｍｌ）を加え、室温下、２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物（５００ｍｇ）として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：３．９１（３Ｈ，ｓ），７．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．８０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：２６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$
工程２．４－〔ヒドロキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル〕安息香酸メチルエステル
塩化亜鉛（１．９１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（９．６ｍｌ）溶液に、氷冷下、１．４Ｍメチルリチウム／エーテル溶液（４．１ｍｌ、５．７３ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分撹拌した。反応液を－７８℃に冷却し、工程１で得た化合物（５００ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２．０ｍｌ）溶液を加え、－７８℃でさらに４時間撹拌した。次に、２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンズアルデヒド（１．３８ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２ｍｌ）溶液を加え、室温で一晩撹拌した。０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（２．５ｍｌ）を加え、減圧濃縮後、濃縮物を水で希釈し、クロロホルムで３回抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）で精製することにより、標題化合物（２３７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、収率３３％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．２６（３Ｈ，ｓ），３．２８（３Ｈ，ｓ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），３．９０（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），５．０３（１Ｈ，ｍ），６．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$
工程３．４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸メチルエステル
トリエチルシラン（８８ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＯＴｆ（０．００４ｍｌ）の塩化メチレン（２ｍｌ）溶液に、工程２で得た化合物（２３７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２ｍｌ）溶液を滴下し、室温で４時間撹拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：６）で精製し、標題化合物（１６０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、収率７１％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０６（３Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ）３．８８（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．０５（２Ｈ，ｓ），７．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$
工程４．４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸

工程３で得た化合物（１６０mg、０．４５mmol）を、炭酸カリウム（９１mg，、０．６６mmol）の水（１ml）溶液およびメタノール（２ml）の混合液に溶解し、７０℃で３時間撹拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物（１１６mg、０．３４mmol、収率７６％）を得た。

工程５．４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸

工程４で得た化合物（１１６mg、０．３４mmol）をアセトニトリル（２．２ml）および水（０．８１ml）の混合液に溶解し、ＣＡＮ（４４７mg、０．８２mmol）を加えて、室温で３０分撹拌した。反応液を水にあけ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝８：１）で精製し、標題化合物（９２mg、０．２９mmol、収率８５％）を得た。

実施例２２．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］モルフォリン

実施例２１で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３１mmol）に塩化オキサリル（０．３ml）を加え、室温で１時間撹拌した。溶媒を留去後、減圧で乾燥した得られた酸塩化物を塩化メチレン（２ml）に溶解し、氷冷下、モルフォリン（０．２８ml、３．３mmol）を加え、同温度で３０分間撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：５）で精製し、標題化合物（５６ｍｇ、０．１５mmol、収率４４％）を得た。

実施例２３．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン

実施例２１で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３１mmol）とイソプロピルアミン（０．２８ml、３．３mmol）を用いた他は実施例２２と同様にして標題化合物（５８ｍｇ、０．１６mmol、収率４９％）を得た。

実施例２４．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］ピペリジン

実施例２１で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（５０ｍｇ、０．１６mmol）とピペリジン（０．０２１ml、０．２１mmol）の塩化メチレン（２ml）溶液に、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（４６mg、０．２４mmol）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、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＝１：２）で精製し、標題化合物（３０ｍｇ、０．０８mmol、収率５０％）を得た。

実施例２５．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］チオモルフォリン

実施例２１で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（１００ｍｇ、０．３２mmol）とチオモルフォリン（０．０３５ml、０．３５mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（６５ｍｇ、０．１６mmol、収率５１％）を得た。

実施例２６．４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸

方法Ａ

工程１．３－［４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］プロピオン酸ジアゾメチルケトン

実施例１の工程６で得た３－［４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］プロピオン酸（７５０ｍｇ、２．００mmol）を塩化メチレン（２ml）に溶解し、塩化オキサリル（２ml）を加え、室温で１時間撹拌した。溶媒を留去して得られ

た酸塩化物を減圧で乾燥した。ｐ－トルエンスルホニル－Ｎ－メチル－Ｎ－ニトロソアミド（８．６ｇ）、水酸化カリウム（２．４ｇ）、カルビトール（１４ml）、水（５ml）およびエーテル（１００ml）を用いて調製したジアゾメタン溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（０．７ml）を加え、続いて上記酸塩化物のエーテル（１０ml）溶液を加えた。反応混合物を同温度で２時間撹拌した。溶媒を留去後、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＝２：１～１：１）で精製し、標題化合物（３８０ｍｇ、０．９８mmol、収率４９％）を得た。

ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．０７（３Ｈ，ｓ），２．６０（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｍ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．９３（３Ｈ，ｓ），３．９７（２Ｈ，ｓ），５．１６（１Ｈ，ｂｒｏａｄ）、７．０４（４Ｈ，ｍ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３９８（Ｍ）$^+$

工程２．４－［４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］－ｎ－酪酸

チオ硫酸ナトリウム五水和物（２３０mg、０．９３mmol）および酸化銀（１３０mg、０．５６mmol）を水（５ml）に溶解し、５０℃～７０℃に加温した。工程１で得た化合物（３８０ｍｇ、０．９８mmol）のジオキサン（３．５ml）溶液を滴下し、同温度で１０分間撹拌した。反応液を冷却し、希硝酸水溶液で酸性とした後、エーテル抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し標題化合物（２１０ｍｇ、０．５４mmol、収率９３％）を得た。

ＮＭＲ（$CDCl_3$）：１．９２（２Ｈ，ｍ），２．０８（３Ｈ，ｓ），２．３４（２Ｈ，ｍ），２．６１（２Ｈ，ｍ），３．７０（６Ｈ，ｓ），３．７８（２Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．９３（３Ｈ，ｓ），７．０３（４Ｈ，ｍ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３８８（Ｍ）$^+$

工程３．４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸

工程２で得た化合物（２６０mg、０．６７mmol）、アセトニトリル（５ml）、水（１．６ml）およびＣＡＮ（９２０mg、１．７０mmol）、を用いた他は実施例２１の工程３と同様にして反応した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝９：１）で精製し、標題化合物（１５４ｍｇ、０．４３mmol、収率７４％）を得た。

方法Ｂ

工程１．３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸ジアゾメチルケトン

実施例１の工程７で得た３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（３４０mg、１．００mmol）、塩化オキサリル（０．５ml）、トリエチルアミン（０．１４ml）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程１と同様にして標題化合物（１４０ｍｇ、０．３８mmol、収率３８％）を得た。

ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．０７（３Ｈ，ｓ），２．５９（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｍ），３．８０（２Ｈ，ｓ），３．９８（３Ｈ，ｓ），３．９９（３Ｈ，ｓ），５．１７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ），７．０８（４Ｈ，ｓ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３６９（Ｍ＋Ｈ）$^+$

工程２．４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸

工程１で得た化合物（７０ｍｇ、０．２０mmol）、チオ硫酸ナトリウム五水和物（８１mg、０．３３mmol）、酸化銀（４４mg、０．１９mmol）を用いた他は、実施例２６の方法Ａの工程２と同様にして標題化合物（１３ｍｇ、０．０４mmol、収率２０％）を得た。

実施例２７．Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン

実施例２６の方法Ｂ工程１で得た３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸ジアゾメチルケトン（７０ｍ

ｇ、０．２０mmol）を乾燥エタノール（５ml）に溶解し、硝酸銀（３４mg、０．２０mmol）、モルフォリン（０．０９０ml、１．０mmol）を加え、２０分間加熱還流した。反応液をろ過し、固体をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）で精製し、標題化合物（４２ｍｇ、０．０９８mmol、収率４９％）を得た。

実施例２８．Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン

実施例２６で得た４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（５０ｍｇ、０．１４mmol）とチオモルフォリン（０．０１６ml、０．１５mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（１５ｍｇ、０．０３４mmol、収率２４％）を得た。

実施例２９．Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン

実施例２６で得た４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（５０ｍｇ、０．１４mmol）とピペリジン（０．０１５ml、０．１５mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（１９ｍｇ、０．０４５mmol、収率３２％）を得た。

実施例３０．Ｎ－［４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン

実施例２６で得た４－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（５０ｍｇ、０．１４mmol）とイソプロピルアミン（０．０１３ml、０．１５mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（３０ｍｇ、０．０７５mmol、収率５４％）を得た。

実施例３１．３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸

２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンズアルデヒド（９６０ｍｇ、４．００mmol）と２－（３－ブロモフェニル）－１－３－ジオキソラン（２．３ｇ、１０mmol）を用いた他は実施例１と同様にして標題化合物（３００ｍｇ、０．８７mmol）を得た。

実施例３２．Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン

実施例３１で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（６５ｍｇ、０．１９mmol）とピペリジン（０．０２２ml、０．２１mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（２７ｍｇ、０．０６６mmol、収率３５％）を得た。

実施例３３．Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン

実施例３１で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（６５ｍｇ、０．１９mmol）とチオモルフォリン（０．０２２ml、０．２１mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（２６ｍｇ、０．０６１mmol、収率３２％）を得た。

実施例３４．Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン

実施例３１で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（６５ｍｇ、０．１９mmol）とモルフォリン（０．０１９ml、０．２１mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（２９ｍｇ、０．０６９mmol、収率３６％）を得た。

実施例３５．Ｎ－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン

実施例３１で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（６５ｍｇ、０．１９mmol）とイソプロピル

アミン（０．０１９ml、０．２１mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（１２mg、０．０３１mmol、収率１６％）を得た。

実施例３６．３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸

３－［３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］アクリル酸エチルエステル（３００mg、０．７５mmol）を用いた他は実施例２と同様にして標題化合物（２２０mg、０．６４mmol）を得た。

実施例３７．N－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］ピペリジン

実施例３６で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸（５５mg、０．１６mmol）、とピペリジン（０．０１８ml、０．１８mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（３０mg、０．０７３mmol、収率４６％）を得た。

実施例３８．N－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］モルフォリン

実施例３６で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸（５５mg、０．１６mmol）、とモルフォリン（０．０１６ml、０．１８mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（３６mg、０．０８８mmol、収率５５％）を得た。

実施例３９．N－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］イソプロピルアミン

実施例３６で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸（５５mg、０．１６mmol）、とイソプロピルアミン（０．０１６ml、０．１８mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（２１mg、０．０５５mmol、収率３４％）を得た。

実施例４０．N－［３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン

実施例３６で得た３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸（５５mg、０．１６mmol）、とチオモルフォリン（０．０１８ml、０．１８mmol）を用いた他は実施例２４と同様にして標題化合物（３２mg、０．０７５mmol、収率４７％）を得た。

実施例４１．３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸

工程１．m－ヨード安息香酸メチルエステル

m－ヨード安息香酸（１g、４．０３mmol）を用いた他は、実施例２１の方法Bの工程１と同様にして標題化合物を粗生成物（１．０８g）として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。

NMR（$CDCl_3$）：３．９２（３H，s），７．１８（１H，m），７．８８（１H，d，J＝８．０Hz），８．００（１H，d，J＝７．８Hz），８．３８（１H，s）

FABMS（m／z）：２６３$(M+H)^+$

工程２．３－［ヒドロキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］安息香酸メチルエステル

方法１

工程１で得た化合物（１．０８g、４．１mmol）を用いた他は実施例２１の方法Bの工程２と同様にしてで標題化合物（４９０mg、１．３０mmol、収率３２％）を得た。

NMR（$CDCl_3$）：２．２６（３H，s），３．３２（３H，s），３．８２（３H，s），３．８６（３H，s），３．９０（３H，s），３．９４（３H，s），６．０２（１H，d，J＝１０．６Hz），７．３９（１H，m），７．４７（１H，d，J＝７．６Hz），７．９１（１H，J＝７．４Hz），８．０４（１H，s）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

方法２

１．５４Ｍｔ－ブチルリチウム／ペンタン溶液と、工程１で得られた化合物（１．０５ｇ、４．００mmol）を用いた他は実施例２１の方法Ｂの工程２と同様にして標題化合物（６８４mg、１．２８mmol、収率３２％）を得た。

工程３．３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸メチルエステル

工程２で得られた化合物（２４５mg、０．６５mmol）を用いた他は実施例２１の方法Ｂの工程３と同様にして標題化合物（１７０mg、０．４７mmol、収率７２％）を得た。

ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０８（３Ｈ，ｓ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．８９（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．０５（２Ｈ，ｓ），７．２６－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．８３（２Ｈ，ｍ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

工程４．３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸

工程３で得られた化合物（１７０mg、０．４７mmol）を用いた他は実施例２１の方法Ｂの工程４と同様にして標題化合物（１５０mg、０．４３mmol、収率９１％）を得た。

ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０９（３Ｈ，ｓ），３．７１（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．０６（２Ｈ，ｓ），７．３３（２Ｈ，ｍ），７．９０（２Ｈ，ｍ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

工程５．３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸

工程４で得られた化合物（１５０mg、０．４３mmol）を用いた他は実施例２１の方法Ｂの工程５と同様にして標題化合物（１１７mg、０．３７mmol、収率８６％）を得た。

実施例４２．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ベンゾイル］イソプロピルアミン

実施例４１で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（８５mg、０．２７mmol）、イソプロピルアミン（０．０３５ml、０．４１mmol）、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（７８mg、０．４１mmol）を乾燥塩化メチレン（３．４ml）中、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝２０：１）で精製し、標題化合物（３７mg、０．１０mmol、収率３７％）を得た。

実施例４３．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）ピペリジン

実施例４１で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（８５mg、０．２７mmol）とピペリジン（０．０３６ml、０．４１mmol）を用いた他は実施例４２と同様にして、標題化合物（４０mg、０．１０mmol、収率３７％）を得た。

実施例４４．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）モルフォリン

実施例４１で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（８５mg、０．２７mmol）とモルフォリン（０．０３６ml、０．４１mmol）を用いた他は実施例４２と同様にして、標題化合物（５７mg、０．１５mmol、収率５４％）を得た。

実施例４５．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）チオモルフォリン

実施例４１で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（８５mg、０．２７mmol）とチオモルフォリン（０．０４１ml、０．４１mmol）を用いた他は実施例４２と同様にして、標題化合物（６１mg、０．１５mmol、収率５４％）を得た。

実施例４６．Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン

３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２５mg、０．０８mmol）、イソプロピルアミン（０．０１０ml、０．１２mmol）、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（２８mg、０．１２mmol）を乾燥塩化メチレン（１ml）中、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝４：１）で精製し、標題化合物（１８mg、０．０５１mmol、収率６４％）を得た。

実施例４７．Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン

３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２５mg、０．０８mmol）とピペリジン（０．０１２ml、０．１２mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（５３mg、０．１４mmol、収率５９％）を得た。

実施例４８．Ｎ－［３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン

３－［４－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２５mg、０．０８mmol）とモルフォリン（０．０１０ml、０．１２mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（２１mg、０．０５５mmol、収率６９％）を得た。

実施例４９．Ｎ－[３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン

３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（３０mg、０．０９６mmol）とイソプロピルアミン（０．０１０ml、０．１２mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（１４mg、０．０４０mmol、収率４２％）を得た。

実施例５０．Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン

３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（３０mg、０．０９６mmol）とピペリジン（０．０１０ml、０．１２mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（１９mg、０．０５０mmol、収率５２％）を得た。

実施例５１．Ｎ－［３－［３－（３，５，６－トリメチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン

３－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（３０mg、０．０９６mmol）とモルフォリン（０．０１０ml、０．１２mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（２５mg、０．０６６mmol、収率６９％）を得た。

実施例５２．４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸

工程１．４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸ジアゾメチルケトン

実施例２１の方法Ａの工程２で得た４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸（７００mg、２．０２mmol）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程１と同様にして、標題化合物（９６mg、０．２６mmol、収率）を得た。

ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．０７（３Ｈ，ｓ）３．７０（３Ｈ，ｓ）３．７９（３Ｈ，ｓ）３．９２（３Ｈ，ｓ）３．９５（３Ｈ，ｓ）４．０５（２Ｈ，ｓ）５．８５（１Ｈ，ｓ）７．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０（Ｍ）$^+$

工程２．４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチ

ル）フェニル酢酸
工程１で得た化合物（９６mg、０．２６mmol）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程２と同様にして、４－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル酢酸を粗生成物として得た。これは、精製することなく、実施例２６の方法Ａの工程３と同様にして、標題化合物（６３mg、０．１９mmol）を得た。
実施例５３．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン
実施例２１で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸（１００mg、０．３２mmol）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程１と同様にして、４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）安息香酸ジアゾメチルケトンを粗成生物として得た。これを精製することなく、乾燥エタノール（５ml）に溶解し、硝酸銀（５６mg、０．３３mmol）、モルフォリン（０．１４ml、１．６５mmol）を加えて１時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：３～１：４）で精製し、標題化合物を含む粗画分を得た。この画分を再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝２０：１）で精製し、標題化合物（９mg、０．０２mmol、収率７％）を得た。
実施例５４．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン
実施例５２で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（２１mg、０．０６３mmol）とピペリジン（０．００９４ml、０．０９５mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（７．８mg、０．０２０mmol、収率３２％）を得た。
実施例５５．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン
実施例５２で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（２１mg、０．０６３mmol）とチオモルフォリン（０．００９６ml、０．０９５mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（５．１mg、０．０１２mmol、収率１９％）を得た。
実施例５６．Ｎ－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］イソプロピルアミン
実施例５２で得た４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（２１mg、０．０６３mmol）とイソプロピルアミン（０．００８ml、０．０９５mmol）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（５．１mg、０．０１４mmol、収率２２％）を得た。
実施例５７．３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸
工程１．３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸ジアゾメチルケトン
実施例４１の工程４で得た、３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）安息香酸（５６０mg、１．６mmol）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程１と同様にして、標題化合物（４１０mg、１．１mmol、収率６９％）を得た。
ＮＭＲ（$CDCl_3$）：２．０８（３Ｈ，ｓ），３．７１（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．９３（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．０５（２Ｈ，ｓ），５．８４（１Ｈ，ｓ），７．２６（１Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０（Ｍ）$^+$
工程２．３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル酢酸
工程１で得た化合物（４１０mg、１．１１mmol）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程２と同様にして標題化合物（３７０mg、１．０３mmol、収率９３％）を得た。

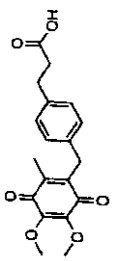
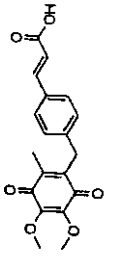
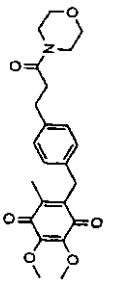
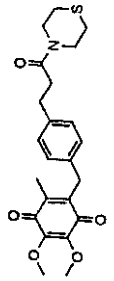
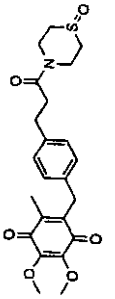
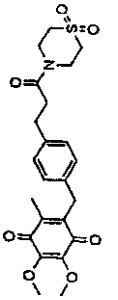
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０８（３Ｈ，ｓ），３．６０（２Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．００（２Ｈ，ｓ），６．９９－７．０９（３Ｈ，ｍ），７．２１（１Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３６０（Ｍ）$^+$
工程３．３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸
工程２で得た化合物（３７０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程３と同様にして標題化合物（３３０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。
実施例５８．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］ピペリジン
実施例５７で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）とピペリジン（０．０４０ｍｌ、０．４１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（３５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、収率３３％）を得た。
実施例５９．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］チオモルフォリン
実施例５７で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）とチオモルフォリン（０．０４０ｍｌ、０．４１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（４７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率４１％）を得た。
実施例６０．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］モルフォリン
実施例５７で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）とモルフォリン（０．０３５ｍｌ、０．４１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（４１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率３７％）を得た。
実施例６１．Ｎ－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニルアセチル］イソプロピルアミン
実施例５７で得た３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル酢酸（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）とイソプロピルアミン（０．０３５ｍｌ、０．４１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして、標題化合物（４３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率４４％）を得た。
実施例６２．４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸
工程１．３－［３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］プロピオン酸ジアゾメチルケトン
実施例３１の化合物の合成の時に中間体として得られた３－［３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］プロピオン酸（５００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程１と同様にして標題化合物（３３０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、収率６２％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０７（３Ｈ，ｓ），２．５８（２Ｈ，ｂｒｏａｄ），２．８９（２Ｈ，ｍ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．９３（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），３．９８（２Ｈ，ｓ），５．１７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ）、６．９１－６．９９（３Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３９８（Ｍ）$^+$
工程２．４－［３－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルベンジル）フェニル］－ｎ－酪酸
工程１で得た化合物（３３０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程２と同様にして標題化合物（３２０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．９３（２Ｈ，ｍ），２．０８（３Ｈ，ｓ），２．３５（２Ｈ

，ｍ），２．６２（２Ｈ，ｍ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），３．９９（２Ｈ，ｓ），６．９１－６．９８（３Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３８８（Ｍ）$^{+}$
工程３．４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸
工程２で得た化合物（３３０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２６の方法Ａの工程３と同様にして標題化合物（２９０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、収率９８％）を得た。
実施例６３．Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］ピペリジン
実施例６２で得た４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（７３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とピペリジン（０．０３０ｍｌ、０．３０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（１６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、収率１９％）を得た。
実施例６４．Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］チオモルフォリン
実施例６２で得た４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（７３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とチオモルフォリン（０．０３０ｍｌ、０．３０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（２６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、収率２９％）を得た。
実施例６５．Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］モルフォリン
実施例６２で得た４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（７３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とモルフォリン（０．０２６ｍｌ、０．３０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（２８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、収率３３％）を得た。
実施例６６．Ｎ－［４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］ブタノイル］イソプロピルアミン
実施例６２で得た４－［３－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］－ｎ－酪酸（７３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とイソプロピルアミン（０．０１９ｍｌ、０．３０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（１７ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率２１％）を得た。
実施例６７．３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸
工程１．２－［２－［ヒドロキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］フェニル］－１，３－ジオキソラン
２－（２－ブロモフェニル）－１，３－ジオキソラン（２．０３ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程１と同様にして標題化合物（１．６４ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、収率４７％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．１４（３Ｈ，ｓ），３．６４（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．９０（３Ｈ，ｓ），３．９６（３Ｈ，ｓ），４．０８－４．１９（２Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．３７（１Ｈ，ｓ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２４－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程２．２－［２－［アセトキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］ベンズアルデヒド
工程１で得た化合物（６４０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程２と同様にして標題化合物（５９０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．１５（３Ｈ，ｓ）２．１７（３Ｈ，ｓ）３．６４（３Ｈ，ｓ

）３．７９（３Ｈ，ｓ）３．８７（３Ｈ，ｓ）３．９５（３Ｈ，ｓ）７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）７．４５（１Ｈ，ｍ）７．５３（１Ｈ，ｍ）７．８８（１Ｈ，ｍ）７．９４（１Ｈ，ｓ）１０．２０（１Ｈ，ｓ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程３．３－［２－［アセトキシ－（２，３，４，５－テトラメトキシ－６－メチルフェニル）メチル］フェニル］アクリル酸エチルエステル
工程２で得た化合物（５９０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程３と同様にして標題化合物（４９０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、収率７１％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．３２（３Ｈ，ｓ）２．１５（３Ｈ，ｓ）２．２１（３Ｈ，ｓ）３．５８（３Ｈ，ｓ）３．７８（３Ｈ，ｓ）３．８６（３Ｈ，ｓ）３．９４（３Ｈ，ｓ）４．２２（２Ｈ，ｍ）６．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ）７．２４－７．３３（２Ｈ，ｍ）７．４９（１Ｈ，ｍ）７．６０（１Ｈ，ｓ）７．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：４５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程４．３－［２－（６－メチル－２，３，４，５－テトラメトキシベンジル）フェニル］アクリル酸エチルエステル
工程３で得た化合物（４９０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程４と同様にして標題化合物（２３０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、収率５４％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．３６（３Ｈ，ｍ）２．００（３Ｈ，ｓ）３．６４（３Ｈ，ｓ）３．８０（３Ｈ，ｓ）３．９２（３Ｈ，ｓ）３．９６（３Ｈ，ｓ）４．１１（２Ｈ，ｓ）４．２９（２Ｈ，ｍ）６．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ）６．７１（１Ｈ，ｂｒｏａｄ）７．１９（２Ｈ，ｍ）７．５９（１Ｈ，ｍ）８．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：４００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程５．３－［２－（６－メチル－２，３，４，５－テトラメトキシベンジル）フェニル］アクリル酸
工程４で得た化合物（１３７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２の工程１と同様にして標題化合物（７１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、収率５６％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０２（３Ｈ，ｓ）３．６４（３Ｈ，ｓ）４．１２（２Ｈ，ｓ）６．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ）６．７５（１Ｈ，ｍ）７．２１－７．２５（２Ｈ，ｍ）７．６０（１Ｈ，ｍ）８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程６．３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸
工程５で得た化合物（７１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例２の工程２と同様にして標題化合物（２３ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、収率３５％）を得た。
実施例６８．Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリロイル］チオモルフォリン
実施例６７で得た３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］アクリル酸（２０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）とチオモルフォリン（０．００９ｍｌ、０．０８７ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（１０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率４０％）を得た。
実施例６９．３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸
工程１．３－［２－（６－メチル－２，３，４，５－テトラメトキシベンジル）フェニル］プロピオン酸エチルエステル
実施例６７の工程４で得た３－［２－（６－メチル－２，３，４，５－テトラメトキシベンジル）フェニル］アクリル酸エチルエステル（８５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程５と同様にして標題化合物（８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．２７（３Ｈ，ｍ）２．０３（３Ｈ，ｓ）２．６８（２Ｈ，ｍ

）３．１１（２Ｈ，ｍ）３．６１（３Ｈ，ｍ）３．８１（３Ｈ，ｓ）３．９２（３Ｈ，ｓ）３．９６（３Ｈ，ｓ）３．９８（２Ｈ，ｓ）４．１７（２Ｈ，ｍ）６．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）７．０４（１Ｈ，ｍ）７．１１（１Ｈ，ｍ）７．１８（１Ｈ，ｍ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程２．３－［２－（６－メチル－２，３，４，５－テトラメトキシベンジル）フェニル］プロピオン酸
工程１で得た化合物（８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程６と同様にして標題化合物（６３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０３（３Ｈ，ｓ）２．７５（２Ｈ，ｍ）３．１２（２Ｈ，ｍ）３．６１（３Ｈ，ｓ）３．８１（３Ｈ，ｓ）３．９１（３Ｈ，ｓ）３．９６（３Ｈ，ｓ）３．９８（２Ｈ，ｓ）６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）７．０６（１Ｈ，ｍ）７．１３（１Ｈ，ｍ）７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）
ＦＡＢＭＳ（ｍ／ｚ）：３７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
工程３．３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸
工程２で得た化合物（６３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例１の工程７と同様にして標題化合物（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。
実施例７０．Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］ピペリジン
実施例６９で得た３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）とピペリジン（０．００９ｍｌ、０．０８７ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（８．４ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、収率３４％）を得た。
実施例７１．Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］モルフォリン
実施例６９で得た３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２５ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）とモルフォリン（０．００９ｍｌ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率３４％）を得た。
実施例７２．Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］チオモルフォリン
実施例６９で得た３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（２５ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）とチオモルフォリン（０．０１１ｍｌ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率３４％）を得た。
実施例７３．Ｎ－［３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオニル］イソプロピルアミン
実施例６９で得た３－［２－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（１５ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）とイソプロピルアミン（０．００５ｍｌ、０．０６６ｍｍｏｌ）を用いた他は実施例４６と同様にして標題化合物（４．７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率２７％）を得た。
実施例７４～１８９．
実施例７４－１８９の化合物は合成機（モリテックス株式会社）を用いて、以下の方法で製造した。
実施例１で得た３－［４－（５，６－ジメトキシ－３－メチル－１，４－ベンゾキノン－２－イルメチル）フェニル］プロピオン酸（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の乾燥塩化メチレン（０．３ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．２ｍｌ、１．４０ｍｍｏｌ）、アミン（０．４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（０．６ｍｌ）溶液、無水プロパンホスホン酸（２５％酢酸エチル溶液、０．６ｍｌ）を順次加え、２５℃で１時間～２時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（塩化メチレン－メタノール）で精製し、目的化合物を得た。

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
1		結晶(139-141)	344(M)$^+$(EIMS)	2.09(3H, s), 2.62(2H, m), 2.89(2H, m), 3.80(2H, s), 3.99(6H, s), 6.95-7.30(4H, m)
2		結晶(203-205)	343(M+H)$^+$	2.09(3H, s), 3.87(2H, s), 4.00(6H, s), 6.39(1H, d), 7.22(2H, d), 7.47(2H, d), 7.73(1H, d)
3		結晶(65-67)	414(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.93(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, s)
4		結晶(65-67)	429(M)$^+$(EIMS)	2.09(3H, s), 2.25-2.65(4H, m), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.55-4.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.12(4H, s)
5		結晶(114-116)	446(M+H)$^+$	2.09(3H, s), 2.10-2.20(1H, m), 2.50-2.70(4H, m), 2.70-2.85(1H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 3.95-4.10(1H, m), 4.40-4.55(1H, m), 7.12(4H, s)
6		結晶(104-105)	462(M+H)$^+$	2.10(3H, s), 2.50-2.70(4H, m), 2.85-3.00(4H, m), 3.70-3.90(4H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00-4.15(2H, m), 7.00-7.20(4H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
7		結晶(63-64)	412$(M+H)^+$	1.52(6H, m), 2.07(3H, s), 2.56(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)
8		油状物	372$(M+H)^+$	2.07(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 2.92(3H, s), 2.94(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)
9		結晶(114-116)	386$(M+H)^+$	1.06(6H, d), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.90(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.09(4H, s)
10		結晶(97-98)	388$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.45(2H, m), 2.92(2H, m), 3.33(2H, m), 3.59(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.67(1H, broad), 7.10(4H, m)
11		結晶(119-121)	434$(M+H)^+$	2.06(3H, s), 2.47(2H, m), 2.94(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.40(2H, d, J=5.7Hz), 5.55(1H, broad), 7.08(4H, s), 7.17(2H, m), 7.28(3H, m)
12		結晶(118-119)	448$(M+H)^+$	2.06(3H, s), 2.37(2H, m), 2.72(2H, m), 2.88(2H, m), 3.47(2H, m), 3.80(2H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 5.27(1H, broad), 7.08(6H, m), 7.20-7.29(3H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
13		結晶(124-125)	412(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 3.17(8H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
14		結晶(120-121)	428(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.61(1H, d, J=15.4Hz)
15		結晶(162-163)	410(M+H)$^+$	1.50-1.75(6H, m), 2.08(3H, s), 3.45-3.75(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.84(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.41(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.4Hz)
16		結晶(93-94)	370(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 3.06(3H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.38(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.42(2H, m), 7.61(1H, d, J=15.4Hz)
17		結晶(118-119)	384(M+H)$^+$	1.22(6H, d, J=6.5Hz), 2.08(3H, s), 3.99(6H, s), 4.21(1H, m), 5.35(1H, broad d), 6.28(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)
18		結晶(114-115)	386(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.51(1H, broad), 3.55(2H, m), 3.80(2H, m), 3.85(2H, s), 3.98(6H, s), 6.02(1H, broad), 6.36(1H, d, J=15.6Hz), 7.18(2H, m), 7.40(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.6Hz)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
19		結晶(124-125)	432$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 4.57(2H, d, J=5.7Hz), 5.82(1H, m), 6.34(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 7.39(2H, m), 7.62(1H, d, J=15.6Hz)
20		結晶(141-142)	446$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.88(2H, m), 3.65(2H, m), 3.84(2H, s), 3.99(6H, s), 5.54(1H, broad), 6.25(1H, d, J=15.6Hz), 7.16(2H, m), 7.22(3H, m), 7.32(2H, m), 7.38(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)
21		粉末	317$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 3.91(3H, s), 4.00(3H, s), 4.00(3H, s), 7.27(2H, m), 7.99(2H, m)
22		油状物	386$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 3.68(8H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.22(2H, m), 7.31(2H, m)
23		油状物	358$(M+H)^+$	1.25(6H, d, J=6.6Hz), 2.07(3H, s), 3.88(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.27(1H, m), 5.82(1H, broad d), 7.22(2H, m), 7.65(2H, m)
24		油状物	384$(M+H)^+$	1.54-1.66(6H, m), 2.08(3H, s), 3.49-3.68(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.19(2H, m), 7.29(2H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
25		油状物	402(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.64(4H, broad), 3.60-4.10(4H, broad), 3.88(2H, s), 4.00(6H, s), 7.21(2H, m), 7.28(2H, m)
26		油状物	359(M+H)$^+$	1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.34(2H, m), 2.61(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.98(3H, s), 7.08(4H, m)
27		油状物	428(M+H)$^+$	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.62(2H, m), 3.37(2H, m), 3.62(6H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, s)
28		油状物	444(M+H)$^+$	1.93(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.54-2.64(6H, m), 3.84(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(2H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)
29		油状物	426(M+H)$^+$	1.51-1.62(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.22(2H, m), 2.72(2H, m), 3.31(2H, m), 3.53(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)
30		粉末	400(M+H)$^+$	1.13(6H, d, J=6.6Hz), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.10(2H, m), 2.59(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.08(1H, m), 5.15(1H, broad), 7.08(4H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
31		結晶(119-121)	345$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.64(2H, m), 2.90(2H, m), 3.84(2H, s), 3.98(6H, s), 6.90-7.30(4H, m)
32		油状物	412$(M+H)^+$	1.46-1.61(6H, m), 2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.06(3H, m), 7.20(1H, m)
33		油状物	430$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.48(2H, m), 2.55-2.60(4H, m), 2.92(2H, m), 3.66(2H, m), 3.82(2H, s), 3.88(2H, m), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 7.00-7.05(3H, m), 7.19(1H, m)
34		油状物	414$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.93(2H, m), 3.36(2H, m), 3.52-3.63(6H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.19(1H, m)
35		油状物	386$(M+H)^+$	1.07(6H, d, J=6.5Hz), 2.07(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.03(1H, m), 5.13(1H, broad d), 6.98-7.04(3H, m), 7.17(1H, m)
36		粉末	343$(M+H)^+$	2.11(3H, s), 3.89(2H, s), 4.00(6H, s), 6.42(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.50(4H, m), 7.73(1H, d, J=15.4Hz)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
37		油状物	410(M+H)$^+$	1.61-1.71(6H, m), 2.09(3H, s), 3.57-3.66(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 6.86(1H, d, J=15.4Hz), 7.13-7.39(4H, m), 7.57(1H, d, J=15.4Hz)
38		油状物	412(M+H)$^+$	2.09(3H, s), 3.73(8H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.37(4H, m), 7.63(1H, d, J=15.4Hz)
39		油状物	384(M+H)$^+$	1.22(6H, d, J=6.6Hz), 2.09(3H, s), 3.84(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.21(1H, m), 5.42(1H, broad d), 6.31(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.33(4H, m), 7.54(1H, d, J=15.4Hz)
40		油状物	428(M+H)$^+$	2.09(3H, s), 2.68(4H, m), 3.86(2H, s), 3.94(4H, broad), 4.00(6H, s), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.14-7.37(4H, m), 7.60(1H, d, J=15.4Hz)
41		粉末	317(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 3.88(2H, s), 3.99(6H, s), 7.35-7.40(2H, m), 7.89-7.93(2H, m)
42		油状物	358(M+H)$^+$	1.25(3H, s), 1.27(3H, s), 2.09(3H, s), 3.88(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.27(1H, m), 5.85(1H, broad), 7.26-7.33(2H, m), 7.51(1H, d, J=7.1Hz)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
43		粉末	384(M+H)$^+$	1.50(2H, broad), 1.67(4H, broad), 2.08(3H, s), 3.30(2H, broad), 3.70(2H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 7.20(3H, m), 7.29(1H, m)
44		油状物	386(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 3.47-3.82(8H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(6H, s), 7.21-7.33(4H, m)
45		油状物	402(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.61-2.65(4H, broad), 3.57-3.86(6H, broad), 3.99(6H, s), 7.18-7.33(4H, m)
46		粉末	354(M+H)$^+$	1.05(6H, d, J=6.6Hz), 2.01(6H, s), 2.08(3H, s), 2.37(2H, m), 2.89(2H, m), 3.82(2H, s), 4.03(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.08(4H, s)
47		油状物	380(M+H)$^+$	1.43-1.60(6H, broad), 2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.90(2H, m), 3.31(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 7.10(4H, s)
48		油状物	382(M+H)$^+$	2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.92(2H, m), 3.35(2H, m), 3.49(2H, m), 3.61(4H, broad), 3.83(2H, s), 7.10(4H, s)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
49		粉末	354(M+H)$^+$	1.07(6H, d, J=6.5Hz), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.83(2H, s), 4.03(1H, m), 5.09(1H, broad), 7.00(3H, m), 7.16(1H, m)
50		油状物	380(M+H)$^+$	1.46-1.62(6H, broad), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 3.84(2H, s), 6.98-7.04(3H, m), 7.17(1H, m)
51		油状物	382(M+H)$^+$	2.02(3H, s), 2.04(3H, s), 2.09(3H, s), 2.58(2H, m), 2.93(2H, m), 3.36(2H, broad), 3.52(2H, broad), 3.62(4H, broad), 3.84(2H, s), 7.01(3H, m), 7.18(1H, m)
52		油状物	331(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 3.63(2H, s), 3.83(2H, s), 3.98(6H, s), 7.16(2H, d, J=7.8Hz), 7.21(2H, d, J=7.8Hz),
53		油状物	400(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 3.43(2H, m), 3.51(2H, m), 3.64(4H, broad), 3.66(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 7.13(4H, m)
54		油状物	398(M+H)$^+$	1.38(2H, borad) 1.52(2H, broad) 1.55(2H, broad) 2.08(3H, s) 3.36(2H, m) 3.55(2H, m) 3.66(2H, s) 3.82(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.13(4H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
55		油状物	416(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.34(2H, m) 2.58(2H, m) 3.67(2H, s) 3.69(2H, m) 3.82(2H, s) 3.88(2H, m) 3.99(6H, s) 7.14(4H, s)
56		粉末	372(M+H)$^+$	1.07(6H, d, J=6.6Hz) 2.09(3H, s) 3.47(2H, s) 3.84(2H, s) 3.99(3H, s) 4.00(3H, s) 4.04(1H, m) 5.14(1H, broad) 7.15(4H, s)
57		油状物	331(M+H)$^+$	2.09(3H, s) 3.62(2H, s) 3.84(2H, s) 3.99(6H, s) 7.11(3H, m) 7.24(1H, m)
58		油状物	398(M+H)$^+$	1.34(2H, broad) 1.53(2H, broad) 1.55(2H, broad) 2.07(3H, s) 3.35(2H, m) 3.56(2H, m) 3.68(2H, s) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 7.02(1H, d, J=7.6Hz) 7.08(2H, m) 7.21(1H, m)
59		油状物	416(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.29(2H, m) 2.57(2H, m) 3.68(4H, m) 3.83(2H, s) 3.88(2H, m) 3.99(6H, s) 7.06(3H, m) 7.23(1H, m)
60		油状物	400(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 3.42(2H, m) 3.49(2H, m) 3.64(4H, s) 3.68(2H, s) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 7.06(3H, m) 7.23(1H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
61		粉末	372$(M+H)^+$	1.07(6H, d, J=6.6Hz) 2.08(3H, s) 3.49(2H, s) 3.84(2H, s) 4.00(6H, s) 4.04(1H, m) 5.14(1H, broad) 7.08(3H, m) 7.25(1H, m)
62		油状物	359$(M+H)^+$	1.93(2H, m), 2.09(3H, s), 2.36(2H, m), 2.63(2H, m), 3.82(3H, s), 3.99(6H, s), 6.99-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
63		油状物	426$(M+H)^+$	1.51-1.63(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.31(2H, m), 2.62(2H, m), 3.33(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.97-7.04(3H, m), 7.18(1H, m)
64		油状物	444$(M+H)^+$	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.29(2H, m), 2.56-2.65(6H, m), 3.66(2H, m), 3.82(2H, s), 3.87(2H, m), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
65		油状物	428$(M+H)^+$	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.30(2H, m), 2.63(2H, m), 3.39(2H, m), 3.61-3.65(6H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
66		油状物	400$(M+H)^+$	1.15(6H, d, J=6.5Hz), 1.93(2H, m), 2.10(3H, s), 2.10(2H, m), 2.60(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.09(1H, m), 5.32(1H, broad), 6.97-7.02(3H, m), 7.18(1H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
67		粉末	343(M+H)+	2.00(3H, s) 3.99(5H, s) 4.02(3H, s) 6.39(1H, d, J=15.7Hz) 6.96(1H, d, J=7.0Hz) 7.25-7.31(2H, m) 7.59(1H, d, J=7.2Hz) 8.22(1H, d, J=15.7Hz)
68		粉末	428(M+H)+	1.97(3H, s) 2.70(4H, broad) 3.97(2H, s) 3.98(2H, s) 3.99(3H, s) 4.02(3H, s) 6.75(1H, d, J=15.1Hz) 6.89(1H, m) 7.23(2H, m) 7.51(1H, m) 8.07(1H, d, J=15.1Hz)
69		油状物	345(M+H)+	2.02(3H, s) 2.77(2H, m) 3.10(2H, m) 3.85(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81(1H, d, J=7.5Hz) 7.10-7.21(3H, m)
70		油状物	412(M+H)+	1.47-1.62(6H, broad) 2.00(3H, s) 2.70(2H, m) 3.10(2H, m) 3.38(2H, m) 3.58(2H, m) 3.86(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.78(1H, d, J=7.4Hz) 7.09(1H, m) 7.14(1H, m) 7.20(1H, m)
71		油状物	414(M+H)+	2.02(3H, s) 2.73(2H, m) 3.11(2H, m) 3.42(2H, m) 3.49(2H, m) 3.64(4H, s) 3.85(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79(1H, d, J=7.5Hz) 7.10-7.19(3H, m)
72		粉末	430(M+H)+	2.02(3H, s) 2.44(2H, m) 2.60(2H, m) 2.72(2H, m) 3.10(2H, m) 3.68(2H, m) 3.85(2H, s) 3.90(2H, m) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79(1H, d, J=7.5Hz) 7.08-7.21(3H, m)

実施例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
73		粉末	386(M+H)$^+$	1.02(6H, d, J=6.6Hz) 2.06(3H, s) 2.56(2H, m) 3.08(2H, m) 3.85(2H, s) 3.97(3H, s) 4.00(1H, m) 4.04(3H, s) 5.52(1H, broad) 6.79(1H, d, J=7.4Hz) 7.10(2H, m) 7.18(1H, d, J=7.3Hz)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
74		38mg(29%)	油状物	442(M+H)$^+$	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.93(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-5.53(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m)
75		34mg(25%)	粉末	460(M+H)$^+$	1.66(1H, m), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.53(1H, m), 2.86(2H, m), 2.96(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.46(1H, m), 5.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.22(5H,m)
76		36mg(27%)	油状物	442(M+H)$^+$	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.92(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-5.54(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m)
77		79mg(58%)	油状物	456(M+H)$^+$	1.90-2.16(4H, m), 2.08(3H, m), 2.38-2.63(2H, m), 2.93(2H, m), 3.37(1H, m), 3.56(1H, m), 3.73(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(1H, m), 7.12(4H, m)
78		61mg(23%)	粉末	531(M+H)$^+$	2.17(3H, s), 2.53(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.24(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.78(2H, m), 3.80(2H, m), 3.98(6H, s), 6.84(2H, m), 7.11(4H, m), 7.89(2H, m)
79		41mg(30%)	粉末	455(M+H)$^+$	1.43-1.60(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.34(1H, m), 2.58(2H, m), 2.67(1H, m), 2.89-2.97(3H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.59(1H, m), 5.38(1H, broad s), 5.51(1H, broad s), 7.10(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
80		59mg(38%)	粉末	517(M+H)$^+$	1.29-1.35(2H, m), 1.82(2H, m), 2.07(3H, s), 2.09(2H, m), 2.38-2.42(2H, m), 2.76(2H, m), 2.87-2.91(2H, m), 3.47(2H, s), 3.76(1H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.14(1H, d, J=8.1Hz), 7.08(4H, s), 7.24-7.33(4H, m)
81		68mg(53%)	油状物	426(M+H)$^+$	0.92(3H, t, J=6.5Hz), 0.96-1.10(2H, m), 1.55-1.66(3H, m), 2.08(3H, s), 2.52-2.59(3H, m), 2.89-2.94(3H, m), 3.74(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 7.07-7.13(4H, m)
82		120mg(78%)	油状物	511(M+H)$^+$	1.10 and 1.21(total 6H, both d, J=7.1Hz), 1.71-1.92(3H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.69(4H, m), 2.89-3.00(3H, m), 3.20-3.49(5H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.65(1H, m), 7.08-7.11(4H, m)
83		59mg(46%)	油状物	426(M+H)$^+$	1.10-1.17(3H, m), 1.24-1.37(1H, broad), 1.50-1.58(5H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.67(2.5H, m), 2.90-3.13(2.5H, m), 3.56(0.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.06(0.5H, m), 4.52(0.5H, m), 4.93(0.5H, broad), 7.08-7.13(4H, m)
84		63mg(46%)	粉末	460(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.65-2.70(2H, m), 2.89(2H, m), 3.23-3.29(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.71(1H, m), 5.51(1H, d, J=7.4Hz), 7.07(4H, s), 7.16-7.22(4H, m)
85		69mg(54%)	油状物	426(M+H)$^+$	0.85 and 0.88(total 3H, both d, J=6.6Hz), 1.03-1.14(1H, m), 1.24-1.67(3H, m), 1.78(1H, m), 2.08(3H, s), 2.17-2.23(0.5H, m), 2.55-2.60(3H, m), 2.83-2.93(2.5H, m), 3.60(0.5H, m), 3.68(0.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.44(1H, m), 7.09-7.13(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
86		20mg(15%)	油状物	440$(M+H)^+$	1.19(6H, d, J=7.0Hz), 1.42-1.63(5H, m), 1.73-1.79(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.64(2H, m), 2.91-2.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00(1H, broad), 4.77(1H, broad), 7.08-7.14(4H, m)
87		64mg(50%)	油状物	428$(M+H)^+$	1.52-1.57(1H, m), 1.74-1.88(2H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.59(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.27-3.41(2H, m), 3.51-3.57(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.18-4.21(1H, m), 5.05-5.30(1H, m), 7.09-7.14(4H, m)
88		48mg(36%)	油状物	442$(M+H)^+$	1.01-1.93(6H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.71(3H, m), 2.89-3.11(3H, m), 3.58-3.66(2H, m), 3.78-3.91(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.59-4.79(1H, m), 7.08-7.13(4H, m)
89		120mg(86%)	油状物	464$(M+H)^+$	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 5.94(2H, s), 6.65(1H, m), 6.71(1H, m), 6.87(1H, broad), 7.12(5H, m)
90		110mg(77%)	油状物	478$(M+H)^+$	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.23(4H, broad s), 6.77(2H, m), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m)
91		46mg(30%)	粉末	505$(M+H)^+$	2.07(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.11(4H, m), 3.84(6H, m), 3.98(6H, s), 6.85(4H, m), 7.12(4H, m), 7.28(1H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
92		136mg(52%)	油状物	524(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.68(2H, m), 3.02(2H, m), 3.81(3H, s), 3.97(6H, s), 7.12(4H, m), 7.41(1H, broad s), 7.46-7.60(4H, m), 7.78(4H, m)
93		59mg(43%)	粉末	462(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.57(3H, s) 2.67(2H, m) 3.01(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 7.13(4H, m) 7.21(1H, broad) 7.53(2H, m) 7.91(2H, m)
94		79mg(59%)	粉末	450(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.60(2H. m), 3.00(2H, m), 3.78(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.83(2H, m), 6.86(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.30(2H, m)
95		63mg(45%)	粉末	463(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.91(6H, s), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.67(2H ,d, J=9.0Hz), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.24(2H, d, J=8.9Hz)
96		45mg(34%)	粉末	436(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.72(2H, m), 3.02(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.82(2H, d, J=4.2Hz), 6.99(1H, d, J=7.9Hz), 7.08-7.19(6H, m), 8.58(1H, broad)
97		60mg(46%)	油状物	436(M+H)$^+$	2.12(3H, s) 2.62(2H, m) 3.00(2H, m) 3.83(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.61(1H, d, J=8.1Hz) 6.66(1H, broad) 6.78(1H, broad) 6.83(1H, d, J=8.1Hz)7.11-1.17(5H, m) 8.02(1H, broad)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
98		94mg(64%)	油状物	488(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.00(1H, broad), 7.08(1H, broad), 7.12(4H, s), 7.40(2H, s)
99		120mg(84%)	油状物	480(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.61(2H, m) 3.00(2H, m) 3.75(3H, s) 3.77(3H, s) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.22(1H, broad) 6.69(2H, broad) 6.95(1H, broad) 7.12(4H, m)
100		71mg(48%)	粉末	492(M+H)$^+$	1.38(3H, m), 2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.35(2H, m), 7.11(4H, m), 7.15(1H, broad), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(2H, d,J=8.7Hz)
101		63mg(41%)	粉末	510(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(5H, s), 3.84(6H, s), 3.98(6H, s), 6.76(2H, s), 6.98(1H, broad), 7.12(4H, m)
102		94mg(56%)	油状物	556(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(4H, s), 7.43(1H, broad), 7.59(1H, broad), 7.95(2H, s)
103		31mg(20%)	粉末	480(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.60(2H, m), 3.00(2H, m),3.81(2H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 3.98(6H,s), 6.71(1H, m), 6.78(1H, m), 6.91(1H, broad), 7.13(4H, m), 7.31(1H, broad)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
104		46mg(40%)	油状物	402(M+H)$^+$	1.06(3H, d, J=7.0Hz), 2.08(3H, s), 2.41-2.46(2H, m), 2.91(2H, m), 3.40-3.44(1H, m), 3.52-3.56(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 5.40(1H, m), 7.10(4H, s)
105		91mg(63%)	油状物	484(M+H)$^+$	1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.28-1.70(4H, m), 2.08(3H, s), 2.25(1H, m), 2.64(2H, m), 2.92(2H, m), 3.19-3.36(1H, m), 3.71(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15-4.21(3H, m), 5.37(1H, m), 7.08-7.14(4H, m)
106		93mg(70%)	油状物	441(M+H)$^+$	1.78(1H, m), 1.93(1H, m), 2.04(1H, m), 2.08(3H, s), 2.40(1H, m), 2.60(2H, m), 2.94(2H, m), 3.29(1H, m), 3.45(1H, m), 3.81(2H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 5.30(1H, broad s), 6.92(1H, broad s), 7.11(4H, m)
107		110mg(76%)	油状物	484(M+H)$^+$	1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.48(1H, m), 1.58-1.78(2H, m), 2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.25-2.43(1H, m), 2.56-2.67(2H, m), 2.78-3.01(3.5H, m), 3.28-3.34(0.5H, m), 3.66-3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.11-4.16(3H, m), 4.65(0.5H, m), 7.10(4H, m)
108		140mg(90%)	粉末	512(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.92-6.98(4H, m), 7.04-7.15(6H, m), 7.30-7.38(4H, m)
109		59mg(43%)	油状物	466(M+H)$^+$	0.98-1.76(13H, broad) 2.07(1H, broad) 2.08(3H ,s) 2.56(2H ,m) 2.92(2H ,m) 3.14(2H ,broad) 3.81(2H ,s) 3.98(3H, s) 3.99(3H ,s) 7.11(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
110		130mg(88%)	油状物	492(M+H)$^+$	1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.32-4.39(3H, m), 7.12(4H, m), 7.20(1H, m), 7.36(1H, m), 7.76-7.93(3H, m)
111		72mg(52%)	粉末	459(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 3.00(2H, m), 3.71(2H, s), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.02(1H, broad s), 7.11(4H, m), 7.25(2H, m), 7.44(2H, m)
112		130mg(94%)	粉末	462(M+H)$^+$	1.22(6H, d, J=6.9Hz), 2.07(3H, s), 2.60(2H, m), 2.86(1H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.09-7.16(6H, m), 7.32(2H, m)
113		60mg(41%)	粉末	490(M+H)$^+$	0.88(3H, t, J=6.7Hz), 1.27-1.35(4H, m), 1.56-1.61(2H, m), 2.07(3H, s), 2.53-2.62(4H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.11-7.15(6H, m), 7.31(2H, m)
114		84mg(28%)	粉末	594(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.98(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 5.75(1H, broad s), 6.95(1H, broad s), 7.11(4H, s), 7.58(2H, s)
115		42mg(30%)	粉末	446(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(3H, s), 3.98(6H, s), 6.76(1H, d, J=8.6Hz), 6.96-7.09(3H, m), 7.11(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
116		92mg(62%)	粉末	492(M+H)$^+$	0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.52(2H, m), 1.71-1.78(2H, m), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.92(2H, m), 3.98(6H, s), 6.82(2H, m), 7.12(4H, m), 7.29(2H, m)
117		85mg(58%)	粉末	488(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.65(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(5H, m), 7.54(4H, m)
118		71mg(60%)	粉末	445(M+H)$^+$	2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.10-7.15(5H, m), 7.53-7.60(4H, m)
119		88mg(33%)	油状物	536(M+H)$^+$	1.60(9H, s), 2.08(3H, s), 2.63(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.99-7.13(7H, m), 7.68(1H, m), 11.12(1H, s)
120		75mg(61%)	油状物	448(M+H)$^+$	1.40(3H, d, J=6.8Hz) 2.07(3H, s) 2.43(2H, m) 2.91(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.09(1H, m) 5.49(1H, broad) 7.07(4H, s) 7.21(2H, m) 7.24-7.33(3H, m)
121		80mg(58%)	油状物	448(M+H)$^+$	1.40(3H, d, J=7.0Hz) 2.08(3H, s) 2.43(2H, m) 2.91(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.09(1H,m) 5.48(1H, broad) 7.07(4H, s) 7.21(2H, m) 7.25-7.33(3H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
122		39mg(28%)	粉末	457$(M+H)^+$	2.07(3H, s) 2.38-2.48(8H, m) 2.90(2H, m) 3.32(2H, m) 3.67(4H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.88(1H, broad) 7.10(4H, m)
123		68mg(53%)	油状物	428$(M+H)^+$	0.90(9H, s) 1.32(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.90(2H, m) 3.21(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.19(1H, broad) 7.09(4H, s)
124		59mg(48%)	粉末	414$(M+H)^+$	0.78(6H, m) 1.27(2H, m) 1.46(2H, m) 2.07(3H, s) 2.43(2H, m) 2.92(2H, m) 3.74(1H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
125		22mg(18%)	粉末	418$(M+H)^+$	2.10(3H, s) 2.47(2H, m) 2.93(2H, m) 3.59(2H, m) 3.73(2H, m) 3.81(2H, s) 3.85(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
126		49mg(40%)	粉末	416$(M+H)^+$	0.84(2H, m) 1.38(1H, m) 1.49(1H, m) 2.08(3H, s) 2.33(1H, broad) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.52(2H, m) 3.78(1H, broad) 3.81(2H, s) 3.99(6H, s) 5.37(1H, broad) 7.10(4H, s)
127		53mg(44%)	粉末	400$(M+H)^+$	0.80(3H, m) 1.02(3H, d, J=6.6Hz) 1.36(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.91(2H, m) 3.80(2H, s) 3.87(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H, s)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
128		61mg(48%)	油状物	428(M+H)$^+$	0.86(6H, m) 1.02(3H, d, J=6.5Hz) 1.12-1.27(2H, m) 1.46(1H, m) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H ,s) 4.01(1H ,m) 4.99(1H, broad) 7.09(4H, s)
129		62mg(45%)	粉末	456(M+H)$^+$	0.87(3H, m) 1.03(3H, d, J=6.5Hz) 1.24-1.32(10H, broad) 2.07(3H ,s) 2.39(2H ,m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.93(1H, m) 3.98(3H ,s) 3.99(3H ,s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H ,s)
130		59mg(43%)	油状物	458(M+H)$^+$	1.14(3H ,d, J=6.7Hz) 1.26(3H, m) 2.07(3H, s) 2.38-2.45(4H, m) 2.89(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.13(2H, m) 4.32(1H, m) 5.98(1H, braod) 7.09(4H, s)
131		49mg(39%)	粉末	444(M+H)$^+$	0.87(3H, m) 1.22-1.37(6H, m) 2.08(3H, s) 2.33(1H, m) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.48(1H, m) 3.54(1H ,m) 3.81(2H, s) 3.86(1H, m) 3.99(6H, s) 5.37(1H, broad) 7.10(4H, s)
132		49mg(41%)	油状物	398(M+H)$^+$	1.80-1.90(4H,m) 2.08(3H, s) 2.52(2H, m) 2.93(2H, m) 3.28(2H, m) 3.45(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)
133		43mg(32%)	粉末	455(M+H)$^+$	1.39(2H, broad) 1.82(2H, broad) 2.02(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.50(2H, m) 2.91(2H, m) 3.25(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.48(1H, m) 5.87(1H, broad) 6.80(1H ,broad) 7.09(4H, s)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
134		70mg(56%)	油状物	414(M+H)$^+$	1.76-2.00(3H, broad) 2.08, 2.09(total 3H, both s) 2.53(2H, m) 2.93(2H, m) 3.15(0.4H, m) 3.34-3.62(3.6H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.46(1H, broad) 7.10(4H, m)
135		25mg(19%)	油状物	426(M+H)$^+$	1.08, 1.13, 1.29(total 6H, all d, J=6.4, 6.5, 6.3Hz) 1.48-1.66(2.5H, m) 1.80-1.88(0.7H, m) 1.99-2.06(1.3H, m) 2.08(3H, s) 2.53(2H, m) 2.94(2H, m) 3.81(2H, s) 3.82(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.05-4.23(0.5H, m) 7.11(4H, m)
136		79mg(60%)	粉末	440(M+H)$^+$	1.30(2H, m) 1.45-1.58(5H, broad) 1.82(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.18(3H, s) 2.38(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.91(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.19(1H ,broad) 7.09(4H, s)
137		72mg(55%)	油状物	440(M+H)$^+$	0.71(1H, m) 0.83, 0.88(total 6H, both d, J=6.6, 6.5Hz) 1.37-1.54(1.8H, broad) 1.75-1.98(2.2H, m) 2.09(3H, s) 2.40(0.7H, m) 2.58(2H, m) 2.90(2H, m) 3.05(0.3H, m) 3.30(0.2H, broad) 1.95(1H, broad) 2.09(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.59(0.8H, broad) 7.11(4H, m)
138		35mg(27%)	油状物	428(M+H)$^+$	1.33-1.92(4.7H, m) 2.09, 2.08(total 3H, both s) 2.61(2H ,m) 2.92(2H, m) 3.02-3.89(5.3H, m) 3.81(2H ,s) 3.98(3H ,s) 3.99(3H ,s) 7.11(4H, m)
139		27mg(21%)	油状物	427(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.28(5H, s) 2.34(2H, m) 2.58(2H, m) 2.91(2H, m) 3.40(2H, m) 3.63(2H, broad) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H ,s) 7.11(4H, s)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
140		140mg(95%)	油状物	491$(M+H)^+$	1.86(3H, s), 2.07(3H, s), 2.65(2H, m), 3.01(2H, m), 3.23(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(6H, m), 7.36(1H, broad s), 7.49(2H, m)
141		114mg(76%)	油状物	501$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.40(2H, m), 2.46(2H, m), 2.57(4H, m), 2.91(2H, m), 3.42(2H, m), 3.60-3.71(8H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)
142		44mg(33%)	油状物	441$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.93(2H, m), 3.15-3.65(8H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m), 8.06(1H, s)
143		80mg(59%)	油状物	455$(M+H)^+$	2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.61(2H, m), 2.93(2H, m), 3.29-3.65(8H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.11(4H, m)
144		57mg(42%)	油状物	455$(M+H)^+$	1.25-1.92(4H, m), 2.09(3.8H, m), 2.38(0.7H, m), 2.53-2.72(2.5H, m), 2.90(2H, m), 3.30-3.42(1.4H, m), 3.66-3.71(0.7H, m), 3.81(3H, m), 3.97, 3.98, 3.99, 4.00(total 6H, all s), 4.51(0.2H, broad s), 5.30(1H, broad s), 5.80(0.2H, broad s), 6.47(0.6H, broad s), 7.10(4H, m)
145		102mg(74%)	油状物	460$(M+H)^+$	1.85(2H, m), 2.07(3H, s), 2.57(2H, broad), 2.77(2H, m), 2.93(2H, m), 3.73(2H, m), 3.79(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.98-7.16(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
146		110mg(76%)	油状物	484(M+H)$^+$	1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.55-1.64(2H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.49(1H, m), 2.58(2H, m), 2.80(1H, m), 2.91(2H, m), 3.03(1H, m), 3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 4.42(1H, m), 7.11(4H, m)
147		91mg(63%)	油状物	485(M+H)$^+$	1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.92(2H, m), 3.36(2H, m), 3.44(2H, m), 3.60(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.11(4H, m)
148		90mg(62%)	油状物	489(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.06(2H, m), 3.12(2H, m), 3.54(2H, m), 3.80(4H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.91(3H, m), 7.11(4H, m), 7.28(2H, m)
149		107mg(71%)	油状物	502(M+H)$^+$	0.98-1.17(2H, m), 1.64-1.73(3H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.58(5H, m), 2.86-2.92(3H, m), 3.76(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.61(1H, m), 7.08-7.30(9H, m)
150		76mg(52%)	油状物	490(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.50(6H, m), 3.75(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.65(2H, m), 7.11(4H, m), 7.50(1H, m), 8.18(1H, m)
151		74mg(48%)	粉末	486(M+H-H2O)$^+$	1.70-1.79(4H, m), 2.00(1H, m), 2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.09(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.66(1H, m), 3.79(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 7.12(4H, m), 7.28-7.45(5H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
152		107mg(70%)	油状物	503$(M+H)^+$	2.08(3H, s) 2.32-2.41(4H, m) 2.57(2H, m) 2.91(2H, m) 3.38(2H, m) 3.49(2H, s) 3.62(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H ,s) 7.10(4H, s) 7.26-7.34(5H, m)
153		118mg(80%)	油状物	491$(M+H)^+$	2.07(3H, s) 2.64(2H, m) 2.95(2H, m) 3.44(2H, m) 3.71(4H, m) 3.79(4H, m) 3.98(6H, s) 6.54(1H, m)7.12(4H, m) 8.32(2H, d, J=4.6Hz)
154		140mg(86%)	油状物	520$(M+H-H_2O)^+$	1.68-1.79(4H, m), 1.94(1H, m), 2.07(3H, s), 2.62(2H, m), 2.94(2H, m), 3.07(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.65(1H, m), 3.79(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 7.11(4H, m), 7.35(4H, m)
155		81mg(63%)	油状物	428$(M+H)^+$	1.27(1H, m) 1.41(1H, m) 1.75(1H, broad) 1.85(1H ,broad) 2.09(3H, s) 2.59(2H, m) 2.92(2H, m) 3.12(2H, m) 3.63(1H, broad) 3.81(2H, s) 3.86(1H, m) 3.99(6H, s) 4.12(1H, broad) 7.11(4H, m)
156		77mg(58%)	油状物	442$(M+H)^+$	1.12(3H, d, J=6.3Hz) 1.18(3H, d, J=6.2Hz) 2.09(3H, s) 2.28(1H, m) 2.57(2H, m) 2.68(1H, m) 2.92(2H, m) 3.31(1H, broad) 3.43-3.52(2H, broad) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.45(1H, d, J=13.2Hz)7.11(4H, s)
157		62mg(47%)	油状物	442$(M+H)^+$	1.18-1.79(5.4H, broad) 2.08, 2.09(total 3H, both s) 2.33(0.5H, broad) 2.61(2H, m) 2.80(0.8H, m) 2.92(2H, m) 3.26-3.53(3.9H, broad) 3.76(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.32(0.4, broad) 7.11(4H, m)

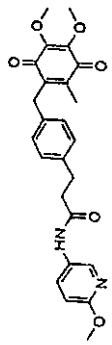
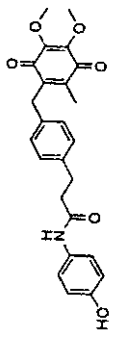
実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
158		59mg(50%)	油状物	396(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.53(2H, m) 2.96(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.13(2H, broad) 4.23(2H, broad) 5.75(1H, m) 5.86(1H, m) 7.12(4H, m)
159		60mg(49%)	油状物	410(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.11(2H, broad) 2.59(2H, m) 2.93(2H, m) 3.44(1H, m) 3.63(1H, m) 3.80(2H, s) 3.84(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H ,s) 4.05(1H ,m) 5.63(1H, broad) 5.83(1H, broad) 7.11(4H, m)
160		24mg(18%)	油状物	456(M+H)$^+$	1.33(1H, m) 1.54-1.70(6H, m) 1.89(1H, m) 2.08(3H, s) 2.63(2H, m) 2.83-2.94(3H, m) 3.20(1H, m) 3.55-3.65(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.85(1H, broad) 7.11(4H, m)
161		74mg(54%)	油状物	456(M+H)$^+$	0.91-1.35(3H, broad) 1.51(2H, m) 1.60-1.73(3H, m) 2.08(3H, s) 2.54(3H, m) 2.91(3H, m) 3.69(2H, m) 3.74(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.61(1H, broad) 7.10(4H, m)
162		40mg(29%)	油状物	457(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.38(2H, m) 2.45(2H, m) 2.52-2.60(4H, m) 2.92(2H, m) 3.40(2H, m) 3.63(4H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.10(4H, m)
163		80mg(51%)	油状物	519(M+H)$^+$	2.10(3H, s) 2.63(2H, m) 2.93-3.01(6H, m) 3.58(2H, m) 3.80(4H, s) 3.87(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.87-6.93(3H, m) 7.03(1H, m) 7.12(4H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
164		88mg(58%)	油状物	507(M+H)$^+$	2.07(3H, s) 2.63(2H, m) 2.95(4H, m) 3.03(2H, m) 3.53(2H, m) 3.77(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H,s) 3.99(3H,s) 6.86(2H,m) 6.98(2H,m) 7.11(4H,m)
165		112mg(76%)	油状物	495(M+H)$^+$	1.38-1.88(10H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.60(8H, m), 2.90(3H, m), 3.80(2H, s), 3.84(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.70(1H, m), 7.11(4H, m)
166		64mg(50%)	油状物	428(M+H)$^+$	1.55(1H, m) 1.78(1H ,m)1.86(1H, m) 2.00(1H ,m) 2.08(3H, s) 2.57(2H ,m) 2.94(2H ,m) 3.35(2H, m) 3.54(1H ,m) 3.65(1H ,m) 3.81(2H ,s) 3.98(3H ,s) 3.99(3H ,s) 4.21(1H, m) 5.06(1H, m) 7.11(4H ,m)
167		98mg(63%)	油状物	520(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.66(2H, m) 2.73(2H, m) 2.93(2H, m) 3.58(1.2H, m) 3.78-3.86(9.2H ,m) 3.98(3H ,s) 3.99(3H ,s) 4.46(0.8H, s) 4.66(1.2H, s) 6.49, 6.60, 6.63(totaal 2H, all s) 7.10(4H ,m)
168		83mg(52%)	油状物	530(M+H)$^+$	1.67(1H,m) 1.91(3H, s) 2.06(3H, s) 2.08(1H, m) 2.36(2H, m) 2.57(2H,m) 2.89(2H, m) 3.08(1H, m) 3.33(1H,m) 3.54(1H, m) 3.75(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.23(1H,m) 7.09(4H,m) 7.24-7.31(3H,m) 7.38(2H,m)
169		95mg(69%)	油状物	460(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.67(2H ,m) 2.82(2H, m) 2.95(2H,m) 3.59(1.2H, m) 3.81(2.8H, m) 3.98(3H ,s) 3.99(3H ,s) 4.53(0.8H,s) 4.73(1.2H, s) 7.01-7.20(8H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
170		98mg(77%)	油状物	426(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.26(2H, m) 2.42(2H, m) 2.68(2H, m) 2.94(2H, m) 3.64(2H, m) 3.80(2H, s) 3.87(2H, m) 3.99(6H, s) 7.12(4H, m)
171		80mg(67%)	粉末	400(M+H)$^+$	0.82(6H, d, J=6.6Hz) 1.67(1H, m) 2.07(3H, s) 2.44(2H, m) 2.91(2H, m) 3.03(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.31(1H, braod) 7.09(4H, s)
172		107mg(89%)	粉末	400(M+H)$^+$	1.27(9H, s) 2.07(3H, s) 2.33(2H, m) 2.88(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.07(1H, broad) 7.09(4H, s)
173		86mg(69%)	粉末	414(M+H)$^+$	0.88(6H, d, J=6.6Hz) 1.31(2H, m) 1.52(1H, m) 2.07(3H, s) 2.41(2H, m) 2.91(2H, m) 3.22(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.24(1H, broad) 7.09(4H, s)
174		79mg(60%)	粉末	428(M+H)$^+$	0.88(3H, m) 1.27(6H, broad) 1.42(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.41(2H, m) 2.91(2H, m) 3.20(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.29(1H, broad) 7.09(4H, s)
175		65mg(50%)	粉末	426(M+H)$^+$	0.99(2H, broad) 1.12(1H, broad) 1.32(2H, broad) 1.61(3H, broad) 1.81(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.72(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.11(1H, broad) 7.09(4H, s)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
176		67mg(54%)	粉末	412(M+H)$^+$	1.23(2H, m) 1.56(4H, m) 1.91(2H, m) 2.07(3H, s) 2.38(2H, m) 2.90(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.15(1H, m) 5.18(1H, broad) 7.09(4H, s)
177		61mg(53%)	粉末	384(M+H)$^+$	0.37(2H, m) 0.72(2H, m) 2.08(3H, s) 2.37(2H, m) 2.64(1H, m) 2.89(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, broad) 7.08(4H, s)
178		66mg(55%)	粉末	398(M+H)$^+$	0.13(2H, m) 0.45(2H, m) 0.86(1H, m) 2.08(3H, s) 2.44(2H, m) 2.92(2H, m) 3.06(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, broad) 7.10(4H, s)
179		65mg(52%)	粉末	420(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.62(2H, m) 3.01(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.96(1H, broad) 7.12(5H, m) 7.30(2H, m) 7.42(2H, d, J=8.0Hz)
180		73mg(56%)	油状物	435(M+H)$^+$	2.07(3H, s) 2.55(2H, m) 2.96(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.54(2H, d, J=4.9Hz) 6.65(1H, broad) 7.10(4H, m) 7.20(2H, m) 7.65(1H, m) 8.51(1H, m)
181		45mg(35%)	油状物	435(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.49(2H, m) 2.94(2H, m) 3.81(2H, s) 3.99(6H, s) 4.41(2H, d, J=5.9Hz) 5.67(1H, broad) 7.08(4H, s) 7.24(1H,m) 7.50(1H, d, J=7.6Hz) 8.44(1H, s) 8.51(1H, d, J=4.7Hz)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
182		67mg(51%)	粉末	435(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.54(2H, m) 2.96(2H, m) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 4.41(2H, d, J=6.1Hz) 5.75(1H, broad) 7.04(2H ,d, J=5.5Hz) 7.10(4H, s) 8.51(2H, d, J=5.9Hz)
183		83mg(65%)	油状物	426(M+H)$^+$	1.51(4H, broad) 1.66(4H, broad) 2.08(3H, s) 2.57(2H, m) 2.93(2H, m) 3.36(2H, m) 3.52(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)
184		16mg(56%)	粉末		(DMSO-d6) 1.96(3H, s), 2.58(2H, m), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.78(1H, m), 6.99(1H, s), 7.07(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 9.77(1H, s)
185		116mg(87%)	油状物	450(M+H)$^+$	2.07(3H, s)2.67(2H, m)3.01(2H, m) 3.81(2H, s) 3.84(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.85(1H, d, J=8.0Hz) 6.96(1H, m) 7.02(1H, m) 7.10(2H, d, J=8.1Hz) 7.15(2H, d, J=8.0Hz) 7.69(1H, broad) 8.37(1H, d, J=7.8Hz)
186		112mg(83%)	油状物	450(M+H)$^+$	2.07(3H, s) 2.61(2H ,m) 3.00(2H, m) 3.79(3H, s) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.65(1H, broad) 6.85(1H, broad) 6.96(1H, broad) 7.10-7.20(5H, m) 7.25(1H, broad)
187		108mg(76%)	油状物	480(M+H)$^+$	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 3.83(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.45(2H, m), 7.13(4H, m), 7.47(1H, broad s), 8.23(1H, m)

実施例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR($CDCl_3$, δ)
188		103mg(77%)	粉末	451(M+H)$^+$	2.08(3H, s) 2.62(2H, m) 3.00(2H, m) 3.81(2H, s) 3.90(3H, s) 3.98(6H, s) 6.71(1H, d, J=8.9Hz) 6.87(1H, broad) 7.13(4H, m) 7.81(1H, m) 8.02(1H, m)
189		84mg(64%)	粉末	436(M+H)$^+$	(DMSO-d6) 1.96(3H, s), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.66(2H, m), 7.07(1H, s), 7.07(2H, m), 7.13(2H, m), 9.13(1H, s), 9.61(1H, s)

実験例１．ゲルシフト法

ゲルシフト法によって、ｈｉＮＯＳ遺伝子の５′－フランキング領域〔転写開始点の上流１３１塩基～９７塩基（－１３１番～－９７番）；配列番号：１〕に存在するＮＦ－κＢ結合配列〔転写開始点の上流１１５塩基～１０６塩基（－１１５番～－１０６番）、配列番号：１における１７番（Ｇ）～２６番（Ｃ）〕に結合する蛋白質を、サイトカイン刺激によって認めることができる。

ゲルシフト法は、本配列（配列番号：１）をディゴキシゲニン（ＤＩＧ）化し、ＡＴＣＣ（ＣＣＬ１８５）から入手したＡ５４９細胞から抽出した核画分とインキュベートし、７

．５％ポリアクリルアミドゲルを用いて４℃で電気泳動することによって行なった。また、細胞の核画分は細胞を無刺激ならびにＩＬ－１β（１ng／ml）およびＣＭ（ヒトＩＬ－１β（１ng／ml）＋ヒトＩＦＮ－γ（１０００Ｕ／ml）＋ヒトＴＮＦ－α（５００ng／ml））で４時間刺激した細胞をシュライバーらの方法（Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmberg, A. and Karin, M.（1995）Science 270, 286-290）で抽出した。電気泳動の終わったゲル中のＤＮＡを電気転写法を用いてナイロン膜に移し替え、化学発光するＤＩＧ認識抗体でＤＩＧ化されたＤＮＡを検出する。

図１は、その結果を示したものであるが、本配列には非刺激時のＡ５４９核画分にも非特異的に結合する蛋白質（Ａ）が認められることがわかった。しかし、ＩＬ－１βやＣＭ刺激によって強い別の結合蛋白質（Ｂ）が結合するようになることがわかった。これらのことから、本細胞は、サイトカイン刺激によってＮＦ－κＢが活性化されることが示された。

この実験条件において、実施例４で得られた本発明にかかわる化合物（２０micro g／ml）を添加しておくと、ＣＭの刺激によるＡ５４９細胞のＮＦ－κＢの活性化が抑制されていることが明らかとなった（図２）。

実験例２．ＮＦ－κＢ結合配列によって制御されているルシフェラーゼプラスミド（ｐＮＦκＢ－Ｌｕｃ、ストラタジーン社、米国）を安定導入したヒト肺癌由来株細胞Ａ５４９（Ａ５４９／ＮＦ－κＢＬｕｃ）に対する反応

Ａ５４９細胞にリポフェクトアミン（ライフテックオリエンタル社、東京）を用いて、常法に従いｐＮＦκＢ－ＬｕｃとｐＳＶ２ｎｅｏ（クローンテック社、米国）を同時にトランスフェクションし、Ｇ４１８硫酸塩（１mg／ml、ライフテックオリエンタル社）を培地に添加することでｐＮＦκＢ－Ｌｕｃが安定導入された細胞Ａ５４９／ＮＦ－κＢＬｕｃを選択した。

Ａ５４９／ＮＦ－κＢＬｕｃをＩＬ－１β（１ng/ml）もしくはＴＮＦ－α（500ng/ml）で４時間刺激した場合において、実施例４で得られた化合物は、ＮＦ－κＢの活性化で制御されているルシフェラーゼの活性を抑制することが確認でき明らかになった（図３）。ルシフェラーゼ活性はルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ社、米国）を用いて測定した。また、ＩＣ５０値を実施例７及び９の化合物とともに表１に示した。

表１

被検化合物	IC50（μM）		被検化合物	IC50（μM）
	IL-1刺激	TNF刺激		IL-1刺激
実施例３	29		実施例６５	12
実施例４	10	10	実施例６６	3
実施例７	4	10	実施例７０	44
実施例９	3	4	実施例７１	56
実施例２３	42		実施例７２	42
実施例２７	15		実施例７３	34
実施例２８	14		実施例７６	14
実施例２９	13		実施例７９	13
実施例３０	14		実施例８１	5
実施例３２	24		実施例８３	1
実施例３３	28		実施例８５	5
実施例３４	29		実施例９４	1
実施例３５	8		実施例９６	17
実施例３７	49		実施例１０３	10
実施例３９	39		実施例１０４	12
実施例４２	22		実施例１０５	16
実施例４３	21		実施例１０６	7
実施例４４	39		実施例１１１	14
実施例４５	17		実施例１１３	16
実施例４６	17		実施例１２０	2
実施例４７	21		実施例１２１	7
実施例４８	18		実施例１２８	19
実施例４９	28		実施例１３６	18
実施例５０	16		実施例１３７	7
実施例５１	18		実施例１４７	47
実施例５３	8		実施例１４８	25
実施例５４	5		実施例１５１	20
実施例５５	7		実施例１５４	28
実施例５６	5		実施例１６３	19
実施例５８	13		実施例１６７	15
実施例５９	12		実施例１６８	9
実施例６０	18		実施例１６９	43
実施例６１	24		実施例１７３	36
実施例６３	2		実施例１７５	19
実施例６４	5		実施例１８９	28

実験例３．リポ多糖（ＬＰＳ）刺激によるＮＯおよびＴＮＦ－α産生への影響

種々の細胞をLPSで刺激すると、ＮＦ－κＢの活性化によって、NDSやＴＮＦ－αなどに代表されるタンパク質が発現誘導され、その細胞は、ＮＯやＴＮＦ－αを産生するようになる。

ＮＯを産生していることを間接的に知る方法として、ジアゾ化反応を利用したグリース法が知られている。グリース法は、ナフチルエチレンジアミンとスルファニル酸を混合したグリース試薬と培養液中のNO_2イオンを反応させてその発色を５４０nmの吸収で測定する。この方法によって、２４時間後の細胞培養液中に蓄積されたＮＯ量を測定した結果、ＬＰＳ（10 micro g/ml）で刺激をしたマウスマクロファージ由来ＲＡＷ２６４．７細胞（ＡＴＣＣ、ＴＩＢ－７１）から遊離されてくるＮＯの産生を実施例４で得られた化合物が抑制することが明らかとなった（図４Ａ）。

さらに、バイオトラック・マウスＴＮＦ－α ELISAキット（アマシャムライフサイエンス社、英国）で測定した結果、実施例４で得られた化合物は、ＬＰＳ（10 micro g/ml）で４時間刺激をしたＲＡＷ２６４．７細胞から遊離されてくるＴＮＦ－αの産生をも抑制す

ることが明かとなった（図４Ｂ）。
また、実施例で示される化合物の阻害活性をIC50値として表２に示した。

表２

被検化合物	IC50（μM）	
	NO 産生	TNF-α 産生
実施例４	21	21
実施例７	15	22
実施例９	10	16
実施例３５	19	19
実施例５３	19	19
実施例８１	13	13
実施例８３	6	9
実施例８５	21	26
実施例９４	9	11
実施例１０３	31	31
実施例１０６	17	25
実施例１２０	7	11
実施例１２１	13	17
実施例１３７	20	20
実施例１６８	17	17

さらにこれらの抑制のメカニズムは、ＲＡＷ２６４．７細胞から抽出したｍＲＮＡを逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）法で検出したところｉＮＯＳおよびＴＮＦ－αの遺伝子発現レベルでの抑制であることが確認された（図５）。

実験例４．ラットカラゲニン足蹠浮腫に対する抑制効果

実験方法

実験には、体重が９０～１２０gのWistar系雄性ラット（５週齢）を用いた。１週間の馴化飼育をし、以下の１群８匹の群分けを行った。
被験物質群１：化合物１（実施例４）30mg/kg
被験物質群２：化合物２（実施例７）50mg/kg
対照群：5%ジメチルスルホオキシド
被験物質を１回腹腔内投与し、その２時間後動物の右後肢足蹠に起炎剤0.1mlを１回皮内投与して足蹠浮腫を誘発する。被験物質の投与容量は、10ml/kgとし、実験当日の体重値を基に算出する。対照群には、5%ジメチルスルホオキシドを同容量投与する。起炎剤としては、カラゲニン（CARRAGEENAN Lambda、シグマケミカル社）を日局生理食塩水に懸濁し、1%カラゲニン懸濁液として使用した。足容量は、被験物質投与前、起炎剤投与後１，２，３及び４時間後に右後肢足容量をボリュームメータ（TK-101、ユニコム製）で測定した。また、以下の方法によって浮腫率および浮腫抑制率を算出した。本発明の化合物の浮腫に対する抑制効果が示された（図６及び図７）。
浮腫率（%）＝（起炎剤投与後の足容積－被験物質投与前の足容積）／被験物質投与前の足容積x100
浮腫抑制率（%）＝（対照群の平均浮腫率－被験物質群の平均浮腫率）／対照群の平均浮腫率x100

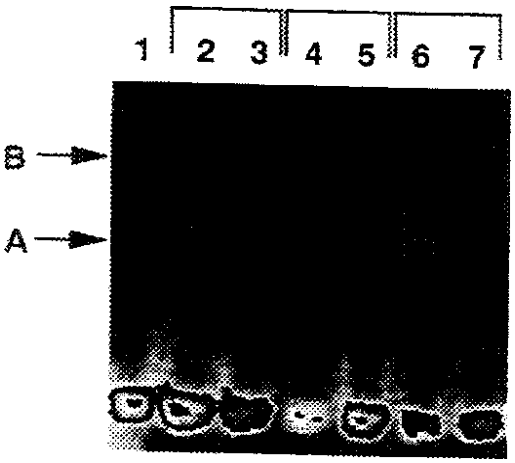
産業上の利用可能性

本発明にかかる化合物は、ＮＦ－κＢの活性化を阻害することができるため、ＮＦ－κＢの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬として有効である。本発明のＮＦ－κＢ阻害剤は、具体的には、例えば、ＮＯやＴＮＦ－αの過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトＴ細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、虚血性心疾患、

アルツハイマー病などに対する治療及び予防薬として有用である。

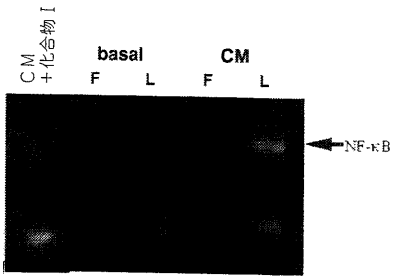
【図１】

Fig.1



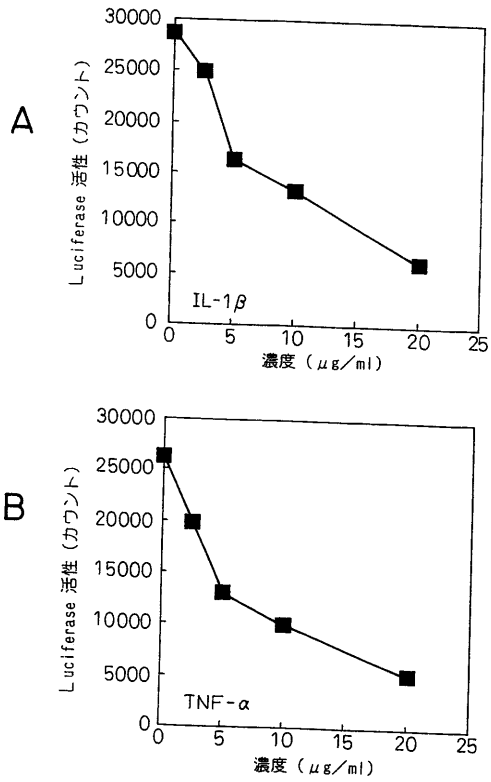
【図２】

Fig.2



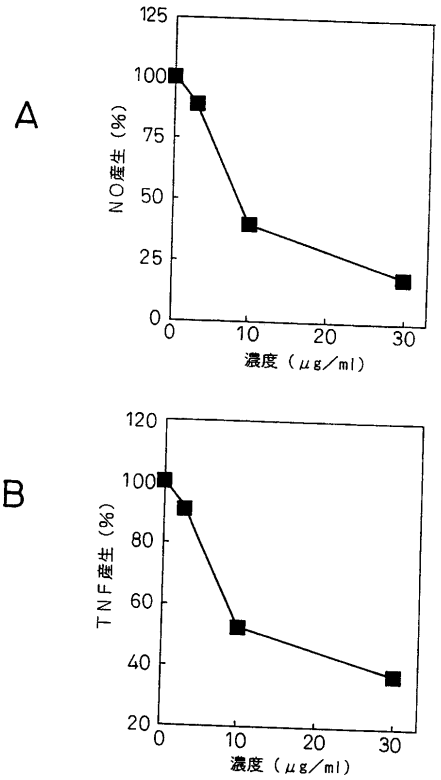
【図３】

Fig.3



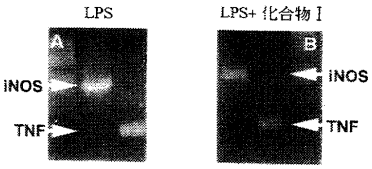
【図４】

Fig.4



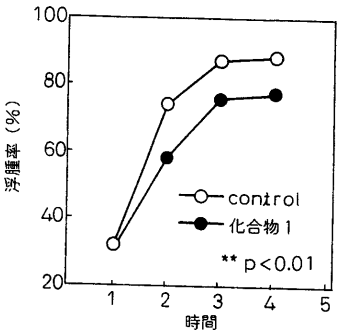
【図５】

Fig.5



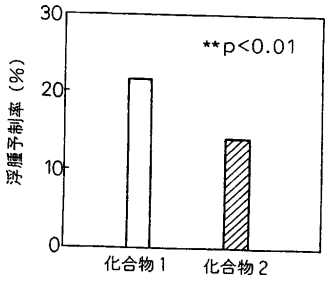
【図６】

Fig.6



【図７】

Fig.7



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K	31/445	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K	31/495	
A61K 31/36	*(2006.01)*	A61K	31/36	
A61K 31/335	*(2006.01)*	A61K	31/335	
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/55	
A61K 31/435	*(2006.01)*	A61K	31/435	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K 31/44	*(2006.01)*	A61K	31/44	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
C07C 66/00	*(2006.01)*	C07C	66/00	
C07C 235/78	*(2006.01)*	C07C	235/78	
C07D 207/04	*(2006.01)*	C07D	207/04	
C07D 211/16	*(2006.01)*	C07D	211/16	
C07D 211/22	*(2006.01)*	C07D	211/22	
C07D 211/32	*(2006.01)*	C07D	211/32	
C07D 211/42	*(2006.01)*	C07D	211/42	
C07D 211/46	*(2006.01)*	C07D	211/46	
C07D 211/52	*(2006.01)*	C07D	211/52	
C07D 211/58	*(2006.01)*	C07D	211/58	
C07D 211/60	*(2006.01)*	C07D	211/60	
C07D 211/62	*(2006.01)*	C07D	211/62	
C07D 211/70	*(2006.01)*	C07D	211/70	
C07D 211/74	*(2006.01)*	C07D	211/74	
C07D 213/40	*(2006.01)*	C07D	213/40	
C07D 213/75	*(2006.01)*	C07D	213/75	
C07D 215/08	*(2006.01)*	C07D	215/08	
C07D 217/06	*(2006.01)*	C07D	217/06	
C07D 223/10	*(2006.01)*	C07D	223/10	
C07D 265/30	*(2006.01)*	C07D	265/30	
C07D 295/18	*(2006.01)*	C07D	295/18	A
C07D 317/66	*(2006.01)*	C07D	317/66	
C07D 319/18	*(2006.01)*	C07D	319/18	

(72)発明者　鈴木　賢治
大阪府大阪市鶴見区今津中２－５－２－３０５
(72)発明者　齊藤　雅之
大阪府茨木市稲葉町１８－７－３０１

審査官　三輪　繁

(56)参考文献　特開平０４－２２６９３７（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－２８６９４９（ＪＰ，Ａ）
Kenji Suzuki et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, １９９７年, Vol. 45, No. 4, p. 668-674
Kenji Suzuki et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, １９９６年, Vol. 44, No. 1, p

. 139-144

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

A61K 31/122
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/335
A61K 31/36
A61K 31/40
A61K 31/435
A61K 31/44
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/496
A61K 31/5375
A61K 31/54
A61K 31/55
A61P 29/00
A61P 43/00
C07C 66/00
C07C235/78
C07D207/04
C07D211/16
C07D211/22
C07D211/32
C07D211/42
C07D211/46
C07D211/52
C07D211/58
C07D211/60
C07D211/62
C07D211/70
C07D211/74
C07D213/40
C07D213/75
C07D215/08
C07D217/06
C07D223/10
C07D265/30
C07D295/18
C07D317/66
C07D319/18
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)