

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3614865号
(P3614865)

(45) 発行日 平成17年1月26日(2005. 1. 26)

(24) 登録日 平成16年11月12日(2004. 11. 12)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 233/70

C O 7 D 233/70

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

請求項の数 10 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-500471
(86) (22) 出願日 平成10年5月26日(1998. 5. 26)
(86) 国際出願番号 PCT/JP1998/002300
(87) 国際公開番号 W01998/054153
(87) 国際公開日 平成10年12月3日(1998. 12. 3)
審査請求日 平成15年10月30日(2003. 10. 30)
(31) 優先権主張番号 特願平9-149892
(32) 優先日 平成9年5月26日(1997. 5. 26)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者
興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(74) 代理人
弁理士 佐伯 憲生
(72) 発明者 渋谷 公幸
埼玉県所沢市大字上新井729番地の1
ライオンズビルズ西所沢403号
(72) 発明者 川峯 勝巳
東京都東村山市野口町2-17-43 興
和東村山寮
(72) 発明者 佐藤 幸広
東京都東村山市野口町2-17-43 興
和東村山寮

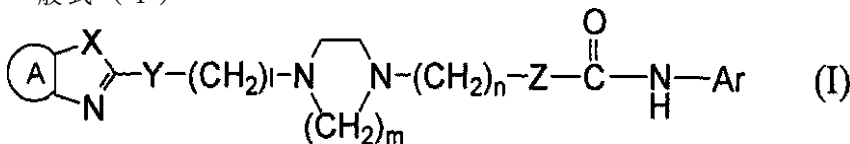
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な環状ジアミン化合物及びこれを含有する医薬

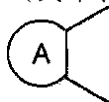
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、又はナフタレンの2価残基を示し、

Arは、置換基を有してもよいアリール基を示し、

Xは、-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、-NR₁-、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は-NR₂-を示し、

R₁は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、

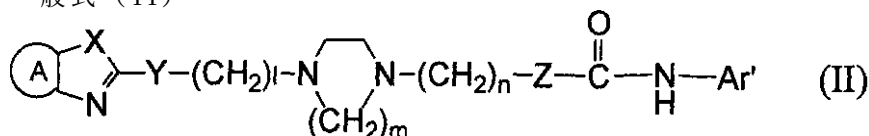
R₂は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

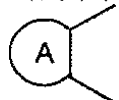
mは、2又は3の整数を示し、
nは、0ないし3の整数を示す。）
で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

【請求項2】

一般式 (II)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、又はナフタレンの2価残基を示し、

Xは、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R₁は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、

R₂は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

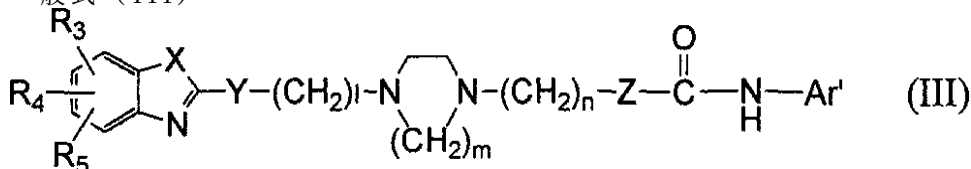
mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

【請求項3】

一般式 (III)



(式中、Xは、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合または $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R₁は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、

R₂は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール

10

20

30

40

50

基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_3 、 R_4 及び R_5 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、 R_3 、 R_4 、 R_5 のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

l は、0ないし15の整数を示し、

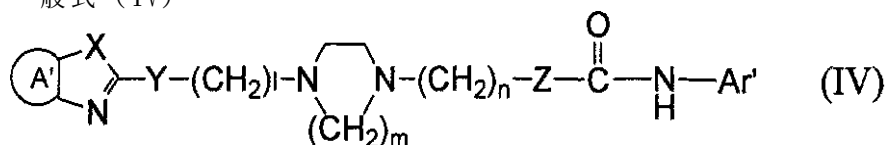
m は、2又は3の整数を示し、

n は、0ないし3の整数を示す。）

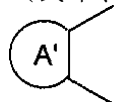
で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

【請求項4】

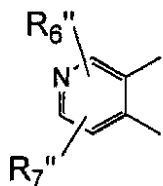
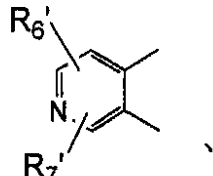
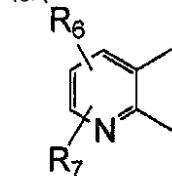
一般式 (IV)



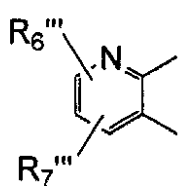
(式中、



は、



、又は、



を示し、

X は、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y は、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Z は、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar' は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R_1 は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、

R_2 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_6 、 R_7 、 R_6' 、 R_7' 、 R_6'' 、 R_7'' 、 R_6''' 及び R_7''' は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸

10

20

30

40

50

基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

l は、0 ないし 15 の整数を示し、

m は、2 又は 3 の整数を示し、

n は、0 ないし 3 の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

【請求項 5】

請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

10

【請求項 6】

請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物の 1 種又は 2 種以上の有効量、及び、製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 7】

ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤である請求の範囲第 5 又は 6 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、大動脈瘤の予防、治療剤である請求の範囲第 5、6 又は 7 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

20

ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を製造するために請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物の使用。

【請求項 10】

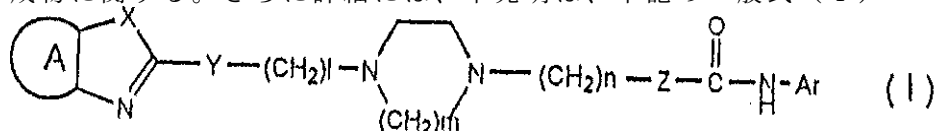
ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤が、高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、大動脈瘤の予防、治療剤である請求の範囲第 9 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

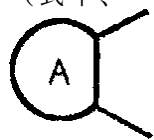
技術分野

本発明は、新規な環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物及びこれを含有する医薬組成物に関する。さらに詳細には、本発明は、下記的一般式 (I)

30

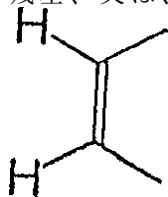


(式中、



40

は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの 2 価残基、又は、基



を示し、

Ar は、置換基を有してもよいアリール基を示し、

X は、-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示し、

50

Yは、 $-NR_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-NR_2-$ を示し、

R_1 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_2 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物及びこれらの化合物からなる医薬組成物に関する。 10

背景技術

近年、生活水準の向上に基づく高カロリー、高コレステロールを含む欧米型食生活への変化ならびに人口の高齢化に伴い、高脂血症およびこれに起因する動脈硬化性疾患が急増してきており、これが一つの社会問題を呈している。これまでの高脂血症および動脈硬化症の薬物療法は主として原因となる血中の脂質を低下させることに重点が置かれており、動脈硬化病巣そのものを標的として治療するものではなかった。

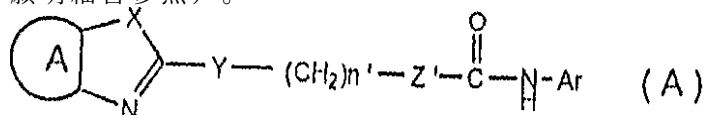
アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。小腸上皮細胞において遊離コレステロールのエステル化を行うACAT酵素を阻害することは腸管からのコレステロールの吸収を阻害し、また、肝臓においてはACAT阻害に基づくコレステロールエステルの生成阻害が肝臓から血中への超低比重リポ蛋白質 (VLDL) の分泌を抑制し、これらの結果により血中コレステロールの低下作用へとつながると考えられる。これまでのACAT阻害剤の多くはこれら小腸、肝臓のACAT酵素に作用させ、抗高脂血症剤として血中コレステロールの低下作用を期待するものであった。 20

例えば、米国特許第4,716,175号明細書には、2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドデカンアミドが、ヨーロッパ特許第372,445号公報には、N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[5-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)ペンチル]-N-ヘプチルウレアなどがACAT阻害剤として記載されている。しかしながら、これまでの多くのACAT阻害剤は抗高脂血症剤として血中コレステロールの低下作用に重点を置き、その作用発現のための大量投与から臨床試験の段階で腸管出血、腸管障害、下痢や肝障害などの副作用が多発し、臨床開発を困難にしている。 30

そもそも動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積という特徴的な病変であるが、最近の研究によると動脈硬化病巣の形成に中心的な役割を果たしているマクロファージの泡沫化を抑えることが動脈硬化病巣そのものの退縮が期待できるとされている。粥状動脈硬化症の病巣にマクロファージ由来の泡沫細胞 (コレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に貯蔵している) が観察され、このマクロファージの泡沫化が病変の進展に深く関わっているとされている。また、動脈硬化病変部位の血管壁のACAT活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている (ギリーズ、P.J.等、Ex p.Mole.Pathol.,44,329-339 (1986))。 40

ACAT阻害剤によるコレステロールのエステル化の阻害は細胞内に遊離コレステロールを産みだし、これが高比重リポ蛋白質 (HDL) により取り去られ肝臓に運ばれて (HDLによる逆転送) 代謝されるので病変部位でのコレステロールエステルの蓄積が抑制されることが期待される。この結果、直接的な抗動脈硬化作用が得られると考えられる。ACATには小腸に存在するタイプと血管壁に存在するタイプの二つのサブタイプが存在することが報告されている (キヌーネン、P.M.等、Biochemistry 27,7344-7350 (1988)) が、これまでのACAT阻害剤の研究の多くは小腸、肝臓に存在するタイプの酵素を用いて行われていた (トモダH.等、J.Antibiotics 47,148-153 (1994))。本発明者らは血管壁に存在するタイプのACAT酵素を選択的に阻害する薬剤がより副作用の少ない動脈硬化治療剤に成りうると考 50

え、そのような阻害剤の合成、探索を行い、下記式 (A) で表される化合物が、ACAT酵素を選択的に阻害することを見出し特許出願した (特願平 9-88660号及び同 9-90146号出願明細書参照)。



[式中の A、Ar、X 及び Y は前記の本発明の式 (I) 中の定義と同じ意味を有し、Z' は Z 又は式 $\text{---CR}_4'\text{R}_5'\text{---Z---}$ を示し (Z は前記の本発明の式 (I) 中の定義と同じ意味を有し、 R_4' 及び R_5' は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す)、 n' は 0 ないし 15 の整数を示す。]

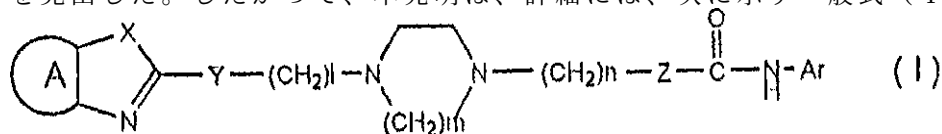
10

しかしながら、これらの化合物は脂溶性が高いため、経口吸収が良好でないこと、及び血漿中の持続時間が短いという欠点を有していた。

従って、経口吸収が改善され、血漿中に高い薬物濃度が長時間維持される化合物の開発が望まれていた。

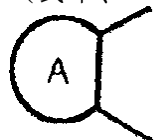
発明の開示

本発明者らは、この目的を達成するため研究を続けた結果、分子中に環状ジアミン構造を導入したアゾール系化合物が水に対する溶解性に富み、優れた生物学的活性を有することを見出した。したがって、本発明は、詳細には、次に示す一般式 (I)、

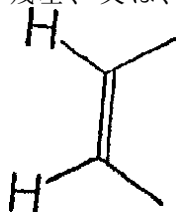


20

(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの 2 価残基、又は、基



30

を示し、

Ar は、置換基を有してもよいアリール基を示し、

X は、 ---NH--- 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y は、 $\text{---NR}_1\text{---}$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキッド又はスルホンを示し、

Z は、単結合又は $\text{---NR}_2\text{---}$ を示し、

40

R_1 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_2 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アリール基又は置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

l は、0 ないし 15 の整数を示し、

m は、2 又は 3 の整数を示し、

n は、0 ないし 3 の整数を示す。)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が優れた ACAT 阻害作用を有すると共に優れた溶解特性を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明者等は、これらの分子中の環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物が臓器選択

50

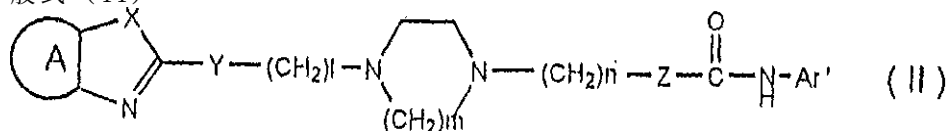
的なACAT阻害作用及び細胞内コレステロール輸送阻害作用を有するとともに、経口吸収が改善され、血漿中に高い薬物濃度が長時間維持される化合物であることを見出した。これらの本発明の化合物は、優れた血中コレステロール低下作用を有する抗高脂血症剤として、さらにマクロファージ泡沫化抑制作用を有する動脈硬化症などの予防、治療剤として特に有用である。

したがって、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

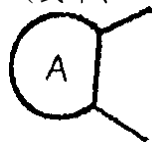
また、本発明は、治療上の有効な量の前記一般式（I）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物の1種又は2種以上、及び、製薬上許容される担体からなる医薬組成物を提供するものである。

さらに、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含有してなるACAT阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を提供するものである。すなわち、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含有してなる、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アングリーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの疾患の治療、予防用の医薬組成物、これらの疾患の治療、予防剤、及び、これらの疾患の治療、予防方法を提供するものである。

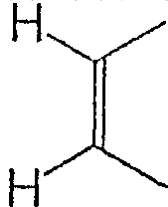
上記一般式（I）で表される本発明の化合物のうち、より好ましい化合物として下記の一般式（II）



（式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、基



を示し、

Xは、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R_1 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

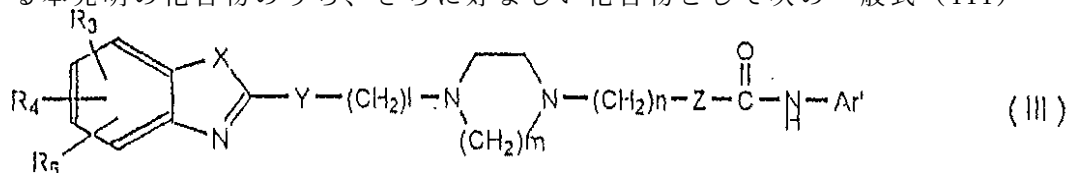
R_2 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

l は、0ないし15の整数を示し、

m は、2又は3の整数を示し、

n は、0ないし3の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、また、上記一般式（I）で表される本発明の化合物のうち、さらに好ましい化合物として次の一般式（III）



10

（式中、 X は、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y は、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Z は、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar' は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

20

R_1 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_2 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R_3 、 R_4 及び R_5 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、 R_3 、 R_4 、 R_5 のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

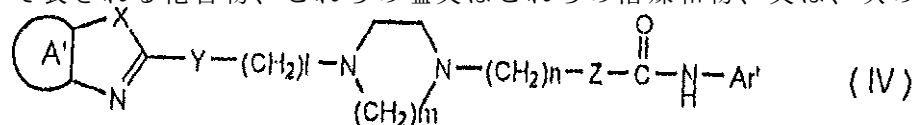
30

l は、0ないし15の整数を示し、

m は、2又は3の整数を示し、

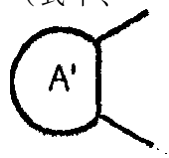
n は、0ないし3の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、又は、次の一般式（IV）、

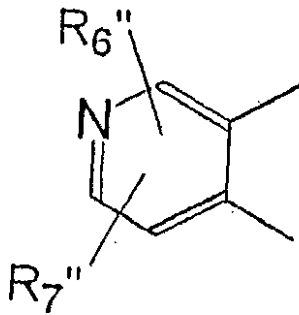
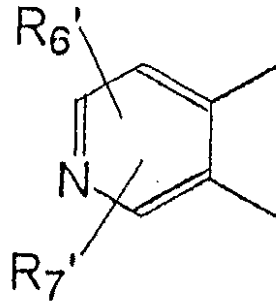
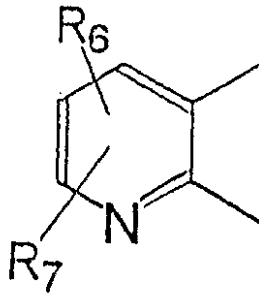


40

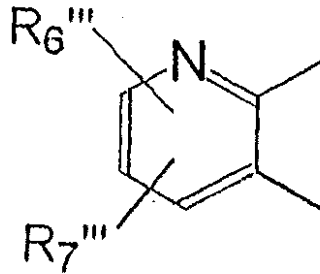
（式中、



は、



、又は、



を示し、

Xは、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R₁は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R₂は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R₆、R₇、R_{6'}、R_{7'}、R_{6''}、R_{7''}、R_{6'''}及びR_{7'''}は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が挙げられる。

したがって、本発明は前記一般式 (I)、(II)、(III) 又は (IV) で表される化合物、その塩又は溶媒和物を含有してなる医薬組成物に関する。より詳細には、本発明は前記一般式 (I)、(II)、(III) 又は (IV) で表される化合物、その塩又は溶媒和物の1種又は2種以上の有効量、及び、製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、ACAT阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤として使用できるものであり、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、

10

20

30

40

50

冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの疾患の治療、予防剤として使用できるものである。

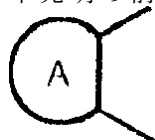
また、本発明は、ACAT阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を製造するための、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の使用に関する。より詳細には、本発明のACAT阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤が、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの疾患

10

の治療、予防剤である前記の使用に関する。さらに、本発明は、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の1種又は2種以上の有効量を、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの患者に投与することからなる、これらの疾患の治療・予防方法に関する。また、本発明は、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の1種又は2種以上の有効量を、ACAT阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤として、前記の患者にその有効量を投与することからなる、前記疾患の治療・予防方法に関する。

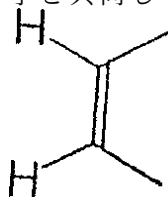
20

本発明の前記一般式（I）中の



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基を示す場合は、隣接する窒素原子及び置換基Xで示される原子、並びに環上の炭素原子と共同して縮合環系を形成する。また、この基が、次式、

30

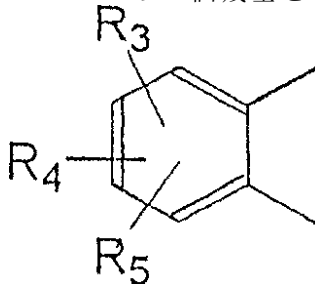


を示す場合には、単環のアゾール類を形成することになる。

これらのベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基は、無置換であってもよいが、1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換されていてもよい。これらの中の、ベンゼン又はピリジンの2価の残基が好ましい。

ベンゼンの2価残基としては、次式、

40



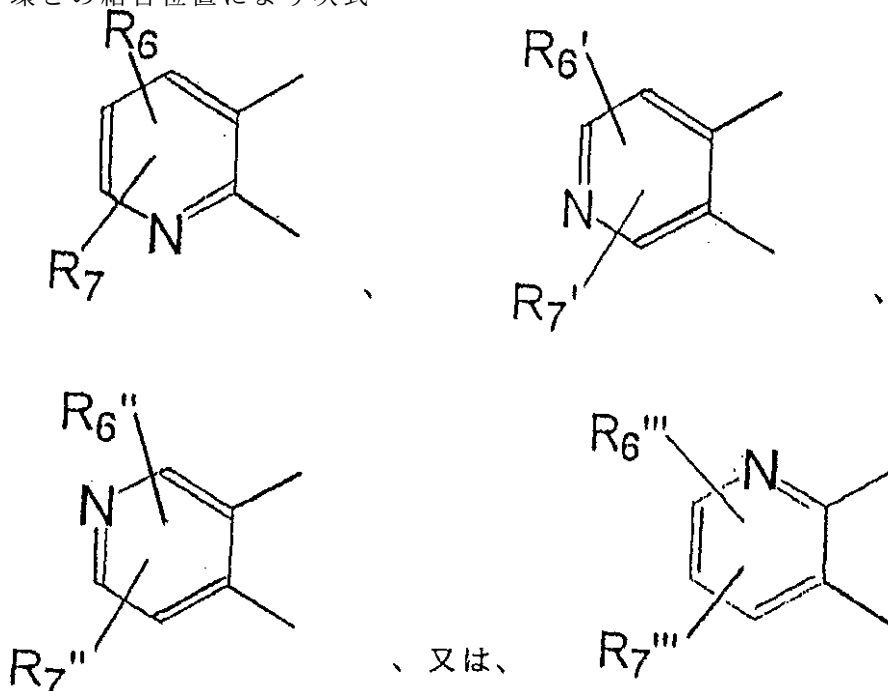
（式中、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、

50

低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、ハロゲン化低級アルキル基、又は、 R_3 、 R_4 、 R_5 のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示す。)

で表される基が好ましい。

また、ピリジンの2価残基としては、ピリジンの2価の残基の選び方と隣接するアゾール環との結合位置により次式



10

20

(式中、 R_6 、 R_7 、 R_6' 、 R_7' 、 R_6'' 、 R_7'' 、 R_6''' 及び R_7''' は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示す。)

30

で表される基が好ましい。

本発明の各一般式中で使用される基について説明する。

「アリール基」としては、六員の芳香族炭化水素基を有する基、又は、異項原子として酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を1～3個含有する置換基を有してもよい5～7員の複素環式基を有する基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリミジル基などが挙げられる。好ましいアリール基としては、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基が挙げられる。

40

これらのアリール基は、本発明の化合物の特性に影響を与えない官能基で置換されていてもよい。アリール基の置換基としては、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アルキルチオ基、置換基を有してもよい低級アルキルスルフィニル基、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニル基、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、アミノ基、置換基を有するアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基などが挙げられ、特に好ましい基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基

50

、低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、リン酸基、スルホンアミド基、アミノ基、置換基を有するアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基などが挙げられる。これらの置換基は、アリール基中に1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個有することができる。

「低級アルキル基」としては、炭素数1～8、好ましくは1～6の直鎖状又は分枝鎖状のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が特に好ましい。

「アルキル基」としては、炭素数1～15、好ましくは1～8、より好ましくは1～6の直鎖状又は分枝鎖状のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-オクチル基、n-ノニル基、等が特に好ましい。

10

「低級アルコキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基などが挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、炭素数1～8、好ましくは1～6、より好ましくは1～3の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基を有するものであり、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基などが挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルチオ基が好ましく、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基などが挙げられる。

20

「低級アルキルスルフィニル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルフィニル基が好ましく、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i-プロピルスルフィニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルホニル基が好ましく、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i-プロピルスルホニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルホニルオキシ基が好ましく、例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、n-プロピルスルホニルオキシ基、i-プロピルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

30

「低級アシル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルカルボニル基が好ましく、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、i-プロピルカルボニル基などが挙げられる。

「低級アシルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルカルボニルオキシ基が好ましく、例えば、アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基、i-プロピルカルボニルオキシ基などが挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、上記の低級アルキル基にオキシカルボニル基が結合したものが好ましく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

「ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるジ低級アルコキシホスホリルオキシ基が好ましく、例えば、ジメトキシホスホリルオキシ基、ジエトキシホスホリルオキシ基、ジn-プロピルホスホリルオキシ基、ジi-プロピルホスホリルオキシ基などが挙げられる。

40

これらの基の中の低級アルキル基又はアルキル基の水素原子は必要に応じて他の置換基で置換されていていてもよく、これらの置換基としては、水素基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基などが挙げられる。これらの置換基で置換される場合には、置換基は1個であってもよいが、2個以上の複数種の置換基で置換されていていてもよい。置換基を有する基としては、例えば、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低

50

級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、アミノ低級アルキル基などがある。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が好ましい。置換基を有してもよいシリル低級アルキル基の低級アルキル基としては、前記した低級アルキル基であり、シリル基の置換基としては前記した低級アルキル基やアリール基、又は、ベンジル基、フェネチル基のような炭素数7~20、好ましくは7~12のアラルキル基などが挙げられる。例えば、トリメチルシリルメチル基、ジメチルフェニルシリルメチル基などが挙げられる。

置換基を有してもよいアミノ基は、遊離のアミノ基であってもよいが、1個又は2個の置換基で置換されていてもよい。アミノ基の置換基としては、上記のような低級アルキル基；フェニル基、ナフチル基のような前記したアリール基；ベンジル基、フェネチル基のような炭素数7~20、好ましくは7~12のアラルキル基などが好ましく、これらの芳香環はさらに上記のような低級アルキル基、低級アルコキシ基などで置換されていてもよい。また、アミノ基の2個の置換基が一緒になってアミノ基の窒素原子と共に5~7員の環を形成してもよい。この環の中の1個以上の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子で置換されていてもよい。このような環を形成したアミノ基としては、例えば、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピロリジノ基などが挙げられる。さらにこれらの環は他の置換基で置換されていてもよい。

置換基を有してもよいアミノアルキル基におけるアルキル基としては、前記したアルキル基が挙げられ、アミノ基としては前記した置換又は無置換のアミノ基が挙げられる。

複素環残基としては、異項原子として酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を1~4個含有する5~7員の飽和又は不飽和の複素環式基の残基であり、例えば、テトラゾリル基などを挙げることができる。これらの複素環残基は1個以上の置換基を有していてもよく、これらの置換基としては、前記したアルキル基の置換基と同様なものが挙げられる。

また、一般式(I)中の l は0~15、好ましくは1~15、より好ましくは1~10、さらに好ましくは2~5の整数であり、 n は0~3、好ましくは1~3の整数を示す。

本発明の化合物(I)の酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及び、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩などがあげられる。

また、溶媒和物としては、製造時、精製時などに用いた溶媒、例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、ACAT阻害作用などに悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されるものではない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

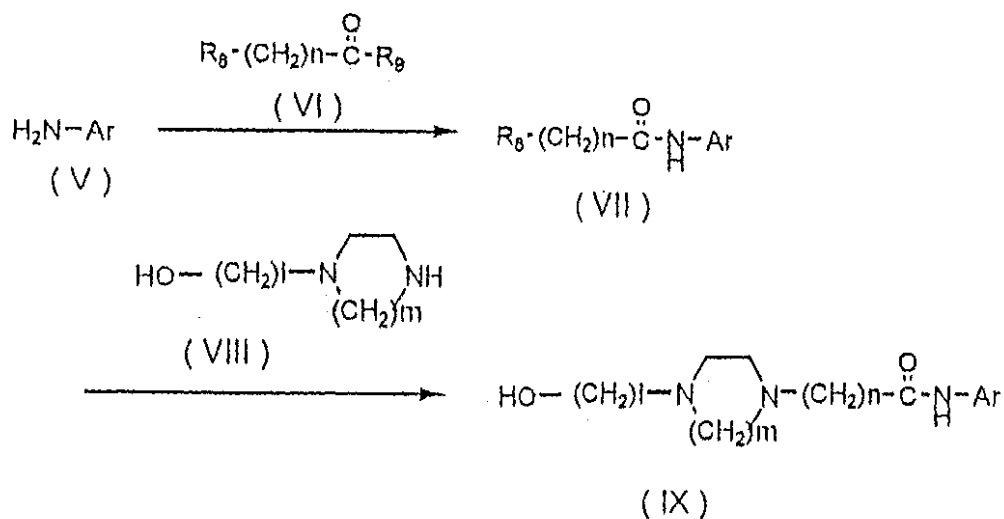
発明を実施するため最良の形態

化合物(I)は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができる。

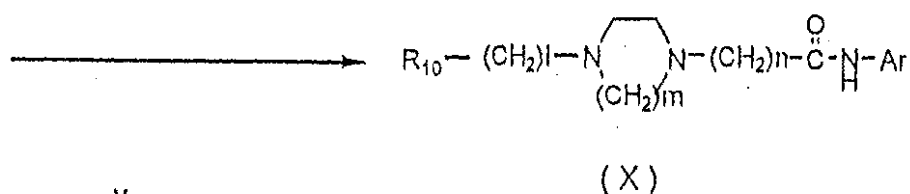
1. Zが単結合を示す化合物の製法

(1) 次に示す反応式に従って、一般式(V)で示されるアリールアミン類と一般式(VI)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体、例えば、酸ハロゲン化物と反応させると、一般式(VII)で示されるアミド誘導体を得られる。得られた一般式(VII)で示される化合物に、一般式(VIII)で示される環状ジアミン化合物を反応させると、一般式(IX)で示される一級アルコール誘導体を得られる。得られたアルコールをメシル化、トシル化等を行なって、反応性誘導体(X)を得、次いでこのものに一般式(XI)で示される化合物を反応させると、目的のZが単結合を示す化合物(I')を製造することができる。

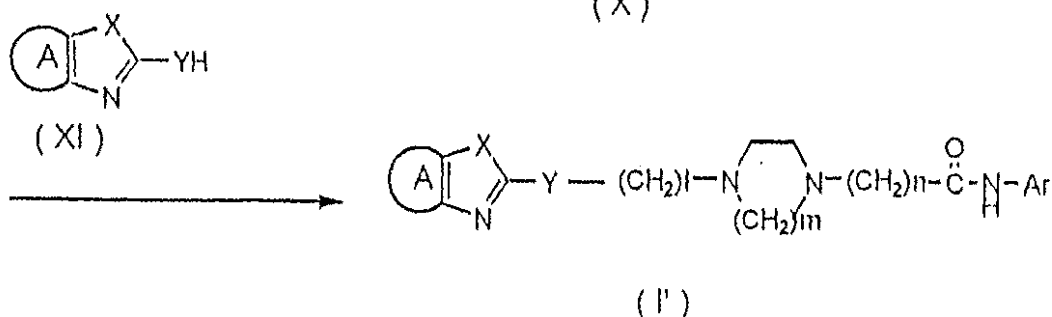
この反応経路を化学反応式で示すと次のとおりである。



10



20



(式中、 R_8 及び R_{10} は脱離基を、 R_9 は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を示す。)

30

化合物 (V) と化合物 (VI) の反応は、通常のペプチド合成に用いられている方法を適用することができる。一般式 (VI) 中の脱離基 R_8 としては、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などが、 R_9 が示すカルボキシル基の反応性誘導体の残基としてはメシル基、トシル基、酢酸、ピバロイル酸などの酸無水物残基などが好ましい。この反応は、例えば、縮合剤の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的化合物が得られる。縮合剤としては、例えば 1-(3'-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (WSC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などを単独で用いてもよいが、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) などを組み合わせて使用することもできる。溶媒としては、特に制限はないが、例えばジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン

40

反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般には $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温付近で、1~30時間、好ましくは10~20時間反応させることによって終了する。また、化合物 (VI) として反応性の高いカルボン酸ハロゲンアミドを使用するときは、例えば、化合物 (V) と反応物 (VI) を塩基、例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、又は、N-メチルモルホリンの存在下に通常の方法で反応させることができる。

上記の方法で得られた化合物 (VII) と化合物 (VIII) との反応は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で行なうことができる。溶媒としては前記の様なものを使用でき、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム

50

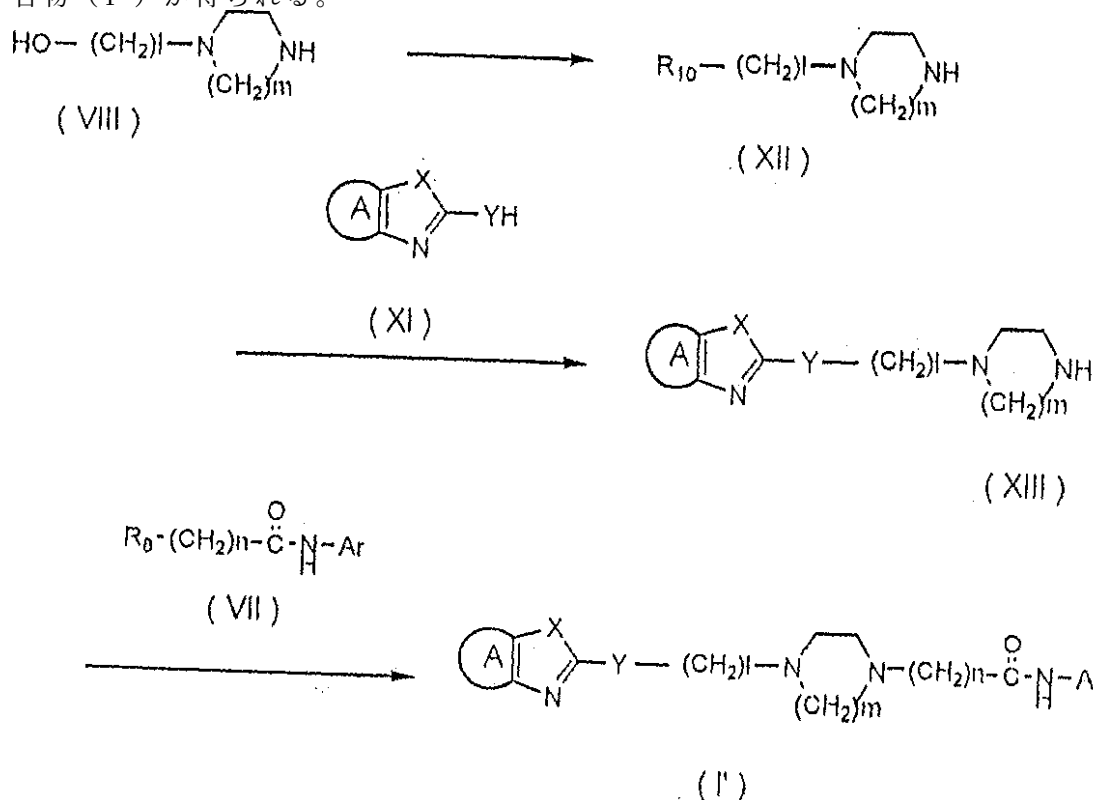
等の炭酸水素アルカリ金属類などの無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基を使用することができる。

得られた化合物 (IX) に、例えばメシル化、トシル化等のスルホニル化反応を行なうことにより化合物 (X) が得られる。スルホニル化反応は通常の方法を利用できるが、例えば塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、メタンスルホニルフルオリド、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどのスルホン酸エステル化剤を用いる方法が好ましい。化合物 (IX) とスルホン酸エステル化剤を溶媒中で塩基の存在下、又は非存在下で反応させることによって、化合物 (X) が得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、塩基としては

10

前記したものが挙げられる。上記の方法で得られた化合物 (X) と化合物 (XI) の反応は上記第2工程の方法に準じて行なうことができる。

(2) また、次式に示す反応に従って、一般式 (VIII) で示される化合物の水酸基をスルホニル基などの脱離基で置換した化合物 (XII) と、一般式 (XI) で示される化合物を反応させて、一般式 (XIII) で示される化合物が得られる。得られた環状ジアミン誘導体 (XIII) に、一般式 (VII) で示される化合物を反応させると、目的の Z が単結合を示す化合物 (I') が得られる。



20

30

(式中、 R_8 及び R_{10} は、脱離基を示す)

40

化合物 (VIII) から化合物 (XII) を製造する工程は、前記 (1) の第3工程を適用することができる。

得られた化合物 (XII) と化合物 (XI) との反応は、前記 (1) の最終工程に準じて行なうことができる。

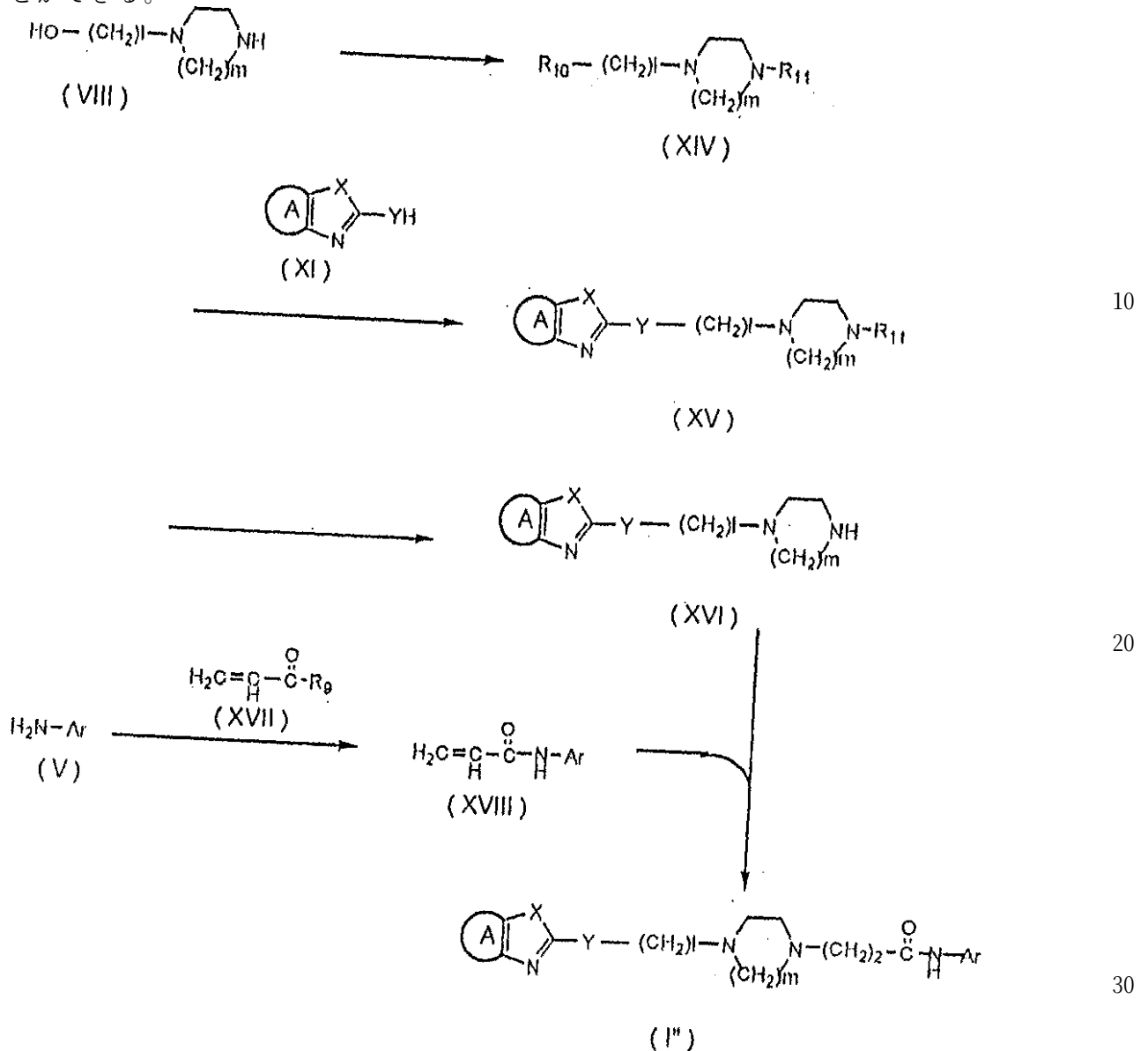
得られた化合物 (XIII) と化合物 (VII) との反応は、前記 (1) の第2工程に準じて行なうことができるが、化合物 (XIII) を酸付加塩としてから本反応を行なうことが好ましい。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いることが特に好ましい。

2. Zが単結合を示し、nが2を示す化合物の製法。

次式に示す反応に従って、Zが単結合を示し、nが2を示す化合物 (I'') を製造するこ

50

とができる。



(式中、 R_9 は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を、 R_{10} は脱離基を、 R_{11} はアミノ基の保護基を示す。)

化合物(VIII)の二級アミンを基 R_{11} で保護した後、水酸基をスルホニル基などの脱離基で置換すると化合物(XIV)を得る。アミンの保護基としてはtert-ブトキシカルボニル基が好ましい。得られたN-保護化合物に、前記1の(1)の第4工程の方法に準じた方法を適用すると、化合物(XV)が得られ、次いで酸等により、脱保護基すると化合物(XVI)が得られる。

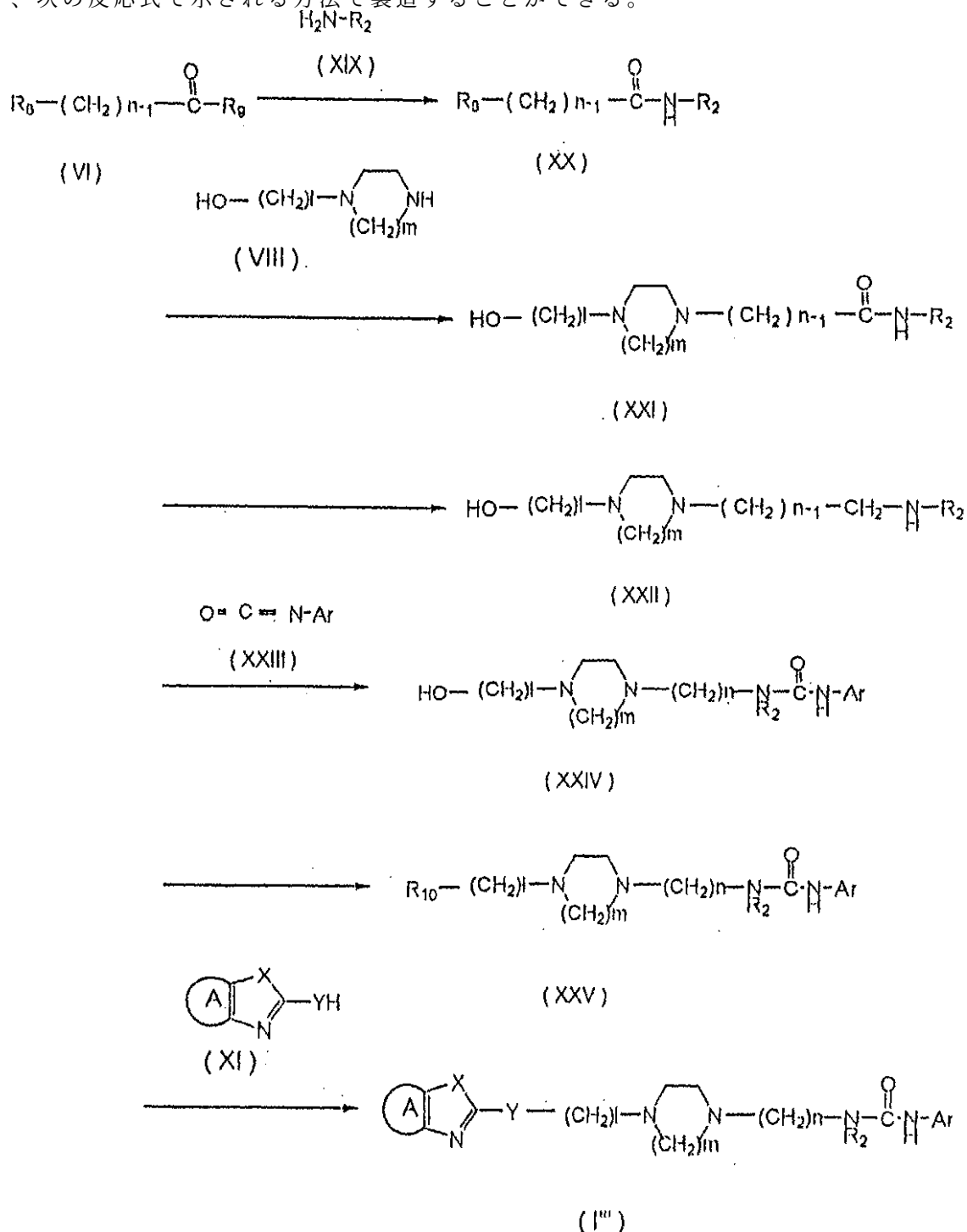
一方、化合物(V)に化合物(XVII)又はカルボン酸の反応性誘導体を反応させると、化合物(XVIII)が得られる。この反応は、前記1の(1)の第1工程の反応に準じて行なうことができる。

得られた化合物(XVI)と化合物(XVIII)を溶媒中でマイケル反応に付すことにより目的化合物(I')が得られる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類の他、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどを単独で又は組み合わせて用いることができる。反応条件は、用いる原料によって異なるが、一般には0~100℃、好ましくは溶媒の沸点付近で、1~100時間、好ましくは24~72時間反応させることによって、目的化合物を収率良く得ることができる。

3. Zが基 $-\text{NR}_2-$ を示す化合物(I'')の製造法

Zが基 $-\text{NR}_2-$ を示す場合の一般式(I)で示される化合物は種々の方法で製造しうるが

、次の反応式で示される方法で製造することができる。



(式中、 R_9 は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を、 R_8 は脱離基を、 R_{10} は脱離基を示す。)

一般式 (XIX) で示される化合物と、一般式 (VI) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体、例えば酸ハロゲン化物を反応させると、一般式 (XX) で示されるアミド誘導体を得られる。反応は、前記 1 の (1) の第 1 工程に準じて行なうことができる。

一般式 (XX) で示されるアミド化合物と、一般式 (VIII) で示される環状ジアミン-アルコール化合物とを反応させると、一般式 (XXI) で示されるアミド誘導体を得られる。反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で行なうことができる。溶媒としては、例えば N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリルなどが特に好ましい。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭

10

20

30

40

50

酸水素アルカリ金属類などの無機塩基の使用が好ましい。

得られる化合物 (XXI) を還元すると、一般式 (XXII) で示される化合物が得られる。

反応は、溶媒中、水素化還元剤を用いて行なうことができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、トルエンなどが使用でき、還元剤としては、例えばリチウム水素化アルミニウム、水素化アルミニウム、ナトリウム水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムなどが使用できる。

得られるアミド化合物 (XXII) に、一般式 (XXIII) で示されるイソシアン誘導体を反応させると、一般式 (XXIV) で示されるウレア誘導体を得られる。両化合物を溶媒中で 0 ~ 100°C、好ましくは室温付近で、数分時間反応させることにより目的化合物 (XXIV) が得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが使用できる。

10

得られる一般式 (XXIV) で示されるウレア誘導体の水酸基をスルホン酸エステル化して化合物 (XXV) を得、次いでこの化合物に一般式 (XI) で示される化合物を反応させると、目的の Z が -NR₂- を示す化合物 (I'') が得られる。反応は、前記 1 の (1) の第 3 工程及び第 4 工程に準じた方法を適用することができる。

4. その他の方法による Ar 上に置換基を有する化合物 (I) の製造法

以上の方法の他に、本発明の化合物の主骨格を製造した後にアゾール側又はアリール基側の各置換基を製造する方法もある。これらの置換基を生成させる方法としては公知の方法が使用できるが、以下にそのいくつかを例示する。

20

(1) Ar 上に N-低級アルキルアミノ基を有する化合物の製造法

化合物 (I) の中で Ar 上に N-低級アルキルアミノ基を有する化合物は、化合物 (I) の中、Ar 上にニトロ基を有する化合物のニトロ基を還元することによってアミン化合物を得、これを N-低級アルキル化することにより製造することができる。

ニトロ基の還元は酢酸エチル、エタノールなどの不活性溶媒中、パラジウム-炭素又はラネーニッケルなどを触媒とし、水素添加することによって行うことができる。又、酢酸、塩酸などの酸性溶媒中で亜鉛、スズ、鉄などの金属による還元によってもニトロ基をアミノ基へ変換することができる。

さらに、アミン化合物の N-低級アルキル化は、アミン化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキル硫酸、ハロゲン化低級アルキルなどを反応させることにより行うことができ、生成する N-モノ及びジアルキル化合物の混合物からそれぞれを単離することができる。特に、N,N-ジメチルアミノ基を有する化合物はアミン化合物を Clarke-Eschweiler 反応に処することにより得られる。即ち、アミノ化合物にホルムアルデヒドを反応してシッフ塩基とした後、これを還元することにより N-モノメチルアミノ化合物に変換し、これにさらにホルムアルデヒドを反応させた後、還元することにより N,N-ジメチルアミノ基を有する化合物を製造することができる。

30

N-低級アルキル化反応に用いられる塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水素化ナトリウムなどの水素化金属類、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基を使用することができる。

40

溶媒としては、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン及びこれらの混合溶媒などが好ましい。反応は 20 ~ 150°C で、0.1 ~ 20 時間、好ましくは、50 ~ 130°C で 1 ~ 5 時間で終了する。

Clarke-Eschweiler 反応で使用する溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ギ酸、酢酸及びこれらの混合溶媒などが好ましい。また、還元剤としては、ギ酸を溶媒と兼ねて用いるか、もしくは、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを酸性溶媒中で用いることができる。

50

(2) Ar上に低級アルキルチオ基を有する化合物の製造法

化合物(I)の中でAr上に低級アルキルチオ基を有する化合物は、化合物(I)の中、Ar上にアミノ基を有する化合物をジアゾ化し、これにジ低級アルキルジスルフィド又は低級チオアルコキシドを反応させることにより製造することができる。具体的には、対応するアミン化合物をジ低級アルキルジスルフィドの溶液中で亜硝酸アミルなどでジアゾ化し、加熱分解する(特開平10-025281号)か又はアミン化合物を酸性溶液中、亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、ナトリウム低級チオアルコキシドの水溶液中で加熱反応することによって製造することができる。

(3) Ar上に低級アシルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基及びジ低級アルコキシホスホリルオキシ基を有する化合物の製造法

化合物(I)の中でAr上に低級アシルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基及びジ低級アルコキシホスホリルオキシ基を有する化合物は、化合物(I)の中、対応するアミン化合物をジアゾ化し、水溶液中で加熱分解することによってヒドロキシ化合物に変換した後、これをそれぞれ低級アシル化、低級アルキル化、低級アルキルスルホニル化、ジ低級アルコキシホスホリル化することにより製造することができる。

ヒドロキシ化合物は対応するアミン化合物を希硫酸溶液中で亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、生成されたジアゾニウム塩の水溶液を沸騰水に注ぎ、加熱分解することによって製造することができる。

低級アシルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、酸ハロゲン化物、酸無水物などを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にピリジン溶媒中、塩化アセチルを反応させることにより製造することができる。

低級アルコキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキル硫酸、ハロゲン化低級アルキルなどを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にジメチルホルムアミド溶媒中、水素化ナトリウムを反応させ、次いでハロゲン化低級アルキルを反応させることにより製造することができる。又、ヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタンなどを反応させることによっても製造することができる。

低級アルキルスルホニルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキルスルホン酸ハロゲン化物、低級アルキルスルホン酸無水物などを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にテトラヒドロフラン溶媒中、トリエチルアミンの存在下、塩化メタンスルホニルを反応させることにより製造することができる。

ジ低級アルコキシホスホリルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、ジ低級アルキルリン酸ハロゲン化物を反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にジメチルホルムアミド溶媒中、水素化ナトリウムを反応させ、次いで塩化ジアルキルリン酸を反応させることにより製造することができる。

(4) Ar上にヒドロキシ基とニトロ基を有する化合物の製造法

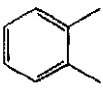
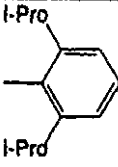
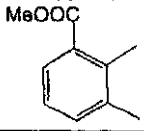
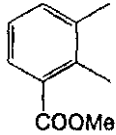
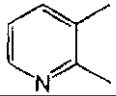
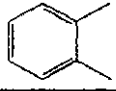
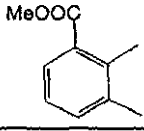
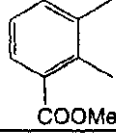
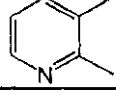
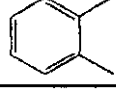
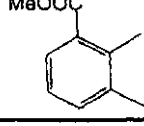
化合物(I)の中でAr上にヒドロキシ基とニトロ基を有する化合物は、ヒドロキシ化合物に不活性溶媒中、硝酸もしくは、硝酸アセチルを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にアセトニトリル溶媒中、硝酸アセチルを反応させることにより製造することができる。

前記の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

得られた化合物(I)は通常の方法で酸付加塩とすることができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

上記方法によって得られる化合物の具体例を表1~19に例示する。

表 1

実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1		O	S	単結合	2	2	1	
2	"	S	S	単結合	2	2	1	"
3	"	NH	S	単結合	2	2	1	"
4		O	S	単結合	2	2	1	"
5		O	S	単結合	2	2	1	"
6		O	S	単結合	2	2	1	"
7		O	S	単結合	3	2	1	"
8	"	S	S	単結合	3	2	1	"
9	"	NH	S	単結合	3	2	1	"
10		O	S	単結合	3	2	1	"
11		O	S	単結合	3	2	1	"
12		O	S	単結合	3	2	1	"
13		O	S	単結合	3	3	1	"
14		O	S	単結合	3	3	1	"

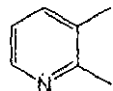
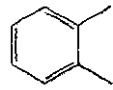
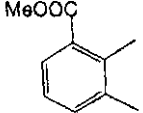
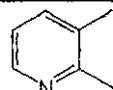
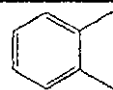
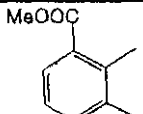
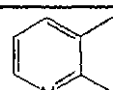
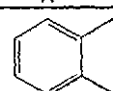
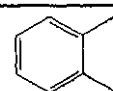
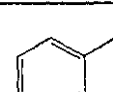
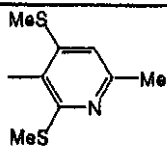
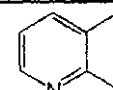
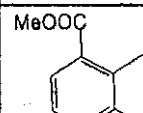
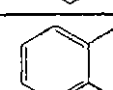
10

20

30

40

表 2

実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
15		0	S	単結合	3	3	1	"
16		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
17		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
18		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
19		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
20		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
21		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
22		0	S	単結合	2	2	2	"
23		0	S	単結合	3	2	2	"
24		0	S	単結合	2	2	1	
25		0	S	単結合	2	2	1	"
26		0	S	単結合	2	2	1	"
27		0	S	単結合	2	2	2	"

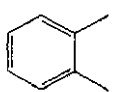
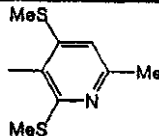
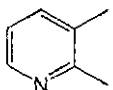
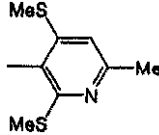
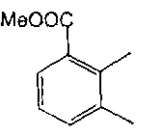
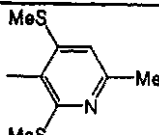
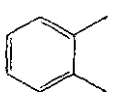
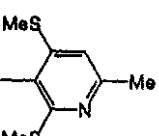
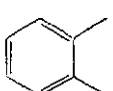
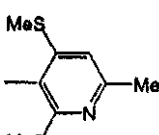
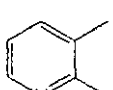
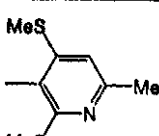
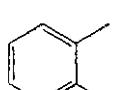
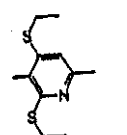
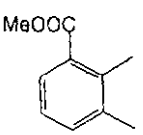
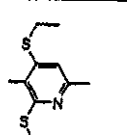
10

20

30

40

表 3

実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
28		0	S	単結合	3	2	1	
29		0	S	単結合	3	2	1	
30		0	S	単結合	3	2	1	
31		S	S	単結合	2	2	1	
32		NH	S	単結合	2	2	1	
33		O	S	単結合	3	2	2	
34		O	S	単結合	2	2	1	
35		O	S	単結合	2	2	1	

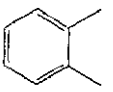
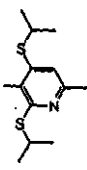
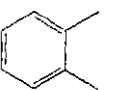
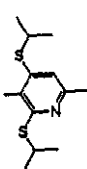
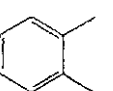
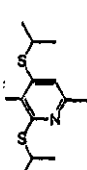
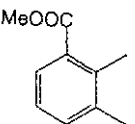
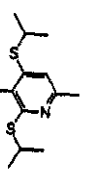
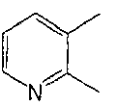
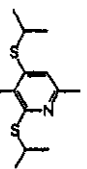
10

20

30

40

表 4

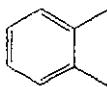
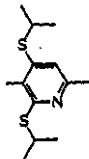
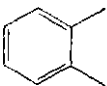
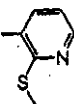
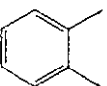
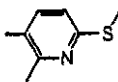
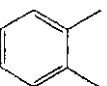
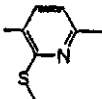
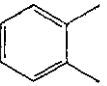
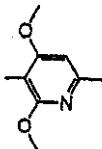
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
36		O	S	単結合	2	2	1	
37		NH	S	単結合	2	2	1	
38		S	S	単結合	2	2	1	
39		O	S	単結合	2	2	1	
40		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 5

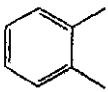
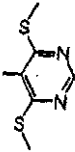
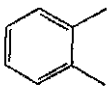
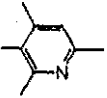
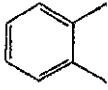
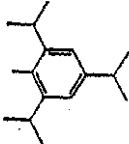
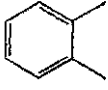
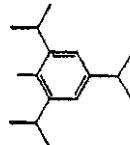
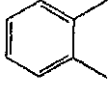
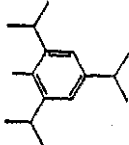
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 1		O	S	単結合	3	2	1	
4 2		O	S	単結合	2	2	1	
4 3		O	S	単結合	2	2	1	
4 4		O	S	単結合	2	2	1	
4 5		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 6

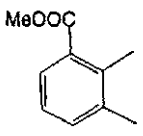
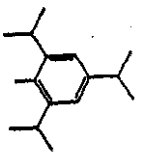
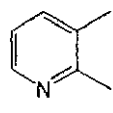
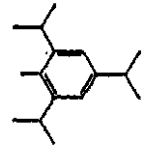
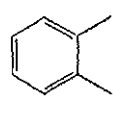
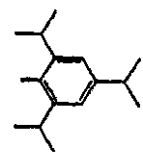
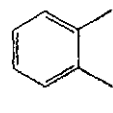
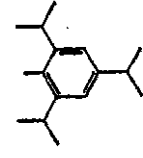
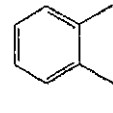
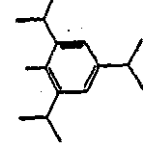
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
46		O	S	単結合	2	2	1	
47		O	S	単結合	2	2	1	
48		O	S	単結合	2	2	1	
49		NH	S	単結合	2	2	1	
50		S	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 7

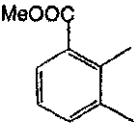
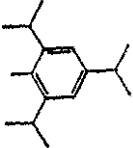
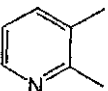
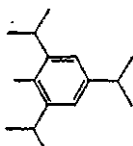
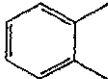
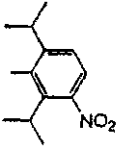
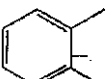
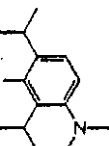
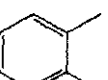
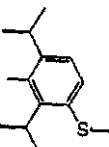
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 1		O	S	単結合	2	2	1	
5 2		O	S	単結合	2	2	1	
5 3		O	S	単結合	3	2	1	
5 4		NH	S	単結合	3	2	1	
5 5		S	S	単結合	3	2	1	

10

20

30

表 8

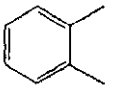
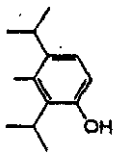
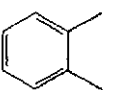
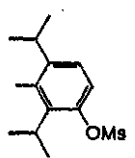
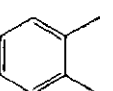
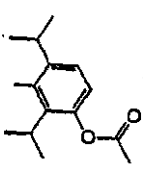
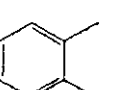
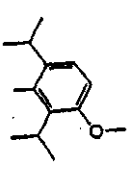
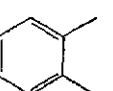
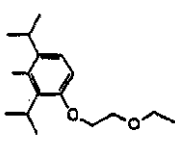
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
56		O	S	単結合	3	2	1	
57		O	S	単結合	3	2	1	
58		O	S	単結合	2	2	1	
59		O	S	単結合	2	2	1	
60		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 9

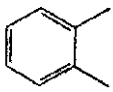
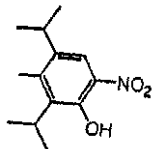
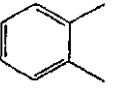
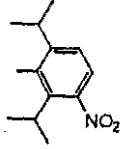
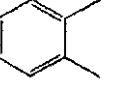
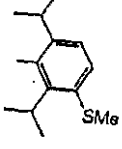
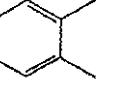
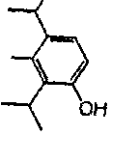
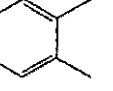
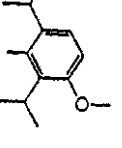
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
6 1		O	S	単結合	2	2	1	
6 2		O	S	単結合	2	2	1	
6 3		O	S	単結合	2	2	1	
6 4		O	S	単結合	2	2	1	
6 5		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 10

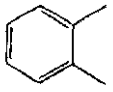
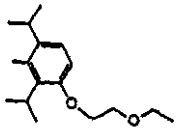
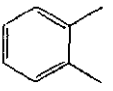
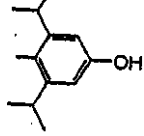
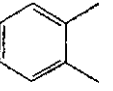
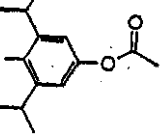
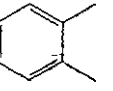
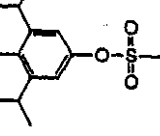
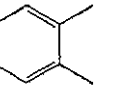
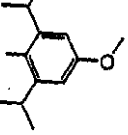
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
66		O	S	単結合	2	2	1	
67		O	S	単結合	3	2	1	
68		O	S	単結合	3	2	1	
69		O	S	単結合	3	2	1	
70		O	S	単結合	3	2	1	

10

20

30

表 11

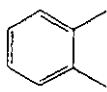
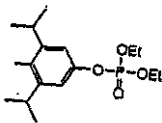
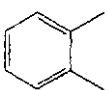
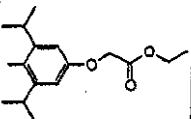
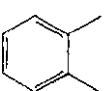
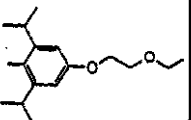
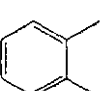
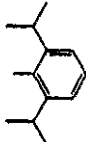
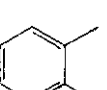
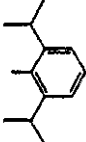
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 1		O	S	単結合	3	2	1	
7 2		O	S	単結合	2	2	1	
7 3		O	S	単結合	2	2	1	
7 4		O	S	単結合	2	2	1	
7 5		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 12

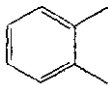
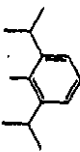
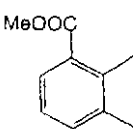
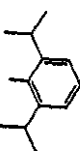
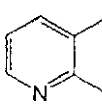
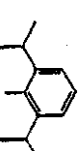
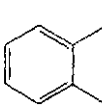
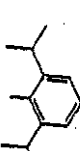
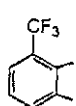
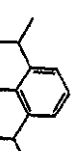
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
76		O	S	単結合	2	2	1	
77		O	S	単結合	2	2	1	
78		O	S	単結合	2	2	1	
79		O	S	-NH-	2	2	2	
80		NH	S	-NH-	2	2	2	

10

20

30

表 13

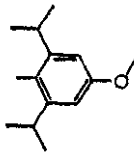
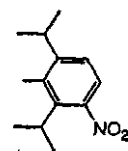
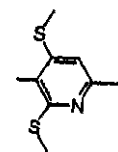
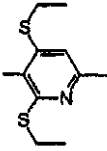
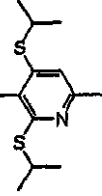
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 1		S	S	—NH—	2	2	2	
8 2		O	S	—NH—	2	2	2	
8 3		O	S	—NH—	2	2	2	
8 4		O	S	単結合	2	2	3	
8 5		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 14

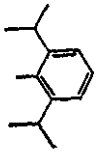
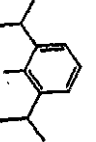
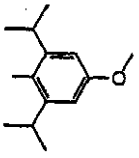
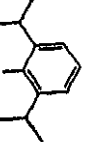
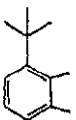
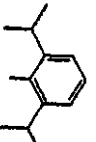
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	A r
86		O	S	単結合	2	2	1	
87		O	S	単結合	2	2	1	
88		0	S	単結合	2	2	1	
89		0	S	単結合	2	2	1	
90		0	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 15

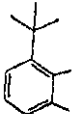
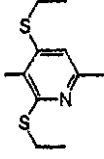
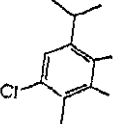
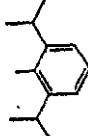
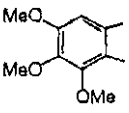
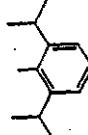
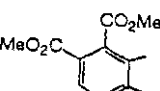
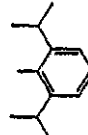
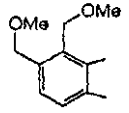
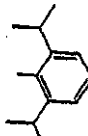
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 1		O	S	単結合	3	3	1	
9 2		O	S	単結合	2	2	1	
9 3		O	S	単結合	2	2	1	
9 4		O	S	単結合	3	3	1	
9 5		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 16

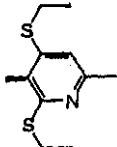
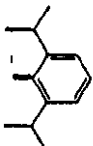
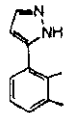
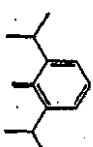
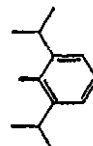
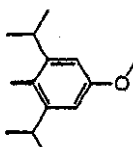
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
96		O	S	単結合	2	2	1	
97		O	S	単結合	2	2	1	
98		O	S	単結合	2	2	1	
99		O	S	単結合	2	2	1	
100		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 17

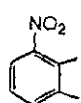
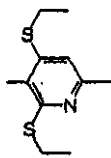
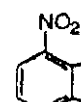
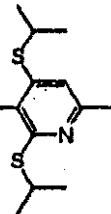
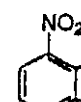
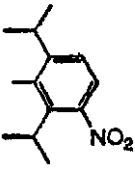
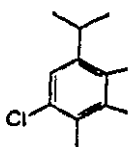
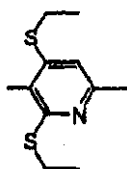
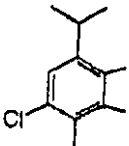
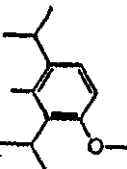
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
101		O	S	単結合	2	2	1	
102		O	S	単結合	2	2	1	
103		O	S	単結合	2	2	1	
104		O	S	単結合	2	2	1	
105		O	S	単結合	2	2	1	

10

20

30

表 18

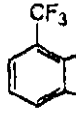
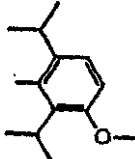
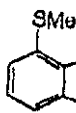
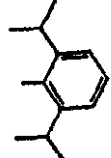
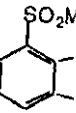
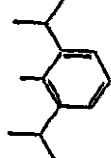
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
106		O	S	単結合	2	2	1	
107		O	S	単結合	2	2	1	
108		O	S	単結合	2	2	1	
109		O	S	単結合	2	2	1	
110		O	S	単結合	3	2	1	

10

20

30

表 19

実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
111		O	S	単結合	3	2	1	
112		O	S	単結合	2	2	1	
113		O	S	単結合	2	2	1	

本発明の一般式（I）で示される化合物は、ACAT阻害作用及び／又は細胞内コレステロール輸送阻害作用を有し、高脂血症治療剤又は動脈硬化治療剤などとして医療分野で有用である。特に、本発明の化合物は、血管壁に存在するタイプのACAT酵素を選択的に阻害する作用を示すことから、非選択的なACAT阻害剤に比べて副作用が少ないこと、更に水溶性を示すことから経口吸収の改善が期待され、医薬の有効成分として好ましい。

本発明の医薬組成物は、一般式（I）で示される化合物、その酸付加塩又は溶媒和物を有効成分とするものであり、この有効成分を単独で又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、希釈剤などの担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、坐剤等の剤型とすることができる。

これらの製剤は公知の方法で製造することができる。例えば経口投与用製剤とする場合には、一般式（I）で表される化合物を澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤：結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤：タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤：軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤などを適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与により投与される。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、一般式（I）で示される化合物として、通常成人の場合、1日1～1000mg、好ましくは5～200mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の一般式（I）で示される化合物のACAT阻害作用等を次に示す実験例で試験した。

実験例 1

ACAT阻害作用

1%コレステロール食で8週間飼育したウサギの胸部大動脈から定法によってミクロソームを調製し、0.15Mリン酸緩衝液（pH7.4）に懸濁して酵素溶液とした。小腸由来の酵素溶液は正常食のウサギ小腸から調製した。ACAT阻害活性の測定はJ.G.ハイダー（J.Lipid R

10

20

30

40

50

es., 24, 1127-1134, 1983) の方法を改変して行った。すなわち、14C-oleoyl-CoA (40 μ M、60000dpm) 及びウシ血清アルブミン (2.4mg/ml) を含む0.15Mリン酸緩衝液 (pH7.4) 88 μ l にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物 2 μ l を添加し、37°Cで5分間インキュベートした。この液に酵素溶液10 μ lを加えて37°Cで5分間 (小腸は3分間) 反応した後、クロロホルム/メタノール (2/1) 3ml及び0.04N塩酸0.5mlを加えて反応を停止し、脂質を抽出した。溶媒層を濃縮乾固したのち、ヘキサンに溶解してTLCプレート (メルク社製) にスポットした。ヘキサン: エーテル: 酢酸 (75:25:1) で展開した。生成したコレステロールエステル画分の放射活性をBAS2000 (富士フィルム社製) で測定し、DMSOのみを添加したコントロールとの対比計算よりIC₅₀値を求めた。結果を表20に示した。

表 20

試験化合物 (実施例番号)	血管壁由来酵素 IC ₅₀ (μ M)	小腸由来酵素 IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (小腸) / IC ₅₀ (血管壁)
1	0.024	0.045	1.9
2	0.021	0.045	2.1
3	0.011	0.051	4.6
5	0.056	0.13	2.3
6	0.11	0.32	2.9
7	0.019	0.039	2.1
10	0.035	0.039	1.1
25	0.12	0.21	1.8
75	0.038	0.21	5.5
78	0.040	0.21	5.3
85	0.012	0.059	4.9
対照 (1)	0.45	0.87	1.9
対照 (2)	0.047	0.13	2.8
対照 (3)	0.034	0.056	1.7
対照 (4)	0.026	0.037	1.4
対照 (5)	0.004	0.021	4.8

これらの試験の対照化合物として下記化合物を同様な方法で試験した結果も表20及び表21に示されている。

対照化合物 (1) : 5-[2-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル]オキシ-2,2-ジメチル-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ペンタンアミド (W092/09582に記載の化合物)

対照化合物 (2) : (+)-(S)-2-[5-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)ペンタスルフィニル]-4,5-ジフェニルイミダゾール (ヨーロッパ特許第523941号に記載の化合物)

対照化合物 (3) : N-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキササン-4-イルカルボニル)- β -アラニン 2 (S)-[N'-(2,2-ジメチルプロピル)-N'-ノニルウレイド]-1 (S)-シクロヘキシルエステル (ヨーロッパ特許第421441号に記載の化合物)

対照化合物 (4) : [5-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)ペンチル]-N-ヘプチル-2-ベンゾオキサゾールアミン (W093/23392に記載の化合物)

対照化合物 (5) : 6-(ベンゾキサゾール-2-イルチオ)-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ノナンアミド (特願平9-88660号の実施例8に記載の化合物)

実験例 2

J774細胞及びHepG2細胞におけるACAT阻害作用 (抗泡沫化作用)

10

20

30

40

50

J774細胞又はHepG2細胞を24穴プレートに播種し、J774細胞はDMEM、HepG細胞はMEM培養液（それぞれ10%牛胎児血清を含む）を用い、37℃、5%CO₂インキュベーターにて24時間培養した。10μg/mlの25-OHコレステロール及び検体を含む各培養液0.5mlに交換後さらに18時間培養した。培地を除きPBSで2回洗浄後1.5mlのヘキサソール：イソプロパノール（3:2）で抽出し濃縮乾固した。抽出物を0.2mlの10%Triton X-100を含むイソプロパノールに溶解し、総コレステロール（TC）及び遊離コレステロール（FC）をそれぞれコレステロールEテストワコー（和光純薬工業）、遊離コレステロールEテストワコー（和光純薬工業）で測定した。細胞の抽出残渣を、0.25mlの2N NaOHに37℃、30分で可溶化し、BCA Protein Assay Reagent（Pierce）で蛋白量を測定した。TCとFCの差から蛋白あたりのコレステロールエステル量を算出し、コントロールとの対比計算からIC₅₀値を求めた。結果を表21に示した。

表 21

試験化合物 (実施例番号)	J 774 細胞酵素 I C ₅₀ (μM)	HepG 2 由来酵素 I C ₅₀ (μM)	I C ₅₀ (HepG2) / I C ₅₀ (J774)
1	0.051	0.067	5.1
2	0.20	2.25	11.3
3	0.28	9.19	32.8
5	0.10	1.45	14.5
10	0.27	4.9	18.2
25	0.1	>9.6	96
75	0.10	>10	>100
78	0.014	0.82	58.6
85	0.019	>1	>53
対照(1)	0.56	5.3	9.5
対照(2)	0.58	1.1	1.9
対照(3)	0.32	1.3	4.1
対照(4)	0.12	0.75	6.3
対照(5)	0.007	0.61	87.1

実験例 3

崩壊試験

本発明化合物及び対照化合物として先に出願した特願平9-88660号（以下、Aという。）及び特願平9-90146号（以下、Bという。）に記載の化合物を、日本薬局方の崩壊試験第一液に懸濁し、2時間振り混ぜた後、1時間室温に放置し、0.45μmのメンブランスフィルターで濾過した。この濾過とメタノールとの等量混液の吸光度を測定し、前もって求めたε_{1%1cm}値より溶解度を算出した。結果を表22に示した。

対照化合物（5）～（8）として、前記A及びBに記載の次の化合物を使用した。

対照化合物（5）：6-（ベンゾキサゾール-2-イルチオ）-N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ノナンアミド（Aの実施例8に記載の化合物）

対照化合物（6）：6-（ベンゾキサゾール-2-イルチオ）-N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサナミド（Aの実施例5に記載の化合物）

対照化合物（7）：6-〔5-（N,N-ジメチルアミノメチル）ベンゾキサゾール-2-イルチオ〕-N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサナミド（Bの実施例37に記載の化合物）

対照化合物（8）：6-〔5-（N,N-ジメチルアミノ）ベンゾキサゾール-2-イルチオ〕-N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサナミド（Bの実施例38に記載の化合物）

表 22

試験化合物	溶 解 度	pH
実施例 1	14 単結合 mg/ml	1.2
実施例 6	35 mg/ml	1.2
実施例 13	7.4 mg/ml	1.2
実施例 24	17 mg/ml	1.2
対照 (5)	0.05 μ g/ml	1.2
対照 (6)	0.05 μ g/ml	1.2
対照 (7)	360~400 μ g/ml	1.2
対照 (8)	170~180 μ g/ml	1.2

10

実施例

以下に、本発明の化合物類を具体的に記述するが、本発明はこれらの具体例に限定されるものではない。

実施例 1

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造： 20

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(2.21g,17mmol)と2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(特願平8-158743号の実施例1に記載の方法により合成)(5.07g,17mmol)のDMF(30ml)溶液に炭酸カリウム(2.35g,17mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(シリカゲル100g,展開溶媒;アンモニア飽和メタノール:クロロホルム=1:20)で精製し得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド4.72g(収率80%)を無色結晶として得た 30

このアルコール(300mg,0.86mmol)のTHF(5ml)溶液にトリエチルアミン(172mg,1.7mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(10mg,0.09mmol)を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル(115mg,1.0mmol)を滴下し、40分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン(172mg,1.7mmol)を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル(115mg,1.0mmol)を滴下し、20分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をDMF(7ml)に溶解し2-メルカプトベンゾオキサゾール(130mg,0.86mmol)、炭酸カリウム(180mg,1.3mmol)と18-クラウン-6(21mg,0.08mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g,展開溶媒;ヘキサン:アセトン=5:1~10:3)で精製し、得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物326mg(収率79%)を無色針状晶として得た。 40

融点:161-163℃

IR(KBr) cm^{-1} :3318,3290,2961,1664,1495.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21(12H,d,J=7.1Hz),2.57-2.80(8H,m),2.84(2H,t,J=7.1Hz),3.02(2H,sept,J=7.1Hz),3.22(2H,s),3.49(2H,t,J=7.1Hz),7.18(1H,d,J=8.3Hz),7.19(1H,d,J=6.8Hz),7.21-7.33(3H,m),7.43(1H,m),7.59(1H,m),8.61(1H,br s).

50

EIMS m/z (relative intensity) : 480 (M^+) , 97 (100) .

元素分析: $C_{27}H_{36}N_4O_2S$ として

計算値: C, 67.47; H, 7.55; N, 11.66; S, 6.67.

実測値: C, 67.47; H, 7.52; N, 11.58; S, 6.65

実施例 2

2- [4- [2- (ベンゾチアゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 170-171°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3311, 3281, 2961, 1666, 1500.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.14 (12H, d, $J=7.1Hz$) , 2.58-2.66 (8H, m) , 2.77-2.82 (2H, m) , 3.06 (2H, sept, $J=7.1Hz$) , 3.12 (2H, s) , 3.50 (2H, t, $J=7.0Hz$) , 7.11 (1H, d, $J=8.5Hz$) , 7.11 (1H, d, $J=6.6Hz$) , 7.21 (1H, dd, $J=8.5, 6.6Hz$) , 7.31 (1H, td, $J=7.3, 1.2Hz$) , 7.42 (1H, td, $J=7.3, 1.2Hz$) , 7.80 (1H, ddd, $J=7.3, 1.2, 0.7Hz$) , 7.90 (1H, ddd, $J=7.3, 1.2, 0.7Hz$) , 8.74 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 496 (M^+) , 111 (100) .

元素分析: $C_{27}H_{36}N_4OS_2$ として

計算値: C, 65.29; H, 7.30; N, 11.28; S, 13.04.

実測値: C, 65.28; H, 7.42; N, 11.13; S, 12.91

実施例 3

2- [4- [2- (ベンゾイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾイミダゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 207°C (d)

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3282, 2961, 1662, 1500.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.14 (12H, d, $J=6.8Hz$) , 2.57-2.65 (8H, m) , 2.73-2.78 (2H, m) , 3.05 (2H, sept, $J=6.8Hz$) , 3.12 (2H, s) , 3.40 (2H, t, $J=7.0Hz$) , 7.07 (2H, dd, $J=5.9, 3.2Hz$) , 7.11 (1H, d, $J=8.6Hz$) , 7.11 (1H, d, $J=6.6Hz$) , 7.31 (1H, dd, $J=8.6, 6.6Hz$) , 7.40 (2H, dd, $J=5.9, 3.2Hz$) , 8.74 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 479 (M^+) , 316 (100) .

元素分析: $C_{27}H_{37}N_5OS$ として

計算値: C, 67.61; H, 7.77; N, 14.60; S, 6.68.

実測値: C, 67.46; H, 7.91; N, 14.39; S, 6.62.

実施例 4

2- [4- [2- (7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 159-161°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3291, 2959, 1729, 1657.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8Hz$) , 2.63-2.76 (8H, m) , 2.86 (2H, t, $J=6.8Hz$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8Hz$) , 3.21 (2H, s) , 3.51 (2H, t, $J=6.8Hz$) , 4.00 (3H, s) , 7.18 (1H, d, $J=8.3Hz$) , 7.18 (1H, d, $J=7.1Hz$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.3, 7.1Hz$) , 7.35 (1H, t, $J=7.8Hz$) , 7.77 (1H, 50

10

20

30

40

50

dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 7.88 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 538 (M^+) , 317 (100) .

元素分析: $C_{29}H_{38}N_4O_4S$ として

計算値: C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

実測値: C, 64.65; H, 7.12; N, 10.27; S, 5.95.

実施例 5

2- [4- [2- (4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。 10

融点: $173-175^\circ\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3278, 2960, 1710, 1663.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.63-2.76 (8H, m) , 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s,) , 3.58 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.99 (3H, s,) , 7.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 6.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.62 (1H, dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$) , 7.94 (1H, dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$) , 8.61 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 538 (M^+) , 317 (100) . 20

元素分析: $C_{29}H_{38}N_4O_4S$ として

計算値: C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

実測値: C, 64.63; H, 7.24; N, 10.34; S, 5.91.

実施例 6

2- [4- [2- (オキサゾロ [4,5-b] ピリジン-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ [4,5-b] ピリジンを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: $153-154^\circ\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3318, 3293, 2961, 1667. 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.64-2.77 (8H, m) , 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.56 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.18 (1H, dd, $J=8.1, 4.9\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.6, 6.6\text{Hz}$) , 7.70 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$) , 8.45 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 481 (M^+) , 126 (100) .

元素分析: $C_{28}H_{35}N_5O_2S$ として

計算値: C, 64.84; H, 7.32; N, 14.54; S, 6.66.

実測値: C, 64.84; H, 7.42; N, 14.33; S, 6.65.

実施例 7

2- [4- [3- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

1- (3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン (0.71g, 5.0mmol) と2-ブロモ-N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミド (1.49g, 5.0mmol) のDMF (10ml) 溶液に炭酸カリウム (0.76g, 5.5mmol) を加え、 80°C で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル30g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル-クロロホルムより再結晶し、2- [4- (3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] 50

ーNー(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド1.13g(収率63%)を無色結晶として得た。

このアルコール(444mg,1.22mmol)のTHF(10ml)溶液にトリエチルアミン(185mg,1.83mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(14mg,0.06mmol)を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル(167mg,1.46mmol)を滴下し、40分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン(185mg,1.83mmol)を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル(167mg,1.46mmol)を滴下し、30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をDMF(7ml)に溶解し2-メルカプトベンゾオキサゾール(151mg,1.0mmol)、炭酸カリウム(166mg,1.2mmol)と18-クラウン-6(13mg,0.05mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g,展開溶媒;ヘキサン:アセトン=5:1~10:3)で精製し、得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物321mg(収率60%)を無色結晶として得た。

融点:123-125℃

IR(KBr) cm^{-1} :3317,2959,1663,1499,1129.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21(12H,d, $J=6.8\text{Hz}$),2.04(2H,quint, $J=6.8\text{Hz}$),2.46-2.80(8H,m),2.54(2H,t, $J=6.8\text{Hz}$),3.00(2H,sept, $J=6.8\text{Hz}$),3.22(2H,s),3.37(2H,t, $J=6.8\text{Hz}$),7.18(1H,d, $J=8.1\text{Hz}$),7.18(1H,d, $J=6.8\text{Hz}$),7.20-7.32(3H,m),7.43(1H,m),7.59(1H,m),8.62(1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity):494 (M^+),290 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,67.98;H,7.74;N,11.33;S,6.48.

実測値:C,67.84;H,7.78;N,11.22;S,6.43

実施例 8

2-[4-[3-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:113-115℃

IR(KBr) cm^{-1} :3436,3299,2962,1661,1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21(12H,d, $J=6.8\text{Hz}$),2.03(2H,quint, $J=7.1\text{Hz}$),2.51-2.58(6H,m),2.73-2.77(4H,m),3.01(2H,sept, $J=6.8\text{Hz}$),3.22(2H,s),3.41(2H,t, $J=7.1\text{Hz}$),7.18(1H,d, $J=8.3\text{Hz}$),7.18(1H,d, $J=6.8\text{Hz}$),7.29(1H,dd, $J=8.3,6.8\text{Hz}$),7.29(1H,td, $J=7.8,1.2\text{Hz}$),7.41(1H,td, $J=7.8,1.2\text{Hz}$),7.76(1H,dd, $J=7.8,1.2\text{Hz}$),7.85(1H,dd, $J=7.8,1.2\text{Hz}$),8.63(1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity):510 (M^+),139 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OS}_2$ として

計算値:C,65.85;H,7.50;N,10.97;S,12.55.

実測値:C,65.76;H,7.59;N,10.78;S,12.49.

実施例 9

2-[4-[3-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:123-125℃

IR(KBr) cm^{-1} :3429,3273,2961,1659,1506.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.13 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.90 (2H, quint, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.40–2.52 (6H, m) , 2.61–2.65 (4H, m) , 3.05 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.12 (2H, s) , 3.29 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.06–7.10 (2H, m) , 7.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.22 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.38–7.42 (2H, m) , 8.76 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 493 (M^+) , 139 (100) .

実施例10

2- [4- [3- (7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジーン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造 :

10

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶を得た。

融点 : 135–136°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3340, 2961, 1720, 1663.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.07 (2H, quint, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.52–2.57 (6H, m) , 2.73–2.76 (4H, m) , 3.01 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.40 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 4.00 (3H, s) , 7.18 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.3, 7.1\text{Hz}$) , 7.35 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.77 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 7.88 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 8.63 (1H, br s) .

20

EIMS m/z (relative intensity) : 552 (M^+ , 100) .

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

実測値 : C, 65.31; H, 7.57; N, 10.02; S, 5.78.

実施例11

2- [4- [3- (4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジーン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造 :

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を淡橙色結晶として得た。

30

融点 : 132–133°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 3239, 2958, 1717, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.06 (2H, quint, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.52–2.57 (6H, m) , 2.74–2.77 (4H, m) , 3.01 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.23 (2H, s) , 3.45 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 4.00 (3H, s) , 7.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.19 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 6.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.62 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$) , 7.94 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$) , 8.64 (1H, br s) .

40

EIMS m/z (relative intensity) : 552 (M^+ , 100) .

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

実測値 : C, 65.18; H, 7.39; N, 9.90; S, 5.84.

実施例12

2- [4- [3- (オキサゾロ [4,5-b] ピリジン-2-イルチオ) プロピル] ピペラジーン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造 :

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ [4,5-b] ピリジンを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 125–127°C

50

IR (KBr) cm^{-1} :

3431, 3241, 2959, 1664, 1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.09 (2H, quint, $J=7.2\text{Hz}$) , 2.52–2.59 (6H, m) , 2.73–2.77 (4H, m) , 3.01 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s,) , 3.44 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.18 (1H, dd, $J=8.1, 5.1\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$) , 7.69 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$) , 8.45 (1H, dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$) , 8.63 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 495 (M^+) , 302 (100) .

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 65.42; H, 7.52; N, 14.13; S, 6.47.

実測値: C, 65.57; H, 7.63; N, 13.84; S, 6.38.

10

実施例13

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ヒドロキシプロピル-1-ホモピペラジン (158mg, 1mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に炭酸カリウム (152mg, 1.1mmol) と、2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド (298mg, 1mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた固形物をヘキサン-エーテル-アセトンから結晶化させ、2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド 327mg (収率87%) を淡赤色針状晶として得た。このアルコール (130mg, 0.34mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液にトリエチルアミン (52mg, 0.52mmol) と、4-ジメチルアミノピリジン (6mg, 0.05mmol) を加え、次いで氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (59mg, 0.52mmol) をゆっくりと滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

20

得られた残渣をDMF (2ml) に溶解し、2-メルカプトベンゾオキサゾール (51mg, 0.34mmol) と炭酸カリウム (51mg, 0.37mmol) と18-クラウン-6 (11mg, 0.04mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: アセトン=1:1) で精製し、ヘキサン-アセトンより再結晶し、目的化合物140mg (収率81%) を無色針状晶として得た。

30

融点: 109–111°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3275, 1661, 1500, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.89 (2H, quint, $J=5.8\text{Hz}$) , 2.00 (2H, quint, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.67 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.73–2.78 (4H, m) , 2.91–2.96 (4H, m) , 3.03 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.35 (2H, s) , 3.37 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.21–7.31 (3H, m) , 7.43 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.77 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 508 (M^+ , 100) .

40

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

実測値: C, 68.19; H, 8.03; N, 10.79; S, 6.28.

実施例14

2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例13と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

50

融点: 83–85°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3250, 1735, 1719, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.89 (2H, quint, $J=5.8\text{Hz}$) , 2.02 (2H, quint, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.68 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.73–2.79 (4H, m) , 2.91–2.96 (4H, m) , 3.02 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.35 (2H, s) , 3.40 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.00 (3H, s) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.34 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.76 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$) , 8.77 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 566 (M^+) , 153 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 65.70; H, 7.47; N, 9.89; S, 5.66.

実測値: C, 65.81; H, 7.56; N, 9.79; S, 5.65.

実施例15

2-[4-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例13と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 73–75°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3240, 1660, 1497, 1403.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.87–1.95 (2H, m) , 2.01–2.10 (2H, m) , 2.67–2.73 (2H, m) , 2.75–2.82 (4H, m) , 2.92–2.96 (4H, m) , 3.03 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.36 (2H, s) , 3.43 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.18 (1H, dd, $J=8.0, 5.0\text{Hz}$) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.28 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$) , 8.45 (1H, dd, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$) , 8.78 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 509 (M^+) , 316 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.52; H, 7.74; N, 13.64; S, 6.25.

実測値: C, 65.52; H, 7.71; N, 13.44; S, 6.31.

実施例16

N-[2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル尿素の製造:

n-ヘプチルアミン (2.30g, 20mmol) のTHF (20ml) 溶液に、氷冷攪拌下、臭化プロモアセチル (2.02g, 10mmol) のTHF (10ml) 溶液を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗2-ブロモ-N-ヘプチルアセトアミドを2.36g (収率99%)を油状物として得た。

このアミド (2.36g, 10mmol) と1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.30g, 10mmol) のアセトニトリル (40ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.52g, 11mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、N-ヘプチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド2.39g (収率83%)を無色油状物として得た。

このアミド (1.69g, 5.92mmol) のTHF (40ml) 溶液に氷冷攪拌下、リチウム水素化アルミニウム (380mg, 10mmol) を加え、室温に戻し15分間攪拌後、2時間加熱還流した。氷冷攪拌下、飽和塩化アンモニウム水を反応液が白濁するまでゆっくりと加え、析出物をセライト濾別し、濾液を無水炭酸ナトリウム乾燥後、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 (シリカゲル75g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、2-[4-(2-ヘプチルアミノエチル)ピペラジン-1

10

20

30

40

50

ーイル] エタノール694mg (収率43%) を無色油状物として得た。

このアミノアルコール (271mg, 1mmol) のクロロホルム (5ml) 溶液に、イソシアン酸2,6-ジイソプロピルフェニル (204mg, 1mmol) を加え、15分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル10g, 展開溶媒; アンモニア溶媒メタノール: クロロホルム=3:97) で精製し、得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] エチル] 尿素340mg (収率71%) を無色針状晶として得た。

このアルコール (338mg, 0.71mmol) のTHF (5ml) 溶液に、トリエチルアミン (93mg, 0.92mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (9mg, 0.07mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (89mg, 0.78mmol) を滴下し、30分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン (93mg, 0.92mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (89mg, 0.78mmol) を滴下し、20分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をDMF (3ml) に溶解し、2-メルカプトベンゾオキサゾール (91mg, 0.6mmol)、炭酸カリウム (104mg, 0.75mmol) と18-クラウン-6 (16mg, 0.06mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:1~10:3) で精製し得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物243mg (収率57%) を無色針状晶として得た。

融点: 110-111℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 2956, 1627, 1498, 1130.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14-1.36 (22H, m), 2.39-2.61 (8H, m), 2.63 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.16 (2H, sept, $J=7.1\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.46 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.19-7.30 (3H, m), 7.41 (1H, dd, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 607 (M^+), 254 (100).

元素分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 69.15; H, 8.79; N, 11.52; S, 5.27.

実測値: C, 69.27; H, 8.93; N, 11.29; S, 5.32.

実施例17

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル] 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例16と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 125-126℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3304, 2957, 1725, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.20 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.25-1.33 (8H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.54-2.65 (6H, m), 2.71 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.16 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.40-3.47 (4H, m), 3.98 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 6.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 665 (M^+), 265 (100).

元素分析: $C_{37}H_{55}N_5O_4S$ として

計算値: C, 66.73; H, 8.32; N, 10.52; S, 4.81.

実測値: C, 66.77; H, 8.24; N, 10.45; S, 4.79.

実施例18

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン)-2-イルチオ]エチル]ピペラジーン-1-イル]エチル]尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例16と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 106-108°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3331, 2958, 1628, 1495.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.9Hz$), 1.20 (12H, d, $J=6.9Hz$), 1.26-1.33 (8H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.55-2.66 (6H, m), 2.73 (2H, t, $J=6.7Hz$), 3.16 (2H, sept, $J=6.9Hz$), 3.34 (2H, t, $J=7.3Hz$), 3.44-3.50 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.5Hz$), 7.13 (1H, d, $J=6.4Hz$), 7.17 (1H, dd, $J=8.1, 4.9Hz$), 7.23 (1H, dd, $J=8.5, 6.4Hz$), 7.68 (1H, dd, $J=8.1, 1.5Hz$), 8.06 (1H, br s), 8.44 (1H, dd, $J=4.9, 1.5Hz$).

EIMS m/z (relative intensity): 608 (M^+), 188 (100).

元素分析: $C_{34}H_{52}N_6O_2S$ として

計算値: C, 67.07; H, 8.61; N, 13.80; S, 5.27.

実測値: C, 67.06; H, 8.52; N, 13.66; S, 5.27.

実施例19

N-[2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジーン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル尿素の製造:

実施例16で得られた2-ブロモ-N-ヘプチルアセトアミド (3.30g, 15mmol) と1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン (2.16g, 15mmol) のアセトニトリル (60ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.49g, 18mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル75g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、N-ヘプチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジーン-1-イル]アセトアミド4.38g (収率97%) を無色油状物として得た。

このアミド (1.50g, 5.0mmol) のTHF (50ml) 溶媒に氷冷攪拌下、リチウム水素化アルミニウム (380mg, 10mmol) を加え、室温に戻し15分間攪拌後、2時間加熱還流した。氷冷攪拌下、飽和塩化アンモニウム水を反応液が白濁するまでゆっくりと加え、析出物をセライト濾別し、濾液を無水炭酸ナトリウム乾燥後、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 (シリカゲル75g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、3-[4-(2-ヘプチルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル]プロパノール586mg (収率41%) を無色油状物として得た。

このアミノアルコール (586mg, 2.05mmol) のクロロホルム (5ml) 溶液に、イソシアン酸2,6-ジイソプロピルフェニル (408mg, 2mmol) を加え、15分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム=3:97) で精製し得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジーン-1-イル]エチル]尿素340mg (収率71%) を無色針状晶として得た。

このアルコール (147mg, 0.3mmol) のTHF (3ml) 溶液にトリエチルアミン (39mg, 0.39mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (3.7mg, 0.03mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホン (38mg, 0.33mmol) を滴下し、30分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミ

10

20

30

40

50

ン (39mg, 0.39mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (38mg, 0.33mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をDMF (3ml) に溶解し 2-メルカプトベンゾオキサゾール (45mg, 0.3mmol)、炭酸カリウム (62mg, 0.45mmol) と 18-クラウン-6 (8mg, 0.03mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 5:1 ~ 5:2) で精製し得られた結晶をエーテル-ペンタンより再結晶し、目的化合物 78mg (収率 42%) を無色結晶として得た。

10

融点: 93-94℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3313, 2959, 2931, 1627, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.20 (12H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.25-1.35 (8H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 1.95 (2H, quint, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.34-2.42 (6H, m), 2.54-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, sept, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.31 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.46 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.17 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 621 (M^+), 188 (100).

元素分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 69.53; H, 8.91; N, 11.26.

実測値: C, 69.51; H, 9.02; N, 11.12.

20

実施例 20

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]エチル]尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 19 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 97-99℃

30

IR (KBr) cm^{-1} :

3428, 3318, 2958, 1728, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.20 (12H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.25-1.34 (8H, m), 1.54-1.59 (2H, m), 1.97 (2H, quint, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.35-2.43 (6H, m), 2.55-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, sept, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.33 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.8, 6.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.17 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 476 ($\text{M}^+ - 203$), 97 (100).

元素分析: $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

40

計算値: C, 67.12; H, 8.45; N, 10.30.

実測値: C, 66.90; H, 8.48; N, 10.12.

実施例 21

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘプチル-N-[2-[4-[3-(オキサゾロ [4,5-b] ピリジン)-2-イルチオ]プロピル]ピペラジン-1-イル]エチル]尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ [4,5-b] ピリジンを用いて実施例 19 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 90-92℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3310, 2958, 1626, 1515.

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.88 (3H, t, J=6.8Hz) , 1.20 (12H, d, J=6.8Hz) , 1.25-1.34 (8H, m) , 1.54-1.59 (2H, m) , 1.98 (2H, quint, J=7.1Hz) , 2.34-2.42 (6H, m) , 2.55-2.66 (6H, m) , 3.16 (2H, sept, J=6.8Hz) , 3.34 (2H, t, J=7.1Hz) , 3.37 (2H, t, J=7.1Hz) , 3.46 (2H, t, J=4.9Hz) , 7.13 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.13 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.17 (1H, dd, J=8.3, 5.1Hz) , 7.23 (1H, dd, J=8.8, 6.6Hz) , 7.68 (1H, dd, J=8.3, 1.5Hz) , 8.16 (1H, br s) , 8.46 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz) .

EIMS m/z (relative intensity) : 622 (M⁺) , 98 (100) .

元素分析: C₃₅H₅₄N₆O₂Sとして

計算値: C, 67.49; H, 8.74; N, 13.49.

実測値: C, 67.36; H, 8.76; N, 13.25.

実施例22

3-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)プロパンアミドの製造;

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(2.6g, 20mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、氷冷下で炭酸ジ-tert-ブチル(5.2g, 24mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル75g、展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン5.5g(収率100%)を無色針状晶として得た。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1.15g, 5mmol)のTHF(20ml)溶液に、トリエチルアミン(607mg, 6mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg, 0.6mmol)を加え、次いで氷冷下で塩化メタンスルホニル(687mg, 6mmol)をゆっくりと滴下し、30分間攪拌した。反応液を濾過しトリエチルアミンを塩酸塩を除去し、濾液を濃縮した。

得られた残渣のDMF(30ml)溶液に2-メルカプトベンゾオキサゾール(756mg, 5mmol)、炭酸カリウム(760mg, 5.5mmol)、18-クラウン-6(132mg, 0.5mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄順次し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(シリカゲル75g、展開溶媒:ヘキサン:アセトン=8:1)で精製し、得られた結晶をヘキサン-エーテルから再結晶し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン1.02g(収率56%)を無色針状晶として得た。

このtert-ブトキシカルボニル体(364mg, 1mmol)にトリフルオロ酢酸(1.8ml)を加え、5分間攪拌し、反応液を濃縮した。エーテルで結晶化し、1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩492mg(収率100%)として得た。

2,6-ジイソプロピルアニリン(1.77g, 10mmol)のクロロホルム(30ml)溶液に、トリエチルアミン(1.11g, 11mmol)を加え、次いで氷冷下でアクリル酸クロリド(905mg, 10mmol)をゆっくりと滴下し、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた結晶をヘキサン-エーテルから再結晶し、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アクリル酸アミド1.9g(収率82%)を無色針状晶として得た。

先に得た1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩(344mg, 0.7mmol)のエタノール(10ml)溶液に、トリエチルアミン(142mg, 1.4mmol)を加え、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アクリル酸アミド(162mg, 0.7mmol)を加え、3日間加熱還流した。反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(シリカゲル25g、展開溶媒:ヘキサン:アセトン=5:1~1:1)で精製し、得られた結晶をヘキサン-エ

10

20

30

40

50

ーテルーアセトンから再結晶し、目的化合物165mg（収率48%）を無色針状晶として得た。

融点:125–127°C

IR (KBr) cm^{-1} :3433,3253,1647,1500,1455.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.12 (12H,d, $J=6.8\text{Hz}$) ,2.40–2.55 (10H,m) ,2.65 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,2.76 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.13 (2H,sept, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.46 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,7.10 (2H,d, $J=7.8\text{Hz}$) ,7.20 (1H,t, $J=7.8\text{Hz}$) ,7.25–7.32 (2H,m) ,7.54–7.59 (2H,m) ,8.88 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :494 (M^+) ,344 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,67.98;H,7.74;N,11.33;S,6.48.

実測値:C,68.05;H,7.69;N,11.23;S,6.45.

実施例23

3-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)プロパンアミドの製造:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりに、1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジンをを用いて実施例22同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:93–95°C

IR (KBr) cm^{-1} :3418,3229,1645,1504,1454.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.12 (12H,d, $J=6.8\text{Hz}$) ,1.95 (2H,quint, $J=6.8\text{Hz}$) ,2.40–2.51 (12H,m) ,2.67 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.13 (2H,sept, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.36 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,7.10 (2H,d, $J=7.6\text{Hz}$) ,7.20 (1H,t, $J=7.6\text{Hz}$) ,7.25–7.33 (2H,m) ,7.54–7.59 (2H,m) ,8.90 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :508 (M^+ ,100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,68.47;H,7.92;N,11.01;S,6.30.

実測値:C,68.51;H,7.90;N,10.85;S,6.30.

実施例24

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-ピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミド(米国特許5,583,147号に記載の方法に準じて合成)(130mg,0.40mmol)のDMF(2.5ml)溶液に、1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩(199mg,0.40mmol)と炭酸カリウム(224mg,1.62mmol)と18-クラウン-6(53mg,0.20mmol)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、目的化合物169mg(収率83%)を無色針状晶として得た。

融点:140–141°C

IR (KBr) cm^{-1} :3440,3308,2824,1695,1480.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.34 (3H,s) ,2.36 (3H,s) ,2.38 (3H,s) ,2.50–2.58 (8H,m) ,2.72 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.00 (2H,s) ,3.40 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,6.80 (1H,s) ,7.19–7.26 (2H,m) ,7.46–7.54 (2H,m) ,8.66 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :504 (M^+) ,179 (100) .

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値:C,54.85;H,5.80;N,13.90.

実測値:C,54.92;H,5.83;N,13.64.

実施例25

N-〔2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル〕-2-〔4-〔2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン-1-イル〕アセトアミドの製造:

1-〔2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-〔2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し、目的化合物を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 3274, 2816, 1699, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.47 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.64-2.72 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.13 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.34 (1H, dt, $J=8.1, 4.9\text{Hz}$), 8.01 (1H, dt, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 8.46 (1H, dt, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.81 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 503 (M^+), 97 (100).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値: C, 52.36; H, 5.59; N, 16.65.

実測値: C, 52.34; H, 5.73; N, 16.39.

実施例26

N-〔2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル〕-2-〔4-〔2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン-1-イル〕アセトアミドの製造:

1-〔2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-〔2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 125-127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3303, 1724, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63-2.85 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 3.52 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.88 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.55 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 561 (M^+), 334 (100).

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値: C, 53.46; H, 5.56; N, 12.47.

実測値: C, 53.41; H, 5.49; N, 12.32.

実施例27

3-〔4-〔2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-〔2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル〕プロパンアミドの製造:

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに、3-アミノ-2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジンを用いて実施例22と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 110-112°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3439, 3242, 2814, 1648, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.54-1.64 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.46-2.82 (12H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.65 (1H, s), 7.21-7.30 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=7.0, 0.8\text{Hz}$), 10.35 (1H, br s).

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値: C, 55.68; H, 6.04; N, 13.53.

10

20

30

40

50

実測値:C,55.76;H,5.99;N,13.39.

実施例28

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:160-161°C

IR (KBr) cm^{-1} :3441,3312,2809,1699,1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.89 (2H,t,J=7.1Hz) ,2.33 (3H,s) ,2.36 (3H,s) ,2.38 (3H,s) ,2.39-2.45 (6H,m) ,2.54-2.60 (4H,m) ,3.01 (2H,s) ,3.29 (2H,t,J=7.1Hz) ,6.80 (1H,s) ,7.19-7.25 (2H,m) ,7.48-7.52 (2H,m) ,8.67 (1H,br s) .

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値:C,55.68;H,6.04;N,13.53.

実測値:C,55.83;H,6.10;N,13.17.

実施例29

N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:79-82°C

IR (KBr) cm^{-1} :3433,3291,2818,1701,1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.07-2.17 (2H,m) ,2.42 (3H,s) ,2.49 (3H,s) ,2.52 (3H,br s) ,2.52-2.66 (8H,m) ,2.72-2.87 (2H,m) ,3.22 (2H,s) ,3.44 (2H,t,J=7.1Hz) ,6.67 (1H,s) ,7.18 (1H,dd,J=8.1,5.1Hz) ,7.69 (1H,dd,J=8.1,1.5Hz) ,8.46 (1H,dd,J=5.1,1.5Hz) ,8.54 (1H,br s) .

実施例30

N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:76-79°C

IR (KBr) cm^{-1} :3430,3305,2819,1725,1694.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.97-2.04 (2H,m) ,2.42 (3H,s) ,2.44 (3H,s) ,2.46 (3H,s) ,2.48-2.53 (6H,m) ,2.61-2.69 (4H,m) ,3.06-3.11 (2H,m) ,3.41 (2H,t,J=7.1Hz) ,3.95 (3H,s) ,6.89 (1H,s) ,7.43 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.81 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,7.84 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,8.72 (1H,br s) .

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値:C,54.24;H,5.78;N,12.16.

10

20

30

40

50

実測値:C,54.44;H,6.01;N,11.79.

実施例31

2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:
1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに1-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:136-139°C

IR (KBr) cm^{-1} :3444,2923,1696,1480,1427.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H,s) ,2.50 (3H,s) ,2.52 (3H,s) ,2.60-2.96 (10H,m) ,3.18-3.27 (2H,m) ,3.48-3.65 (2H,m) ,6.67 (1H,s) ,7.30 (1H,m) ,7.41 (1H,m) ,7.75 (1H,d,J=8.1Hz) ,7.84 (1H,d,J=8.1Hz) ,8.53 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :519 (M^+) ,352 (100) .

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_4$ として

計算値:C,53.15;H,5.62;N,13.47;S,24.67.

実測値:C,53.17;H,5.67;N,13.24;S,24.52.

実施例32

2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造: 20

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し、得られた2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを2塩酸塩とし、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:214-218°C

IR (KBr) cm^{-1} :3240,2923,1679,1485,1438.

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.40 (3H,s) ,2.41 (3H,s) ,2.45 (3H,s) ,3.00-3.81 (15H,m) ,6.93 (1H,s) ,7.13-7.23 (2H,m) ,7.46-7.57 (2H,m) ,9.65 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :519 (M^+) ,352 (100) .

実施例33

N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-3-[4-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]プロパンアミド・2塩酸塩の製造:

3-アミノ-2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン(500mg,2.50mmol)のTHF(10ml)溶液に、トリエチルアミン(277mg,2.75mmol)を加え、次いで氷冷下でアクリル酸クロリド(225mg,2.50mmol)のTHF(3ml)溶液をゆっくりと滴下し、14時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた結晶をクロロホルム-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アクリル酸アミド276mg(収率44%)を無色粉末晶として得た。 40

1-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩(199mg,0.39mmol)のエタノール(10ml)溶液に、トリエチルアミン(79mg,0.78mmol)を加え、先に得たN-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アクリル酸アミド(100mg,0.39mmol)を加え、4日間加熱還流した。反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ 50

トリウムで乾燥後、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（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20:1）で精製し、N-〔2,4-ビス（メチルチオ）-6-メチル-3-ピリジル〕-3-〔4-〔3-（オキサゾロ〔4,5-b〕ピリジン-2-イルチオ）プロピル〕ピペラジン-1-イル〕プロパンアミドを得た。得られた結晶を2塩酸塩とし、目的化合物193mg（収率81%）を無色粉末晶として得た。

融点：224-227℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 2922, 2424, 1683, 1404.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

2.38-2.47 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.47-3.74 (12H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.2, 5.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.2, 1.3\text{Hz}$), 8.44 (2H, dd, $J=5.1, 1.3\text{Hz}$). 10

EIMS m/z (relative intensity): 532 (M^+), 55 (100).

実施例34

2-〔4-〔2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-〔2,4-ビス（エチルチオ）-6-メチル-3-ピリジル〕アセトアミドの製造：

ナトリウムエトキシド（1.27g, 25mmol）のエタノール（50ml）溶液に、氷冷下でエタンチオール（1.55g, 25mmol）を滴下し30分間攪拌した。氷冷下のまま2,4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン（2.1g, 10mmol）のDMF（40ml）溶液をゆっくりと滴下した。2時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、2,4-ビス（エチルチオ）-6-メチル-3-ニトロピリジン2.45g（収率95%）を黄色針状晶として得た。このニトロピリジン（775mg, 3mmol）を酢酸（30ml）と濃塩酸（1.5ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜鉛（4g, 60mmol）を少量づつ加えた。10分間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、3-アミノ-2,4-ビス（エチルチオ）-6-メチルピリジン590mg（収率86%）を黄色油状物として得た。このアミノピリジン（590mg, 2.6mmol）のTHF（10ml）溶液にトリエチルアミン（304mg, 3mmol）を加え、次いで氷冷下でブromo酢酸ブロミド（606mg, 3mmol）をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60g、展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝10:1→5:1）で精製し、2-ブromo-N-〔2,4-ビス（エチルチオ）-6-メチル-3-ピリジル〕アセトアミド410mg（収率45%）を淡褐色針状晶で得た。このアミド（105mg, 0.3mmol）と1-〔2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩（147mg, 0.3mmol）のアセトニトリル（8ml）溶液に炭酸カリウム（166mg, 1.2mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、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（シリカゲル25g、展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝3:1→クロロホルム：メタノール＝20:1）で精製し、得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物140mg（収率88%）を無色結晶として得た。 40

融点：108-109℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3304, 1697, 1500, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m), 2.74-2.81 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.22-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 531 (M^+), 381 (100).

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値: C, 56.47; H, 6.25; N, 13.17; S, 18.09. 50

実測値:C,56.73;H,6.23;N,13.08;S,18.20.

実施例35

2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに1-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例34と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:118-119°C

IR (KBr) cm^{-1} :3424,3350,1718,1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H,t,J=7.4Hz) ,1.36 (3H,t,J=7.4Hz) ,2.47 (3H,s) ,2.66-2.70 (4H,m) ,2.74-2.78 (4H,m) ,2.87 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.93 (2H,q,J=7.4Hz) ,3.15 (2H,q,J=7.4Hz) ,3.19 (2H,s) ,3.52 (2H,t,J=6.8Hz) ,4.00 (3H,s) ,6.70 (1H,s) ,7.34 (1H,dd,J=8.1,7.8Hz) ,7.77 (1H,dd,J=8.1,1.2Hz) ,7.88 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,8.53 (1H,br s) .
EIMS m/z (relative intensity) :589 (M^+) ,380 (100) .

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値:C,54.99;H,5.98;N,11.87;S,16.31.

実測値:C,54.98;H,5.96;N,11.75;S,16.26.

実施例36

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

ナトリウムイソプロポキシド (2.05g,25mmol) の2-プロパノール (50ml) 溶液に、氷冷下、2-プロパンチオール (1.90g,25mmol) を滴下し30分間攪拌した。氷冷下のまま2,4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン (2.07g,10mmol) のDMF (40ml) 溶液をゆっくりと滴下した。2時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ニトロピリジン2.77g (収率97%) を黄色針状晶として得た。このニトロピリジン (1.08g,3.77mmol) を酢酸 (35ml) と濃塩酸 (1.6ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜鉛 (2.96g,45.25mmol) を少量ずつ加えた。1時間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=30:1→10:1) で精製し、3-アミノ-2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチルピリジン774mg (収率80%) を黄色油状物として得た。

このアミノピリジン (774mg,3.02mmol) のTHF (10ml) 溶液にトリエチルアミン (336mg,3.32mmol) を加え、次いで氷冷下でブromo酢酸ブromid (732mg,3.62mmol) をゆっくりと滴下し、17時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製してN-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブromoアセトアミド595mg (収率52%) を無色粉末晶で得た。

以下、N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブromoアセトアミドの代わりにN-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブromoアセトアミドを用いて実施例24と同様に反応・処理し、得られた2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを2塩酸塩とし、目的化合物を無色粉末結晶として得た。

融点:159-164°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3421, 2965, 1695, 1502, 1454.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.29–1.35 (12H, m), 2.46 (3H, s), 2.93–3.33 (12H, m), 3.52 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.57–7.63 (2H, m), 8.16 (1H, s).

EIMS m/z (relative intensity): 559 (M^+), 125 (100).

実施例37

2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

実施例22に準じて、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を無色粉末晶として得た。

得られた1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (160mg, 0.27mmol) と N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブロモアセトアミド (100mg, 0.27mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に炭酸カリウム (146mg, 1.08mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、得られた結晶をエーテル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物104mg (収率70%) を無色粉末晶として得た。

融点: 186–188°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3197, 2963, 2816, 1660, 1518, 1491.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.35 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.36 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.83–3.05 (8H, m), 3.07 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.34 (2H, s), 3.51 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.19–7.23 (2H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 8.34 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 558 (M^+), 125 (100).

実施例38

2-[4-[2-(ベンズチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンズチアゾールを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 139–142°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2962, 1690, 1456, 1428.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.31 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.34 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 3.05–3.37 (10H, m), 3.46–3.52 (2H, m), 3.61 (1H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 3.74 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.93 (1H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 575 (M^+), 125 (100).

実施例39

N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を無色アモルファスとして得た。

10

20

30

40

50

融点:60–63°C

IR (KBr) cm^{-1} :3302,2960,1726,1702,1482.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.35 (6H,d,J=6.6Hz) ,1.36 (6H,d,J=6.6Hz) ,2.46 (3H,s) ,2.62–2.93 (10H,m) ,3.14–3.24 (2H,m) ,3.46–3.57 (2H,m) ,3.96–4.06 (2H,m) ,4.00 (3H,s) ,6.76 (1H,s) ,7.35 (1H,m) ,7.76 (1H,d,J=7.8Hz) ,7.88 (1H,d,J=7.5Hz) ,8.50 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :617 (M^+) ,334 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値:C,56.38;H,6.36;N,11.34;S,15.57.

実測値:C,56.30;H,6.25;N,11.21;S,15.50.

10

実施例40

N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル-2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末晶として得た。

融点:170–172°C

IR (KBr) cm^{-1} :3416,2967,1699,1615,1496.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.31 (6H,d,J=6.7Hz) ,1.34 (6H,d,J=6.7Hz) ,2.45 (3H,s) ,3.00–3.38 (10H,m) ,3.56–3.65 (3H,m) ,3.74 (2H,t,J=7.1Hz) ,3.94 (1H,sept,J=6.7Hz) ,6.99 (1H,s) ,7.33 (1H,dd,J=8.0,4.9Hz) ,8.00 (1H,dd,J=8.0,1.4Hz) ,8.44 (1H,dd,J=4.9,1.4Hz) ,9.30 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :560 (M^+) ,277 (100) .

実施例41

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

1-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩(110mg,0.22mmol)とN-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブロモアセトアミド(82mg,0.22mmol)のアセトニトリル(4ml)溶液に炭酸カリウム(120mg,0.88mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、得られた2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを2塩酸塩として、目的化合物71mg(収率51%)を無色粉末晶として得た。

融点:178–181°C

IR (KBr) cm^{-1} :3434,2964,1691,1499,1454.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.22 (6H,d,J=6.6Hz) ,1.25 (6H,d,J=6.6Hz) ,2.17–2.25 (2H,m) ,2.37 (3H,s) ,2.83–3.30 (12H,m) ,3.38 (2H,t,J=7.1Hz) ,3.51 (1H,sept,J=6.6Hz) ,3.84 (1H,sept,J=6.6Hz) ,6.90 (1H,s) ,7.21–7.28 (2H,m) ,7.49–7.54 (2H,m) ,8.94 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :573 (M^+) ,111 (100) .

実施例42

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2-メチルチオ-3-ピリジル)アセトアミド・2塩酸塩の製造:

3-アミノ-2-(メチルチオ)ピリジン(248mg,1.77mmol)のTHF(5ml)溶液にトリエチルアミン(197mg,1.95mmol)を加え、次いで氷冷下でブロモ酢酸ブロミド(428mg,2.12

50

mmol) の THF (1ml) 溶液を滴下し、17時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して N- (2-メチルチオ-3-ピリジル) -2-ブロモアセトアミド 104mg (収率 22%) を無色粉末晶で得た。

1- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (190mg, 0.39mmol) と N- (2-メチルチオ-3-ピリジル) -2-ブロモアセトアミド (101mg, 0.39mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に炭酸カリウム (214mg, 1.55mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し 2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2-メチルチオ-3-ピリジル) アセトアミド 147mg (収率 74%) を得た。得られた結晶を 2 塩酸塩とし、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 186-189°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2926, 2553, 1702, 1504, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

2.65 (3H, s), 3.26-3.37 (5H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 3.79 (2H, s), 7.31-7.38 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, m).

EIMS m/z (relative intensity): 443 (M^+), 125 (100).

実施例 43

2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2-メチル-6-メチルチオ-3-ピリジル) アセトアミドの製造:

3-アミノ-2- (メチルチオ) ピリジンの代わりに 3-アミノ-2-メチル-6- (メチルチオ) ピリジンを用いて実施例 42 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 116-117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3265, 2944, 1670, 1497, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.49 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.80 (8H, s), 2.82-2.95 (8H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.20 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 457 (M^+), 125 (100).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.85; H, 6.03; N, 15.07; S, 13.80.

実測値: C, 56.94; H, 5.90; N, 14.94; S, 13.65.

実施例 44

2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (6-メチル-2-メチルチオ-3-ピリジル) アセトアミド・2 塩酸塩の製造:

3-アミノ-2- (メチルチオ) ピリジンの代わりに 3-アミノ-6-メチル-2- (メチルチオ) ピリジンを用いて実施例 42 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 200-203°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2924, 1698, 1507, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.05-3.13 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 3.38 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25-7.31 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 9.32 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 457 (M^+), 125 (100).

10

20

30

40

50

実施例45

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ジメトキシ-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

3-アミノ-2-(メチルチオ)ピリジンの代わりに3-アミノ-2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジンを用いて実施例42と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:113-115°C

IR (KBr) cm^{-1} :3326,2944,1698,1600,1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H,s) ,2.57-2.97 (10H,m) ,3.13-3.22 (2H,m) ,3.45-3.57 (2H,m) ,3.84 (3H,s) ,3.91 (3H,s) ,6.42 (2H,s) ,7.22-7.31 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.58 (1H,m) ,8.22 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :471 (M^+) ,307 (100) .

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,58.58;H,6.20;N,14.85;S,6.80.

実測値:C,58.54;H,6.24;N,14.88;S,6.79.

実施例46

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[4,6-ビス(メチルチオ)-5-ピリミジル]アセトアミドの製造:

4,6-ビス(メチルチオ)-5-アミノピリミジン(120mg,0.7mmol)のTHF(2ml)溶液に室温でトリエチルアミン(78mg,0.8mmol)を加え、次いでブromo酢酸ブromid(141mg,0.7mmol)を滴下し、1時間攪拌した。さらに同量のトリエチルアミンとブromo酢酸ブromidを加え、1時間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、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(シリカゲル20g、展開溶媒;ヘキサン:アセトン=5:1)で精製し、N-[4,6-ビス(メチルチオ)-5-ピリミジル]-2-ブromoアセトアミド78mg(収率40%)を淡黄色結晶として得た。

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩(123mg,0.25mmol)のアセトニトリル(3ml)溶液に炭酸カリウム(104mg,0.75mmol)、先に得られたアミド(78mg,0.25mmol)を順次加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、目的化合物70mg(収率57%)を淡黄色針状晶として得た。

融点:171-172°C

IR (KBr) cm^{-1} :3441,3280,1699,1528,1412.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.54 (6H,s) ,2.63-2.80 (8H,m) ,2.86 (2H,t,J=6.8Hz) ,3.21 (2H,s) ,3.49 (2H,t,J=6.8Hz) ,7.22-7.32 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.59 (1H,m) ,8.67 (1H,s) ,8.67 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :489 ($\text{M}^+ - 1$) ,339 (100) .

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値:C,51.41;H,5.34;N,17.13;S,19.60.

実測値:C,51.42;H,5.45;N,16.90;S,19.41.

実施例47

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリメチル-3-ピリジル)アセトアミドの製造:

3-アミノ-2-(メチルチオ)ピリジンの代わりに3-アミノ-2,4,6-トリメチルピリジンを用いて実施例42と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:159-160°C

IR (KBr) cm^{-1} :3262,2943,1666,1500,1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.21 (3H, s) , 2.46 (3H, s) , 2.51 (3H, s) , 2.65–2.80 (8H, m) , 2.89 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) ,
3.22 (2H, s) , 3.51 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 6.94 (1H, s) , 7.22–7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) ,
7.59 (1H, m) , 8.66 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 439 (M^+) , 163 (100) .

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 62.33; H, 6.69; N, 15.80; S, 7.24.

実測値: C, 62.26; H, 6.68; N, 15.62; S, 7.16.

実施例48

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル
]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造: 10

2,4,6-トリイソプロピルアニリン (219mg, 1.0mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液にトリ
エチルアミン (111mg, 1.1mmol) を加え、次いで氷冷下でブromo酢酸ブromid (222mg, 1.1
mmol) をゆっくりと滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで
抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥後、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 (シリカ
ゲル15g、展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:1) で精製後、ヘキサン-エーテルから再結
晶し、2-ブromo-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミド275mg (収率
81%) を無色針状晶として得た。

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ
酢酸塩 (147mg, 0.3mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (124mg, 0.
9mmol) 、先に得られたアニリド (102mg, 0.3mmol) を順次加え、4時間攪拌した。反応液
を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥後、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 (シリカ
ゲル12g、展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:1) で精製し、ヘキサン-アセトンから再結晶
し目的化合物75mg (収率48%) を無色針状晶として得た。 20

融点: 160–163°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3239, 1666, 1498, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.24 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$) , 2.60–2.76 (8H, m) , 2.84 (2H, t, $J=6.$ 30
8Hz) , 2.89 (1H, sept, $J=6.0\text{Hz}$) , 2.98 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.49 (2H, t,
 $J=6.8\text{Hz}$) , 7.03 (2H, s) , 7.22–7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.67 (1H, br
s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 522 (M^+ , 100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 68.93; H, 8.10; N, 10.72; S, 6.13.

実測値: C, 68.89; H, 8.05; N, 10.64; S, 6.11.

実施例49

2-[4-[2-(ベンゾイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル
]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造: 40

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾイミダゾールを用い
て実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 217–218°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3292, 2959, 1670, 1498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.22 (12H, d, $J=7.1\text{Hz}$) , 1.25 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$) , 2.74–2.97 (11H, m) , 2.99 (2H, sept, J
=7.1Hz) , 3.24–3.27 (2H, m) , 3.35 (2H, s) , 7.04 (2H, s) , 7.19–7.24 (2H, m) , 7.37 (1H, m) ,
7.65 (1H, m) , 8.43 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 521 (M^+) , 372 (100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{OS}$ として

計算値:C,69.06;H,8.31;N,13.41;S,6.14.

実測値:C,69.18;H,8.31;N,13.16;S,6.14.

実施例50

2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:117-118°C

IR (KBr) cm^{-1} :3435,3263,1683,1668,1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=7.1Hz) , 2.24 (6H,d,J=7.1Hz) , 2.60-2.77 (8H,m) , 2.83 (2H,t,J=7.3Hz) , 2.89 (1H,sept,J=7.1Hz) , 2.98 (2H,sept,J=7.1Hz) , 3.22 (2H,s) , 3.54 (2H,t,J=7.3Hz) , 7.03 (2H,s) , 7.29 (1H,m) , 7.41 (1H,m) , 7.76 (1H,m) , 7.85 (1H,m) , 8.56 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :538 (M^+) , 359 (100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値:C,66.88;H,7.86;N,10.40;S,11.90.

実測値:C,66.65;H,7.79;N,10.15;S,11.79.

実施例51

2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:153-155°C

IR (KBr) cm^{-1} :3427,3248,1723,1664,1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=6.8Hz) , 1.24 (6H,d,J=6.8Hz) , 2.60-2.74 (8H,m) , 2.85 (2H,t,J=6.8Hz) , 2.86 (1H,sept,J=6.8Hz) , 2.98 (2H,sept,J=6.8Hz) , 3.21 (2H,s) , 3.51 (2H,t,J=6.8Hz) , 4.00 (3H,s) , 7.03 (2H,s) , 7.35 (1H,t,J=7.8Hz) , 7.77 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) , 7.88 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) , 8.56 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :580 (M^+) , 373 (100) .

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,66.18;H,7.64;N,9.65;S,5.58.

実測値:C,66.27;H,7.63;N,9.46;S,5.52.

実施例52

2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:144-145°C

IR (KBr) cm^{-1} :3434,3247,2959,1668,1490.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=6.8Hz) , 1.24 (6H,d,J=6.8Hz) , 2.62-2.76 (8H,m) , 2.84-2.94 (3H,m) , 2.98 (2H,sept,J=6.8Hz) , 3.22 (2H,s) , 3.56 (2H,t,J=6.7Hz) , 7.03 (2H,s) , 7.19 (1H,dd,J=8.1,4.9Hz) , 7.70 (1H,dd,J=8.1,1.5Hz) , 8.46 (1H,dd,J=4.9,1.5Hz) , 8.56 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :523 (M^+) , 372 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

10

20

30

40

50

計算値:C,66.51;H,7.89;N,13.37;S,6.12.

実測値:C,66.55;H,7.94;N,13.21;S,6.13.

実施例53

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

実施例22に準じて、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりに1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジンを用いて1-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を合成し、実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:125-271°C

10

IR (KBr) cm^{-1} :3429,3234,2958,1663,1503.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.24 (6H,d,J=6.8Hz) ,2.04 (2H,quint,J=7.1Hz) ,2.51-2.56 (6H,m) ,2.72-2.76 (4H,m) ,2.89 (1H,sept,J=6.8Hz) ,2.98 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.22 (2H,s) ,3.38 (2H,t,J=7.1Hz) ,7.03 (2H,s) ,7.21-7.32 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.59 (1H,m) ,8.58 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :536 (M^+ ,100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,69.37;H,8.26;N,10.44;S,5.97.

実測値:C,69.28;H,8.28;N,10.43;S,5.98.

20

実施例54

2-[4-[3-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例53と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:229-231°C (d)

IR (KBr) cm^{-1} :3433,3261,2961,1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.22 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.25 (6H,d,J=6.8Hz) ,2.02 (2H,quint,J=6.5Hz) ,2.58-2.68 (6H,m) ,2.84-2.92 (5H,m) ,2.99 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.31 (2H,t,J=6.5Hz) ,3.32 (2H,s) ,7.04 (2H,s) ,7.17-7.24 (2H,m) ,7.38 (1H,m) ,7.65 (1H,m) ,8.50 (1H,br s) .

30

EIMS m/z (relative intensity) :535 (M^+) ,139 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{OS}$ として

計算値:C,69.49;H,8.47;N,13.07;S,5.98.

実測値:C,69.41;H,8.44;N,12.82;S,5.90.

実施例55

2-[4-[3-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例53と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

40

融点:107-108°C

IR (KBr) cm^{-1} :3436,3227,2956,1669.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.24 (6H,d,J=6.8Hz) ,2.03 (2H,quint,J=7.1Hz) ,2.50-2.55 (6H,m) ,2.72-2.76 (4H,m) ,2.89 (1H,sept,J=6.8Hz) ,2.99 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.22 (2H,s) ,3.41 (2H,t,J=7.1Hz) ,7.03 (2H,s) ,7.29 (1H,m) ,7.41 (1H,m) ,7.76 (1H,m) ,7.85 (1H,m) ,8.59 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :552 (M^+) ,385 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{OS}_2$ として

50

計算値:C,67.35;H,8.02;N,10.13;S,11.60.

実測値:C,67.20;H,8.08;N,10.01;S,11.59.

実施例56

2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例53と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:137-139°C

IR (KBr) cm^{-1} :3433,3260,1727,1661,1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.24 (6H,d,J=6.8Hz) ,2.06 (2H,quint,J=7.1Hz) ,2.52-2.57 (6H,m) ,2.73-2.76 (4H,m) ,2.89 (1H,sept,J=6.8Hz) ,2.99 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.22 (2H,s) ,3.40 (2H,t,J=7.1Hz) ,4.00 (3H,s) ,7.03 (2H,s) ,7.35 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.77 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,7.88 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,8.58 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :594 (M^+) ,348 (100) .

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,66.64;H,7.79;N,9.42;S,5.39.

実測値:C,66.49;H,7.84;N,9.12;S,5.27.

実施例57

2-[4-[3-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例53と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:156-157°C

IR (KBr) cm^{-1} :3433,3248,2958,1662,1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d,J=7.1Hz) ,1.24 (6H,d,J=7.1Hz) ,2.08 (2H,quint,J=7.1Hz) ,2.50-2.56 (6H,m) ,2.72-2.76 (4H,m) ,2.89 (1H,sept,J=7.1Hz) ,2.99 (2H,sept,J=7.1Hz) ,3.22 (2H,s) ,3.43 (2H,t,J=7.1Hz) ,7.03 (2H,s) ,7.18 (1H,dd,J=8.1,5.1Hz) ,7.69 (1H,dd,J=8.1,1.5Hz) ,8.45 (1H,dd,J=5.1,1.5Hz) ,8.59 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :537 (M^+) ,139 (100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,67.01;H,8.06;N,13.02;S,5.96.

実測値:C,67.13;H,8.12;N,12.88;S,6.02.

実施例58

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

濃硫酸(100ml)に氷冷下で2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(5.96g,20mmol)を溶解し、濃硫酸(10ml)に溶解した発煙硝酸(1.51g,24mmol)を滴下し10分間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド6.52g(収率95%)を淡黄色針状晶として得た。

以下、2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:143-145°C

IR (KBr) cm^{-1} :3432,3293,1663,1527,1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H,d,J=6.9Hz) , 1.33 (6H,d,J=7.2Hz) , 2.63–2.70 (4H,m) , 2.74–2.78 (4H,m) , 2.85 (2H,t,J=6.8Hz) , 2.99 (1H,sept,J=6.9Hz) , 3.23 (2H,s) , 3.25 (1H,sept,J=7.2Hz) , 3.49 (2H,t,J=6.8Hz) , 7.22–7.31 (2H,m) , 7.30 (1H,d,J=8.5Hz) , 7.44 (1H,m) , 7.48 (1H,d,J=8.5Hz) , 7.59 (1H,m) , 8.81 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 525 (M^+) , 375 (100) .

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32; S, 6.10.

実測値: C, 61.62; H, 6.70; N, 13.15; S, 6.14.

実施例59

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ジメチルアミノフェニル)アセトアミドの製造:
2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド (3.36g, 6.4mmol) の酢酸 (35ml) 溶液に氷冷下で亜鉛 (8.37g, 128mmol) を加え、室温で5分間攪拌する。この反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、濾液を濃縮した。この残渣を水で希釈後、炭酸カリウムでpH10にし、塩化メチレンで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄、炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド 2.90g (収率91%) を無色針状晶として得た。

このアセトアミド (248mg, 0.5mmol) のアセトニトリル (2ml) 溶液に室温で37%ホルムアルデヒド水溶液 (405mg, 5.0mmol) のアセトニトリル (1ml) 溶液、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (126mg, 2.0mmol) のアセトニトリル (2ml) 溶液、酢酸 (0.1ml) を順次加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物100mg (収率38%) を無色針状晶として得た。

融点: 159–161°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3302, 2936, 1667, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (6H,d,J=6.8Hz) , 1.30 (6H,d,J=6.8Hz) , 2.61 (6H,s) , 2.63–2.67 (4H,m) , 2.74–2.78 (4H,m) , 2.85 (2H,t,J=6.8Hz) , 2.92 (1H,sept,J=6.8Hz) , 3.21 (2H,s) , 3.49 (2H,t,J=6.8Hz) , 3.77 (1H,sept,J=6.8Hz) , 7.16 (2H,s) , 7.21–7.30 (2H,m) , 7.44 (1H,m) , 7.59 (1H,m) , 8.74 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 523 (M^+) , 323 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 66.51; H, 7.89; N, 13.37; S, 6.12.

実測値: C, 66.28; H, 7.95; N, 13.35; S, 6.11.

実施例60

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-(メチルチオ)フェニル)アセトアミドの製造:
N-[3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (500mg) のジメチルジスルフィド (10ml) 溶液に110°Cで加温攪拌下、亜硝酸イソアミル (1ml) をゆっくりと滴下し、同温度で20分間攪拌した。反応液を放冷後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、N-[2,6-ジイソプロピル-3-(メチルチオ)フェニル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド370mg (収率68%) を得た。

以下、N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）-2-[4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル]アセトアミドの代わりにN-[2,6-ジイソプロピル-3-（メチルチオ）フェニル]-2-[4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル]アセトアミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末晶として得た。

融点:148-150°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3286, 2960, 2817, 1664, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.12-1.27 (6H, m), 1.28-1.44 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.59-2.79 (9H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 2.92 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.16-7.30 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.73 (1H, br s). 10

EIMS m/z (relative intensity): 526 (M^+), 56 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.98; H, 7.32; N, 10.49.

実測値: C, 62.79; H, 7.32; N, 10.76.

実施例61

2-[4-[2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル]ピペラジン-1-イル]-N-（2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル）アセトアミドの製造:

2-[4-[2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル]ピペラジン-1-イル]-N-（3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル）アセトアミド (198mg, 0.4mmol) を6%硫酸水 (3.4ml) に溶解し、0°Cで亜硝酸ナトリウム (35mg, 0.5mmol) の水溶液 (0.8ml) を加え、その温度で30分間攪拌した。この反応液を外温140°Cで加熱攪拌した沸騰水 (40ml) にゆっくりと滴下した。滴下10分後、反応液を放冷し、炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒; クロロホルム: 飽和アンモニアメタノール=20:1）で精製し、目的化合物178mg（収率89%）を得、エタノールとヘキサンから再結晶し、無色針状晶として得た。 20

融点: 96-98°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2958, 1667, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.16 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.34 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60-2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.89 (2H, sept, $J=7.1\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.31 (1H, br s), 6.65 (H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, td, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, td, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$), 8.70 (1H, br s). 30

EIMS m/z (relative intensity): 496 (M^+), 125 (100).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

実測値: C, 64.65; H, 7.32; N, 11.16; S, 6.36.

実施例62

2-[4-[2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル]ピペラジン-1-イル]-N-（2,6-ジイソプロピル-3-メシルオキシフェニル）アセトアミドの製造:

2-[4-[2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル]ピペラジン-1-イル]-N-（2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル）アセトアミド (149mg, 0.3mmol) とトリエチルアミン (91mg, 0.9mmol) のTHF (2ml) 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (103mg, 0.9mmol) を加え30分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (46mg, 0.45mmol) 及び塩化メタンスルホニル (52mg, 0.45mmol) を加え20分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、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（シリカゲル20g、展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1）で精製し、得られた粗結晶をアセトンと 50

ヘキサンから再結晶し、目的化合物を120mg（収率70％）を無色結晶として得た。

融点:164–166°C (d.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3273, 1668, 1450, 1455.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.19 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.33 (6H, d, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.65–2.81 (8H, m) , 2.86–2.90 (2H, m) , 2.94 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (5H, s) , 3.34 (1H, sept, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.51 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.23–7.31 (2H, m) , 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.44 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.72 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 574 (M^+) , 410 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.15; H, 6.69; N, 9.69; S, 11.09.

実測値: C, 58.18; H, 6.63; N, 9.74; S, 11.05.

実施例63

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-アセチルオキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (176mg, 0.354 mmol) のピリジン (1ml) 溶液に無水酢酸 (2ml) を加え、室温で90分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル20g、展開溶媒; クロロホルム: メタノール=30:1→20:1) で精製し、得られた粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、目的化合物を140mg（収率73％）を無色針状晶として得た。

融点: 129–131°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3291, 1760, 1665, 1499.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.26 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$) , 2.32 (3H, s) , 2.64–2.81 (8H, m) , 2.86–2.92 (2H, m) , 2.95 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.11 (1H, sept, $J=7.1\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.51 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.23–7.33 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.59 (1H, m) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 538 (M^+) , 388 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.02; H, 7.15; N, 10.30; S, 5.89.

実測値: C, 63.64; H, 7.10; N, 10.23; S, 5.92.

実施例64

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)アセトアミド・2塩酸塩の製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (200mg, 0.40 mmol) のDMF (2ml) 溶液に水素化ナトリウム (21mg, 0.48 mmol) を加え、40°Cで10分間攪拌後、ヨードメタン (68mg, 0.48 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)アセトアミド 47mg（収率23％）を得た。これを2塩酸塩として再結晶し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 218–222°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 2963, 1669, 1506, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.17 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.29 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.96 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.17 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.47–3.64 (10H, m) , 3.67–3.75 (2H, m) , 3.81 (3H, s) , 4.11 (2H, s) , 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.17 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.28–7.37 (2H, m) , 7.53–7.63 (2H, m)

EIMS m/z (relative intensity) : 510 (M^+) , 360 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.58; H, 6.99; N, 9.43; Cl, 11.93.

実測値: C, 56.88; H, 6.94; N, 9.47; Cl, 11.64.

実施例65

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,6-ジイソプロピル-3-(2-エトキシエチルオキシ)フェニル]アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (150mg, 0.30mmol) のアセトニトリル (3ml) 溶液に 2-ブロモエチルエチルエーテル (2ml) とフッ化カリウム-アルミナ担持触媒 (40wt%, 225mg, 1.51mmol) を加え、41時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: アンモニア飽和メタノール=20:1) で精製し、粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物120mg (収率70%) を無色粉末晶として得た。

融点: 100–103°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2960, 1661, 1498, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.32 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.62–2.79 (8H, m) , 2.86 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$) , 2.93 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.19 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.50 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$) , 3.59 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.81 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$) , 4.09 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$) , 6.83 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.09 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.22–7.30 (2H, m) , 7.43 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.56 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 568 (M^+) , 276 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85; S, 5.64.

実測値: C, 65.16; H, 7.75; N, 9.81; S, 5.70.

実施例66

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (107mg, 0.22mmol) のアセトニトリル (3ml) 溶液に氷冷下、硝酸アセチル (145mg, 0.75mmol) を加え10分間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸水素ナトリウム水を加え、アルカリ性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物60mg (収率51%) を黄色粉末晶として得た。

融点: 139–141°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3256, 2962, 1690, 1480, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.38 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.63–2.73 (4H, m) , 2.73–2.79 (4H, m) , 2.87 (4H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.92 (1H, sept, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.20 (1H, sept, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.22

10

20

30

40

50

(2H,s), 3.50 (2H,t, J=6.9Hz), 7.23–7.32 (2H,m), 7.44 (1H,m), 7.58 (1H,m), 7.93 (1H,s), 8.83 (1H,br s), 11.10 (1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity): 541 (M^+), 377 (100).

元素分析: $C_{27}H_{35}N_5O_5S$ として

計算値: C, 59.87; H, 6.51; N, 12.93; S, 5.92.

実測値: C, 59.81; H, 6.64; N, 12.94; S, 5.84.

実施例67

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

1-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (206mg, 0.41mmol) と N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)-2-ブロモアセトアミド (140mg, 0.41mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に炭酸カリウム (226mg, 1.63mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をクロロホルムと酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物179mg (収率81%) を無色粉末晶として得た。

融点: 156–158°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3277, 2936, 1665, 1499, 1455.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (6H,d, J=6.9Hz), 1.32 (6H,d, J=6.9Hz), 2.05 (2H,quint, J=6.9Hz), 2.51–2.62 (4H,m), 2.55 (2H,t, J=6.9Hz), 2.73–2.79 (4H,m), 2.99 (1H,sept, J=6.9Hz), 3.24 (2H,s), 3.25 (1H,sept, J=6.9Hz), 3.38 (2H,t, J=6.9Hz), 7.24–7.31 (2H,m), 7.30 (1H,d, J=8.7Hz), 7.43 (1H,m), 7.47 (1H,d, J=8.7Hz), 7.58 (1H,m), 8.83 (1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity): 539 (M^+), 193 (100).

元素分析: $C_{28}H_{37}N_5O_4S$ として

計算値: C, 62.31; H, 6.91; N, 12.98.

実測値: C, 62.23; H, 6.94; N, 12.85.

実施例68

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-(メチルチオ)フェニル)アセトアミドの製造:

N-[3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミドの代わりにN-[3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル]-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル]アセトアミドを用いて実施例60と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末結晶として得た。

融点: 126–127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2961, 1662, 1499, 1454.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.13–1.22 (6H,m), 1.30–1.39 (6H,m), 2.04 (2H,quint, J=6.9Hz), 2.43 (3H,s), 2.51–2.57 (4H,m), 2.54 (2H,t, J=6.9Hz), 2.72–2.80 (5H,m), 2.93 (1H,sept, J=6.9Hz), 3.21 (2H,s), 3.38 (2H,t, J=6.9Hz), 7.16–7.31 (4H,m), 7.43 (1H,m), 7.59 (1H,m), 8.76 (1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity): 540 (M^+), 70 (100).

元素分析: $C_{29}H_{40}N_4O_2S_2$ として

計算値: C, 64.41; H, 7.46; N, 10.36.

実測値: C, 64.46; H, 7.48; N, 10.55.

実施例69

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]

ル] -N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミドの製造：
 2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル]
 -N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル) アセトアミドの代わりに2-[
 4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル]
 -N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル) アセトアミドを用いて実施例61と同
 様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:176-178°C

IR (KBr) cm^{-1} :3263,2960,1665,1496,1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.16 (6H,d,J=6.9Hz) ,1.34 (6H,d,J=6.9Hz) ,2.05 (2H,quint,J=6.9Hz) ,2.51-2.60 10
 (4H,m) ,2.54 (2H,t,J=6.9Hz) ,2.70-2.77 (4H,m) ,2.91 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.16
 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.21 (2H,s) ,3.38 (2H,t,J=6.9Hz) ,4.80 (1H,br s) ,6.66 (1H
 ,d,J=8.4Hz) ,7.01 (1H,d,J=8.4Hz) ,7.22-7.30 (2H,m) ,7.43 (1H,m) ,7.59 (1H,m)
 ,8.60 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :510 (M^+) ,70 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値:C,65.85;H,7.50;N,10.97.

実測値:C,65.66;H,7.52;N,10.80.

実施例70

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] 20
 -N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル) アセトアミドの製造：

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル]
 -N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (150mg,0.2
 9mmol) をメタノール (2ml) とアセトニトリル (3ml) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエ
 チルアミン (227mg,1.76mmol) とトリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液 (2.0M,0
 .88ml,1.76mmol) を加え14時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水を加え
 アルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥後、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 (展
 開溶媒；ヘキサン：アセトン=7:3) で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルとヘキサン
 から再結晶し、目的化合物31mg (収率20%) を無色粉末晶として得た。 30

融点:105-107°C

IR (KBr) cm^{-1} :3289,2959,1663,1501,1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H,d,J=6.9Hz) ,1.29 (6H,d,J=6.9Hz) ,2.04 (2H,quint,J=6.9Hz) ,2.51-2.59
 (4H,m) ,2.54 (2H,t,J=6.9Hz) ,2.71-2.78 (4H,m) ,2.92 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.19
 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.21 (2H,s) ,3.38 (2H,t,J=6.9Hz) ,3.80 (3H,s) ,6.84 (1H,d,
 J=8.6Hz) ,7.12 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.22-7.31 (2H,m) ,7.43 (1H,m) ,7.59 (1H,m) ,8.
 60 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :524 (M^+) ,290 (100) .

実施例71

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] 40
 -N-(2,6-ジイソプロピル-3-(2-エトキシエチルオキシ) フェニル) アセ
 トアミドの製造：

N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) -2-[4-(3-ヒドロキシ
 プロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (180mg,0.61mmol) のDMF (3ml) 溶液に
 2-ブロモエチルエチルエーテル (2ml) とフッ化カリウム-アルミナ担持触媒 (40wt% ,
 355mg,2.39mmol) を加え、50°Cで3時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を水で希釈し酢酸
 エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (展開溶媒；クロロホルム：メタ
 ノール=20:1) で精製し、N-(2,6-ジイソプロピル-3-(2-エトキシエチルオキ 50

シ) フェニル) - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド 90mg (収率 42%) を無色粉末晶として得た。

以下、N - (2,6 - ジイソプロピルフェニル) - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミドの代わりに N - (2,6 - ジイソプロピル - 3 - (2 - エトキシエチルオキシ) フェニル) - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミドを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 99 - 100°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3267, 2962, 1664, 1501, 1455.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.32 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.04 (2H, quint, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.51 - 2.59 (4H, m) , 2.54 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.70 - 2.77 (4H, m) , 2.91 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.16 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.38 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.59 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.81 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$) , 4.09 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$) , 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.22 - 7.31 (2H, m) , 7.43 (1H, m) , 7.59 (1H, m) , 8.59 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 582 (M^+) , 139 (100) .

実施例 72

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - (2,6 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドの製造:

炭酸ナトリウム (51mg, 0.5mmol) の水 (1ml) 溶液にスルファニル酸 (167mg, 1.0mmol) を加え、加熱溶解後、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (73mg, 1.1mmol) を加え、濃塩酸 (0.25ml) を滴下し無色の懸濁液を調製した。

水酸化ナトリウム (212mg, 5.5mmol) の水 (1.2ml) 溶液に 3,5 - ジイソプロピルフェノール (172mg, 1.0mmol) を加え、加熱溶解後、氷冷下で先に調製した懸濁液をゆっくりと滴下し、室温で 2 時間攪拌した。50°C でハイドロサルファイトナトリウムを反応液の赤色がほぼ消失するまで加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、4 - アミノ - 3,5 - ジイソプロピルフェノール 107mg (収率 58%) を紫色針状晶として得た。

以下、2,4,6 - トリイソプロピルアニリンの代わりに 4 - アミノ - 3,5 - ジイソプロピルフェノールを用いて実施例 48 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 162 - 164°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 2961, 1665, 1499, 1455.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.17 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.60 - 2.76 (8H, m) , 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.93 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.20 (2H, s) , 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 5.59 (1H, br s) , 6.62 (2H, s) , 7.22 - 7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.47 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 496 (M^+) , 97 (100) .

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

実測値: C, 65.35; H, 7.42; N, 11.12; S, 6.41.

実施例 73

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - (4 - アセトキシ - 2,6 - ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - (2,6 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド (149mg, 0.3mmol) のピリジン (1ml) 溶液に氷冷下で無水酢酸 (2ml) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、

10

20

30

40

50

目的化合物166mg (収率100%) を無色針状晶として得た。

融点: 126–129°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3275, 1762, 1664, 1498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.30 (3H, s) , 2.60–2.78 (8H, m) , 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.99 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 6.89 (2H, s) , 7.22–7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.59 (1H, m) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 538 (M^+) , 276 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.23; H, 7.14; N, 10.33.

実測値: C, 64.22; H, 7.08; N, 10.27.

実施例74

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メシルオキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (50mg, 0.1mmol) のTHF (1ml) 溶液にトリエチルアミン (30mg, 0.3mmol) を加え、次いで氷冷下で塩化メタンスルホニル (34mg, 0.3mmol) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄膜クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=19:1) で精製し、目的化合物47mg (収率82%) を無色針状晶として得た。

融点: 115–117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3222, 1666, 1497, 1367.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.60–2.77 (8H, m) , 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.14 (3H, s) , 3.22 (2H, s) , 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.08 (2H, s) , 7.22–7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.59 (1H, m) , 8.63 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 574 (M^+) , 125 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.97; H, 6.71; N, 9.66.

実測値: C, 58.06; H, 6.63; N, 9.56.

実施例75

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (99mg, 0.2mmol) のDMF (2ml) 溶液に水素化ナトリウム (7mg, 0.3mmol) を加え、60°Cで10分間加熱した後、室温でヨードメタン (43mg, 0.3mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:3) で精製し、目的化合物44mg (収率43%) を無色針状晶として得た。

融点: 115–117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3238, 1662, 1500, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.60–2.78 (8H, m) , 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.97 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.50 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.81 (3H, s) , 6.71 (2H, s) , 7.22–7.31 (2H, m) , 7.44 (1H, m) , 7.58 (1H, m) , 8.45 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 510 (M^+) , 276 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97; S, 6.28.

実測値;C,65.80;H,7.63;N,10.71;S,6.05.

実施例76

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(4-ジエトキシホスホリルオキシ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

ヨードメタンの代わりに塩化ジエチルリン酸を用いて実施例75と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:108-109°C

IR (KBr) cm^{-1} :3440,3276,1673,1497,1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.36 (6H,m) ,2.60-2.78 (8H,m) ,2.85 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.97 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.21 (2H,s) ,3.49 (2H,t,J=6.8Hz) ,4.22 (4H,m) ,7.02 (2H,s) ,7.22-7.31 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.58 (1H,m) ,8.53 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :632 (M^+) ,482 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ として

計算値:C,58.84;H,7.17;N,8.85.

実測値;C,59.00;H,7.22;N,8.79.

実施例77

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-エトキシカルボニルメチルオキシフェニル)アセトアミドの製造:

ヨードメタンの代わりにブromo酢酸エチルを用いて実施例75と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:118-120°C

IR (KBr) cm^{-1} :3330,2939,1766,1662,1499.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.32 (3H,t,J=7.2Hz) ,2.60-2.78 (8H,m) ,2.84 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.97 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.20 (2H,s) ,3.49 (2H,t,J=6.8Hz) ,4.29 (2H,q,J=7.2Hz) ,4.61 (2H,s) ,6.73 (2H,s) ,7.22-7.31 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.58 (1H,m) ,8.48 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :582 (M^+) ,363 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値:C,63.89;H,7.26;N,9.61;S,5.50.

実測値;C,63.94;H,7.33;N,9.57;S,5.54.

実施例78

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,6-ジイソプロピル-4-(2-エトキシエチル)オキシフェニル]アセトアミドの製造:

ヨードメタンの代わりにクロロエチルエチルエーテルを用いて実施例75と同様に反応・処理して目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:92-95°C

IR (KBr) cm^{-1} :3429,3296,1664,1501,1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H,d,J=6.8Hz) ,1.25 (3H,t,J=7.0Hz) ,2.60-2.78 (8H,m) ,2.85 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.96 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.20 (2H,s) ,3.49 (2H,t,J=6.8Hz) ,3.61 (2H,q,J=7.0Hz) ,3.79 (2H,t,J=5.5Hz) ,4.13 (2H,t,J=5.5Hz) ,6.74 (2H,s) ,7.22-7.31 (2H,m) ,7.44 (1H,m) ,7.58 (1H,m) ,8.46 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :568 (M^+) ,405 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,65.46;H,7.80;N,9.85;S,5.64.

10

20

30

40

50

実測値;C,65.42;H,7.75;N,9.73;S,5.68.

実施例79

N-[2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素の製造:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(2.60g,20mmol)のアセトニトリル(35ml)溶液に、炭酸カリウム(3.04mg,22mmol)を加え、氷冷下でクロロアセトニトリルを(1.51g,20mmol)を滴下した。室温で30分間攪拌後、45°Cで30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル100g,展開溶媒;クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1→10:1)で精製し、4-(シアノメチル)ピペラジン-1-エタノール3.20g(収率95%)を得た。

10

水素化リチウムアルミニウムTHF溶液(20ml,20mmol)にアルゴン気流下、4-(シアノメチル)ピペラジン-1-エタノール(1.69g,10mmol)のTHF(20ml)溶液を氷冷下に加え室温で5分間攪拌後、90分間加熱還流した。この反応液を放冷後、氷冷下でエタノールで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で15分間攪拌した。セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4-(アミノメチル)ピペラジン-1-エタノールを得た。

4-(アミノメチル)ピペラジン-1-エタノールのクロロホルム(20ml)溶液に、室温で、イソシアン酸2,6-ジイソプロピルフェニル(2.03g,10mmol)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、5分間攪拌する。この反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル100g,展開溶媒;クロロホルム→クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1)で精製しN-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素を2.03g(収率54%)で得た。

20

以下、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミドの代わりにN-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素を用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:152-153°C

IR(KBr) cm^{-1} :3345,3276,1633,1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19(12H,d,J=6.8Hz),2.22-2.38(10H,m),2.70(2H,t,J=7.1Hz),3.25(2H,q,J=5.6Hz),3.30(2H,sept,J=6.8Hz),3.41(2H,t,J=7.1Hz),4.90(1H,t,J=5.6Hz),5.68(1H,br s),7.19-7.35(5H,m),7.43(1H,m),7.59(1H,m).

30

EIMS m/z (relative intensity):509(M^+),227(100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,65.98;H,7.71;N,13.74;S,6.29.

実測値:C,65.98;H,7.63;N,13.60;S,6.24.

実施例80

N-[2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

40

融点:120-122°C

IR(KBr) cm^{-1} :3329,3280,1632,1567.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20(12H,d,J=6.1Hz),2.49-2.53(10H,m),2.86-2.89(2H,m),3.11-3.15(2H,m),3.24-3.39(4H,m),4.81(1H,t,J=5.0Hz),5.70(1H,br s),7.14-7.20(2H,m),7.23(1H,d,J=8.6Hz),7.23(1H,d,J=6.8Hz),7.35(1H,dd,J=8.6,6.8Hz),7.43-7.56(2H,m).

EIMS m/z (relative intensity):508(M^+),156(100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ として

50

計算値:C,66.11;H,7.92;N,16.52;S,6.30.

実測値:C,65.87;H,8.02;N,16.32;S,6.26.

実施例81

N-[2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:147-149°C

IR (KBr) cm^{-1} :3327,3260,1632,1567.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H,d,J=6.8Hz) ,2.25-2.38 (10H,m) ,2.70 (2H,d,J=7.1Hz) ,3.25 (2H,q,J=5.9Hz) ,3.30 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.46 (2H,t,J=7.1Hz) ,4.91 (1H,t,J=5.9Hz) ,5.67 (1H,br.s) ,7.20 (1H,d,J=8.4Hz) ,7.20 (1H,d,J=7.3Hz) ,7.26-7.34 (2H,m) ,7.42 (1H,td,J=8.1,0.8Hz) ,7.76 (1H,dd,J=8.1,0.8Hz) ,7.86 (1H,dd,J=8.1,0.8Hz) .

EIMS m/z (relative intensity) :525 (M^+) ,293 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値:C,63.96;H,7.48;N,13.32;S,12.20.

実測値:C,63.82;H,7.51;N,13.14;S,12.27.

実施例82

N-[2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:186-188°C

IR (KBr) cm^{-1} :3414,3349,1718,1668,1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H,d,J=6.8Hz) ,2.24-2.37 (10H,m) ,2.72 (2H,t,J=7.0Hz) ,3.25 (2H,q,J=5.4Hz) ,3.30 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.44 (2H,t,J=7.0Hz) ,3.99 (3H,s) ,4.88 (1H,t,J=5.4Hz) ,5.67 (1H,br.s) ,7.20 (1H,d,J=7.1Hz) ,7.20 (1H,d,J=8.3Hz) ,7.32 (1H,d,J=8.3,7.1Hz) ,7.35 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.77 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) ,7.88 (1H,dd,J=7.8,1.2Hz) .

EIMS m/z (relative intensity) :567 (M^+) ,146 (100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,63.47;H,7.28;N,12.34;S,5.65.

実測値:C,63.53;H,7.25;N,12.10;S,5.59.

実施例83

N-[2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:175-176°C

IR (KBr) cm^{-1} :3385,3313,1660,1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19 (12H,d,J=6.8Hz) ,2.25-2.38 (10H,m) ,2.73 (2H,t,J=7.1Hz) ,3.25 (2H,q,J=6.1Hz) ,3.30 (2H,sept,J=6.8Hz) ,3.49 (2H,t,J=7.1Hz) ,4.90 (1H,t,J=6.1Hz) ,5.69 (1H,br.s) ,7.18 (1H,dd,J=8.1,4.9Hz) ,7.21 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.21 (1H,d,J=6.8Hz) ,7.33 (1H,dd,J=8.6,6.8Hz) ,7.69 (1H,dd,J=8.1,1.5Hz) ,8.46 (1H,dd,J=4.9,1.5Hz) .

10

20

30

40

50

EIMS m/z (relative intensity) : 510 (M^+), 97 (100) .

元素分析: $C_{27}H_{38}N_6O_2S$ として

計算値: C, 63.50; H, 7.50; N, 16.46; S, 6.28.

実測値: C, 63.63; H, 7.50; N, 16.16; S, 6.21.

実施例84

4- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) ブチルアミドの製造:

2,6-ジイソプロピルアニリン (1.77g, 10mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.11g, 11mmol) を加え、次いで氷冷下で 4-ブromo酪酸ブロミド (1.95g, 10.5mmol) をゆっくりと滴下し、20分間反応した。反応液を水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を0.5NHCl、水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (シリカゲル120g、展開溶媒; ヘキサン: アセトン=7:1→5:1) で精製し、得られた粗結晶をヘキサン-アセトンから再結晶し、4-ブromo-N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) ブチルアミド2.06g (収率63%) を無色針状晶として得た。

このアミド (655mg, 2mmol) と 1- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (983mg, 2mmol) のアセトニトリル (15ml) 溶液に炭酸カリウム (1.11g, 8mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル75g、展開溶媒; クロロホルム: メタノール=25:1→クロロホルム: アンモニア飽和メタノール10:1) で精製し、得られた粗結晶をアセトン-エーテル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物117mg (収率12%) を無色結晶として得た。

融点: 134-136°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3290, 1652, 1500.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.12 (12H, d, $J=6.8Hz$), 1.77-1.82 (2H, m), 2.34-2.41 (6H, m), 2.50-2.52 (6H, m), 2.75 (2H, t, $J=6.8Hz$), 3.08 (2H, sept, $J=6.8Hz$), 3.46 (2H, t, $J=6.8Hz$), 7.10 (2H, d, $J=7.6Hz$), 7.20 (1H, t, $J=7.6Hz$), 7.25-7.32 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.72 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 508 (M^+ , 100) .

元素分析: $C_{29}H_{40}N_4O_2S$ として

計算値: C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

実測値: C, 68.31; H, 8.03; N, 11.25; S, 6.26.

実施例85

2- [4- [2- (7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-トリフルオロメチルフェノール (4.86g, 30mmol) のアセトニトリル (60ml) 溶液に無水酢酸 (3.30g, 33mmol) と発煙硝酸 (2.05g, 33mmol) を0°Cで混合し得られる硝酸アセチルを0°Cで滴下し、10分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (シリカゲル60g、展開溶媒; ヘキサン: 塩化メレン=5:1) で精製し、2-ニトロ-6-トリフルオロメチルフェノール2.1g (収率33%) を淡黄色結晶として得た。

得られたニトロ体 (2.0g, 9.65mmol) のエタノール (60ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (1.0g) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮し2-アミノ-6-トリフルオロメチルフェノール1.70g (収率99%) を淡黄色結晶として得た。

このアミノフェノール (1.70g, 9.6mmol) のエタノール (30ml) 溶液にジチオ炭酸O-エ

チルカリウム (1.68g, 11mmol) を加え、16時間加熱還流後、溶媒を留去した。残渣を水に溶解し、2N塩酸を加えpH3-4とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (シリカゲル60g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:1) で精製し、2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール1.78g (収率81%) を淡褐色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 135-137°C (d.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3229, 1664, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.64-2.68 (4H, m), 2.71-2.75 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=8.3, 7.1\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.59 (1H, br s),

EIMS m/z (relative intensity): 548 (M^+), 261 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 61.30; H, 6.43; N, 10.21; F, 10.39.

実測値: C, 61.31; H, 6.41; N, 10.15; F, 10.16.

実施例86

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.43g, 11mmol) と2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドのアセトニトリル (50ml) 溶液に炭酸カリウム (1.52g, 11mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド2.5g (収率69%) を無色針状晶として得た。

このアセトアミド体 (640mg, 1.76mmol) のメタノールとアセトニトリル (1:4) の混合溶液 (10ml) にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.43ml, 2.46mmol) および、トリメチルシリルジアゾメタン (1.23ml, 2.46mmol) を滴下し、12時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣に2N水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミド550mg (収率83%) を無色結晶として得た。

このアセトアミドを2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに用い、実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 122-123°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3471, 3266, 2961, 1633, 1603.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.64-2.69 (4H, m), 2.69-2.74 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.97 (2H, sept, $J=7.0\text{Hz}$), 3.19 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 6.71 (2H, s), 7.38 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 578 (M^+), 111 (100).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

10

20

30

40

50

計算値:C,60.19;H,6.44;N,9.68;F,9.85.

実測値:C,60.43;H,6.49;N,9.63;F,9.57.

実施例87

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:115-117°C

IR (KBr) cm^{-1} :3441,3294,1665,1526,1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H,d,J=6.9Hz) ,1.33 (6H,d,J=7.1Hz) ,2.64-2.69 (4H,s) ,2.72-2.76 (4H,m) ,2.86 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.99 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.22 (2H,s) ,3.25 (1H,sept,J=7.1Hz) ,3.50 (2H,t,J=6.8Hz) ,7.30 (1H,d,J=8.5Hz) ,7.38 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.47 (1H,d,J=8.5Hz) ,7.48 (1H,d,J=7.8Hz) ,7.76 (1H,d,J=7.8Hz) ,8.80 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :593 (M^+) ,375 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値:C,56.65;H,5.77;N,11.80.

実測値:C,56.66;H,5.85;N,11.75.

実施例88

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル)アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-ピリジン-3-イル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:153-155°C (d.)

IR (KBr) cm^{-1} :3437,3280,1653,1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H,s) ,2.50 (3H,m) ,2.52 (3H,s) ,2.65-2.70 (4H,m) ,2.73-2.78 (4H,m) ,2.86 (2H,t,J=7.0Hz) ,3.19 (2H,s) ,3.50 (2H,t,J=7.0Hz) ,6.67 (1H,s) ,7.37 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.47 (1H,d,J=7.8Hz) ,7.76 (1H,d,J=7.8Hz) ,8.55 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :571 (M^+) ,354 (100) .

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値:C,50.42;H,4.94;N,12.25.

実測値:C,50.49;H,4.98;N,12.14.

実施例89

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル)アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:107-108°C

IR (KBr) cm^{-1} :3438,3298,1702,1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H,t,J=7.3Hz) ,1.35 (3H,t,J=7.3Hz) ,2.47 (3H,s) ,2.64-2.71 (4H,m) ,2.73-2.79 (4H,m) ,2.86 (2H,t,J=6.8Hz) ,2.93 (2H,q,J=7.3Hz) ,3.16 (2H,q,J=7.3Hz) ,3.19 (2H,s) ,3.51 (2H,t,J=6.8Hz) ,6.70 (1H,s) ,7.37 (1H,t,J=7.8Hz) ,7.47 (1H,

10

20

30

40

50

d, J=7.8Hz) , 7.76 (1H, d, J=7.8Hz) , 8.52 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 599 (M⁺) , 538 (100) .

元素分析: C₂₆H₃₂F₃N₅O₂S₃として

計算値: C, 52.07; H, 5.38; N, 11.68.

実測値: C, 52.16; H, 5.43; N, 11.59.

実施例90

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を黄色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm⁻¹: 3434, 3312, 1702, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.35 (6H, d, J=6.8Hz) , 1.36 (6H, d, J=6.8Hz) , 2.46 (3H, s) , 2.65-2.71 (4H, m) , 2.73-2.80 (4H, m) , 2.87 (2H, t, J=7.0Hz) , 3.18 (2H, s) , 3.50 (1H, sept, J=6.8Hz) , 3.51 (2H, t, J=7.0Hz) , 4.02 (1H, sept, J=6.8Hz) , 6.75 (1H, s) , 7.37 (1H, t, J=7.8Hz) , 7.47 (1H, d, J=7.8Hz) , 7.76 (1H, d, J=7.8Hz) , 8.51 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 627 (M⁺) , 111 (100) .

実施例91

2-[4-[3-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例13と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色結晶として得た。

融点: 77-79°C

IR (KBr) cm⁻¹: 3447, 3276, 1661, 1503.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.21 (12H, d, J=6.8Hz) , 1.89 (2H, quint, J=5.9Hz) , 2.02 (2H, quint, J=6.8Hz) , 2.68 (2H, t, J=6.8Hz) , 2.74-2.78 (4H, m) , 2.92-2.96 (4H, m) , 3.02 (2H, sept, J=6.8Hz) , 3.35 (2H, s) , 3.39 (2H, t, J=6.8Hz) , 7.18 (2H, d, J=8.1Hz) , 7.28 (1H, t, J=8.1Hz) , 7.37 (1H, t, J=7.8Hz) , 7.47 (1H, d, J=7.8Hz) , 7.75 (1H, d, J=7.8Hz) , 8.77 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 576 (M⁺) , 153 (100) .

元素分析: C₃₀H₃₉F₃N₄O₂Sとして

計算値: C, 62.48; H, 6.82; N, 9.71; F, 9.88.

実測値: C, 62.56; H, 6.85; N, 9.69; F, 9.71.

実施例92

2-[4-[2-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:
3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノン (113mg, 0.75mmol) のエタノール (10ml) 溶液にジチオ炭酸-O-エチルカリウム (241mg, 1.5mmol) を加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水 (20ml) を加え、希塩酸で pH3~4 にした。析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール 134mg (収率92%) を褐色固体として得た。

以下、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 137-139°C

10

20

30

40

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3291, 2961, 1688, 1505.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.64–2.69 (4H, m) , 2.73–2.77 (4H, m) , 2.78 (3H, s) , 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.01 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.23 (2H, s) , 3.53 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.19 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.29 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.37 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.77 (1H, dd, $J=7.8$, 1.2Hz) , 7.82 (1H, dd, $J=7.8$, 1.2Hz) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 522 (M^+) , 314 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 66.64; H, 7.33; N, 10.72; S, 6.13.

実測値: C, 66.57; H, 7.34; N, 10.70; S, 6.19.

10

実施例93

2-[4-[2-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドを用い、実施例92と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点: 185–186°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3454, 3270, 2961, 1686, 1657.

20

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.19 (12H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.43 (3H, s) , 2.65–2.69 (4H, m) , 2.72–2.77 (4H, m) , 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 2.98 (2H, sept, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.53 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 3.81 (3H, s) , 6.71 (2H, s) , 7.37 (1H, dd, $J=8.0$, 7.8Hz) , 7.77 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.82 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 8.46 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 552 (M^+) , 318 (100) .

実施例94

2-[4-[3-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例13と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 86–88°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3303, 2960, 1687, 1658.

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.87–1.93 (2H, m) , 2.00–2.06 (2H, m) , 2.67–2.70 (2H, m) , 2.46–2.78 (7H, m) , 2.92–2.96 (4H, m) , 3.03 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.35 (2H, s) , 3.41 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.28 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.37 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.77 (1H, dd, $J=7.8$, 1.2Hz) , 7.82 (1H, dd, $J=7.8$, 1.2Hz) , 8.75 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 550 (M^+) , 84 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 67.61; H, 7.69; N, 10.17; S, 5.82.

実測値: C, 67.37; H, 7.62; N, 10.18; S, 5.73.

40

実施例95

2-[4-[2-(7-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-tert-ブチルフェノール (2.00g, 13.3mmol) のアセトニトリル (30ml) 溶液に無水酢酸 (1.35g, 13.3mmol) と発煙硝酸 (13.3mmol) を 0°C で混合し得られる硝酸アセチルを –20°C で滴下し、5 分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (シリカゲル 60g, 展開溶媒: ヘキサン: アセトン = 3:1

50

）で精製し、2-tert-ブチル-6-ニトロフェノール600mg（収率23%）を黄色結晶として得た。

このニトロフェノール（316mg, 1.62mmol）のエタノール（20ml）溶液に10%パラジウム炭素触媒（250mg）を加え、水素雰囲気下、室温で12時間撹拌した。反応液をセライト濾別し、濾液を減圧下留去し、2-アミノ-6-tert-ブチルフェノール260mg（収率97%）を赤色結晶として得た。このアミノフェノール（227mg, 1.37mmol）のエタノール（10ml）溶液にジチオ炭酸-O-エチルカリウム（242mg, 1.51mmol）を加え、8時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し得られた残渣を水に溶解し濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（シリカゲル20g, 展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝4:1）で精製し、7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール124mg（収率44%）を無色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点：138-140°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3286, 2961, 1664, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.63-2.68 (4H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 3.22 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.18-7.23 (3H, m), 7.29 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 536 (M^+), 263 (100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 69.37; H, 8.26; N, 10.44.

実測値: C, 60.53; H, 8.21; N, 10.41.

実施例96

2-[4-[2-(7-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル)アセトアミドの製造:

2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールの代わりに7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例89と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 115-117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3327, 1699, 1504, 1479.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m), 2.76-2.81 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 8.54 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 587 (M^+), 381 (100).

実施例97

2-[4-[2-(5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェノール（1.84g, 10mmol）のアセトニトリル（20ml）溶液に無水酢酸（1.12g, 11mmol）と発煙硝酸（693mg, 11mmol）を0°Cで混合し得られる硝酸アセチルを0°Cで滴下し、50分間撹拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（シリカゲル80g, 展開溶媒；ヘ

10

20

30

40

50

キサン：塩化メチレン＝30:1→10:1)で精製し、4-クロロ-6-イソプロピル-3-メチル-2-ニトロフェノール1.88g(収率83%)を淡黄色結晶として得た。

このニトロ体(1.88g,8.18mmol)の酢酸(30ml)溶液に水冷下で亜鉛(6.4g,98mmol)を少量ずつ加えた。1時間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え希釈し、混合物を濾過した。濾液を炭酸ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-アミノ-4-クロロ-6-イソプロピル-3-メチルフェノール1.63g(収率99%)を淡黄色油状物として得た。

このアミノフェノール(1.60g,8.0mmol)のエタノール(30ml)溶液にジチオ炭酸O-エチルカリウム(1.60g,10mmol)を加え、16時間加熱還流後、溶媒を留去した。残渣を水に溶解し、2N塩酸を加えpH3-4とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(シリカゲル70g,展開溶媒;ヘキサン:アセトン=7:1)で精製し、得られた白色固形物を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾール1.28g(収率66%)を無色針状晶として得た。

以下、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:162-163°C

IR(KBr) cm^{-1} :3436,3290,2963,1660,1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21(12H,d,J=6.9Hz),1.33(6H,d,J=6.9Hz),2.52(3H,s),2.64-2.70(4H,m),2.73-2.77(4H,m),2.85(2H,t,J=7.1Hz),3.01(2H,sept,J=6.9Hz),3.22(1H,sept,J=6.9Hz),3.23(2H,s),3.48(2H,t,J=7.1Hz),7.07(1H,s),7.19(2H,d,J=7.8Hz),7.29(1H,t,J=7.8Hz),8.61(1H,br s).

EIMS m/z (relative intensity):570 (M^+),330(100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値:C,65.18;H,7.59;N,9.81.

実測値:C,65.19;H,7.59;N,9.83.

実施例98

2-[4-[2-(4,5,6-トリメトキシベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:炭酸ナトリウム(318mg,3.0mmol)の水(5ml)溶液にスルファニル酸(1.0g,6.0mmol)を加え、加熱溶解後、水冷下で亜硝酸ナトリウム(414mg,6.0mmol)の水(1ml)溶液を加え、濃塩酸(1.25ml)を滴下し無色の懸濁液を調製した。

水酸化ナトリウム(1.1g,27.5mmol)の水(6ml)溶液に3,4,5-トリメトキシフェノール(921mg,6.0mmol)を加え、加熱溶解後、水冷下で先に調製した懸濁液をゆっくりと滴下し、室温で1.5時間攪拌した。50°Cでハイドロサルファイトナトリウムを反応液の赤色がほぼ消失するまで加えた。反応液を放冷後、エーテルで3回、酢酸エチルで1回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-アミノ-3,4,5-トリメトキシフェノールの粗生成物640mg(収率64%)を得た。

このアミノフェノール(199mg,1.0mmol)のエタノール(5ml)溶液にジチオ炭酸O-エチルカリウム(321mg,2.0mmol)を加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水(30ml)を加え、希塩酸でpH3~4にした。析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、メタノールとエーテル及びヘキサンから再結晶し、2-メルカプト-4,5,6-トリメトキシベンゾオキサゾール155mg(収率64%)を赤紫色針状晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-4,5,6-トリメトキシベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:126-129°C(d.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3254, 2960, 1663, 1486.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.62–2.67 (4H, m) , 2.72–2.77 (4H, m) , 2.83 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.43 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.84 (3H, s) , 3.88 (3H, s) , 4.32 (3H, s) , 6.71 (1H, s) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.29 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 8.59 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 570 (M^+) , 126 (100) .

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 63.13; H, 7.42; N, 9.82; S, 5.62.

実測値: C, 63.01; H, 7.35; N, 9.64; S, 5.51.

10

実施例99

2-[4-[2-(6,7-ビス(メトキシカルボニル)ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (3.8g, 18mmol) のアセトニトリル (60ml) 溶液に、無水酢酸 (3.6g, 36mmol) と発煙硝酸 (2.16g, 36mmol) を 0°C で混合し得られる硝酸アセチルを 0°C で滴下し、40分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。3-ヒドロキシ-4-ニトロフタル酸ジメチルと3-ヒドロキシ-6-ニトロフタル酸ジメチルの3:2の混合物4.34g (収率94%) を黄色固形物として得た。これを分離精製することなく次の反応に用いた。

20

このニトロ体 (4.3g, 16.8mmol) の酢酸エチル (60ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (2.5g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾別し、この濾液を濃縮した。残渣をメタノール (50ml) に溶解し、ジチオ炭酸- O -エチルカリウム (1.76g, 11.0mmol) を加え、16時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に2N塩酸で希釈して酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をエーテルから結晶化し、6,7-ビス(メトキシカルボニル)-2-メルカプトベンゾオキサゾール1.61g (収率60%) を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりにここで得られた6,7-ビス(メトキシカルボニル)-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

30

融点: $186-187^\circ\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3312, 2963, 1733, 1718, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.60–2.78 (8H, m) , 2.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.21 (2H, s) , 3.50 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.92 (3H, s) , 4.01 (3H, s) , 7.18 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.28 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.59 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 596 (M^+) , 330 (100) .

40

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ として

計算値: C, 62.40; H, 6.76; N, 9.39; S, 5.37.

実測値: C, 62.21; H, 6.76; N, 9.37; S, 5.40.

実施例100

2-[4-[2-(6,7-ビス(メトキシメチル)ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ヒドロキシフタル酸無水物 (5.0g, 30.5mmol) のジクロロエタン (60ml) 溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.39g, 34.0mmol) を加え、氷水冷却下、クロロメチルメチルエーテル (2.57g, 32.0mmol) を滴下し、室温に戻し1時間攪拌した。さらにN,N-ジイ

50

ソプロピルエチルアミン (2.20g, 17.0mmol) とクロロメチルメチルエーテル (1.28g, 16.0mmol) を加え、1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、残留物を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、3-メトキシメチルオキシフタル酸無水物 6.3g (収率99%) を無色油状物として得た。

次いで、3-メトキシメチルオキシフタル酸無水物 (3.0g, 14.4mmol) の無水テトラヒドロフラン (100ml) 溶液に氷水冷却下、水素化リチウムアルミニウム (1.14g, 30.0mmol) を少量ずつ加え、室温に戻し12時間攪拌した。反応液をエーテル (300ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (3ml) を加え、1時間攪拌した。反応液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、セライト濾別し、濾液を濃縮し、3-メトキシメチルオキシ-1,2-ベンゼンジメタノール 1.71g (収率60%) を無色油状物として得た。

10

次いでここで得られたジオール (714mg, 3.6mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷水冷却下、水素化ナトリウム (384mg, 8.0mmol) を加え、15分間攪拌した。続いて、ヨードメタン (1.13g, 8.0mmol) を加え、室温に戻し、1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、1,2-ビス(メトキシメチル)-3-メトキシメチルオキシベンゼン 810mg (収率99%) を無色油状物として得た。

次いで、ここで得られたメトキシメチルエーテル体 (810mg) のテトラヒドロフラン (12ml) 溶液に2N塩酸 (8ml) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (シリカゲル 20g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン=10:1) で精製し、2,3-ビス(メトキシメチル) フェノール 480mg (収率73%) を無色油状物として得た。

20

2,3-ビス(メトキシメチル) フェノール (483mg, 2.65mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に、無水酢酸 (306mg, 3.0mmol) と発煙硝酸 (189mg, 3.0mmol) を 0℃ で混合し得られる硝酸アセチルを 0℃ で滴下し、40分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。2,3-ビス(メトキシメチル)-6-ニトロフェノールと2,3-ビス(メトキシメチル)-4-ニトロフェノールの2:1の混合物 329mg (収率54%) を黄色固形物として得た。これを分離精製することなく次の反応に用いた。

30

このニトロ体 (329mg, 1.44mmol) の酢酸 (5ml) 溶液に水冷下で亜鉛 (1.13g, 17mmol) を少量ずつ加えた。40分間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え希釈し、混合物を濾過した。濾液を炭酸ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-アミノ-5,6-ビス(メトキシメチル) フェノールと4-アミノ-2,3-ビス(メトキシメチル) フェノールの2:1の混合物 276mg (収率89%) を油状物として得た。これを分離精製することなく次反応に用いた。

このアミノフェノール (276mg, 1.29mmol) をエタノール (10ml) に溶解し、ジチオ炭酸-O-エチルカリウム (228mg, 1.42mmol) を加え、16時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に2N塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:3) で精製し、6,7-ビス(メトキシメチル)-2-メルカプトベンゾオキサゾール 182mg (収率59%) を淡褐色固形物として得た。

40

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりにここで得られた6,7-ビス(メトキシメチル)-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 96-97℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2961, 1662, 1506, 1125.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

50

1.20 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.60–2.78 (8H, m) , 2.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.40 (6H, s) , 3.48 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.63 (2H, s) , 4.74 (2H, s) , 7.18 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.29 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.34 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.49 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 568 (M^+) , 330 (100) .

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85.

実測値: C, 65.41; H, 7.75; N, 9.71.

実施例101

2 – [4 – [2 – [6,7–ビス (メトキシメチル) ベンゾオキサゾール–2–イルチオ] エチル] ピペラジーン–1–イル] –N– [2,4–ビス (エチルチオ) –6–メチル–3–ピリジル] アセトアミドの製造: 10

2–メルカプト–7–トリフルオロメチルベンゾオキサゾールの代わりに6,7–ビス (メトキシメチル) –2–メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例89と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点: 118–120°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3334, 2926, 1699, 1561, 1501.

^1H –NMR (CDCl_3) δ :

1.32 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.35 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 2.47 (3H, s) , 2.64–2.69 (4H, m) , 2.75–2.88 (4H, m) , 2.85 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.93 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 3.15 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 3.20 (2H, s) , 3.40 (3H, s) , 3.41 (3H, s) , 3.49 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 4.64 (2H, s) , 4.77 (2H, s) , 6.70 (1H, s) , 7.34 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.50 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.53 (1H, br s) . 20

EIMS m/z (relative intensity) : 619 (M_+) , 381 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値: C, 56.19; H, 6.67; N, 11.30.

実測値: C, 56.27; H, 6.67; N, 11.19.

実施例102

2 – [4 – [2 – (7–ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール–2–イルチオ) エチル] ピペラジーン–1–イル] –N– (2,6–ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造: 30

2–メルカプト–7–メトキシカルボニルベンゾオキサゾール (1.1g, 5.0mmol) のTHF (20ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、–78°Cで1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム–トルエン溶液 (10ml) をゆっくりと滴下し、30分間攪拌した。さらにそのままの温度で1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム–トルエン溶液 (5ml) をゆっくりと滴下し、30分間攪拌した。冷却下、反応液に希塩酸を加え過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をヘキサンとアセトン及びメタノールから再結晶し、7–ヒドロキシメチル–2–メルカプトベンゾオキサゾール848mg (収率94%) を無色針状晶として得た。

以下、2–メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7–ヒドロキシメチル–2–メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理して目的化合物を無色結晶として得た。 40

融点: 138–139°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3331, 2962, 1657, 1507, 1427.

^1H –NMR (d_6 –DMSO) δ :

1.13 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.55–2.65 (8H, m) , 2.79 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.05 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.11 (2H, s) , 3.47 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.74 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.90 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.22 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.26 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.29 (1H, dd, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$) , 7.45 (1H, dd, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$) , 8.77 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 510 (M^+) , 316 (100) . 50

元素分析: $C_{28}H_{38}N_4O_3S$ として

計算値: C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97.

実測値: C, 65.77; H, 7.64; N, 10.84.

実施例103

2-[4-[2-[7-(ピラゾール-3-イル)ベンゾオキサゾール-2-イルチオ]エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド (214mg, 0.4mmol) のDMF (15ml) 溶液にジメチルホルムアミドジメチルアセタール (146mg, 1.2mmol) を滴下し、80°Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-[4-[2-[7-(3-ジメチルアミノアクリロイル)ベンゾオキサゾール-2-イルチオ]エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの粗生成物245mgを得た。

10

エナミン体 (245mg, 0.4mmol) のメタノール (6ml) 溶液に酢酸 (123mg, 2.05mmol)、ヒドラジン-水合物 (102mg, 2.05mmol) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:3) で精製し、目的化合物129mg (収率58%) を無色針状晶として得た。

20

融点: 181-183°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3262, 2960, 2360, 1655, 1500.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8Hz$), 2.60-2.76 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8Hz$), 3.01 (2H, sept, $J=6.8Hz$), 3.23 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J=6.8Hz$), 6.89 (1H, d, $J=2.2Hz$), 7.19 (2H, d, $J=7.6Hz$), 7.29 (1H, t, $J=7.6Hz$), 7.34 (1H, t, $J=8.0Hz$), 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 1.2Hz$), 7.68 (1H, d, $J=2.2Hz$), 7.71 (1H, dd, $J=8.0, 1.2Hz$), 8.62 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity): 546 (M^+), 342 (100).

元素分析: $C_{30}H_{38}N_6O_2S$ として

計算値: C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37.

実測値: C, 65.89; H, 7.06; N, 15.22.

30

実施例104

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ニトロサリチル酸 (10g, 54.6mmol) のDMF (100ml) 溶液に炭酸カリウム (16.6g, 120.1mmol) を加え、ベンジルブロミド (14.3ml, 120.1mmol) を滴下した。80°Cで12時間攪拌し、反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロ安息香酸ベンジル16.1g (収率81%) を褐色油状物として得た。

このベンジルエステル体 (4.42g, 12.2mmol) のエタノール (30ml) 懸濁液に水酸化カリウム (1.37g, 24.4mmol) 水溶液 (30ml) を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで洗浄後、2N塩酸で酸性とし、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル90g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン: 酢酸=25:25:1) で精製し、得られた粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロ安息香酸2.1g (収率63%) を無色結晶として得た。

40

この安息香酸 (2.1g, 7.69mmol) のtert-ブタノール (70ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.2mg, 23.1mmol) およびアジ化ジフェニルホスホリル (1.7ml, 7.69mmol) を氷冷下で滴下し、1時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液、2N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

50

乾燥後、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（シリカゲル90g, 展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝5:1）で精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン1.61g（収率61%）を淡黄色油状物として得た。

このアニリン体（1.41g, 4.1mmol）のトリフルオロ酢酸溶液（30ml）にチオアニソール（4.8ml, 4.4mmol）を滴下し、室温で15分間攪拌した。反応液を水で希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（シリカゲル30g, 展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝3:1）で精製し、2-アミノ-6-ニトロフェノール430mg（収率68%）を赤紫色結晶として得た。

10

このフェノール体（430mg, 2.8mmol）のエタノール（30ml）溶液にジチオ炭酸-O-エチルカリウム（497mg, 3.1mmol）を加え、12時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、2N塩酸で酸性とし、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（シリカゲル30g, 展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝10:1）で精製し、2-メルカプト-7-ニトロベンゾオキサゾール381mg（収率69%）を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-ニトロベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点: 153-155°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3226, 1662, 1532, 1505.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.65-2.70 (4H, m) , 2.72-2.76 (4H, m) , 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.00 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.22 (2H, s) , 3.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.19 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.29 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.43 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.88 (1H, dd, $J=8.3, 1.0\text{Hz}$) , 8.07 (1H, dd, $J=8.3, 1.0\text{Hz}$) , 8.60 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 525 (M^+) , 125 (100) .

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32.

実測値: C, 61.77; H, 6.79; N, 13.16.

実施例105

30

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドを用い、実施例104と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点: 165-166°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2963, 1659, 1600, 1534.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

40

1.19 (12H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.65-2.71 (4H, m) , 2.71-2.76 (4H, m) , 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.97 (2H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.20 (2H, s) , 3.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.81 (3H, s) , 6.71 (2H, s) , 7.43 (1H, dd, $J=8.3, 7.9\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 8.07 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.45 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 555 (M^+) , 70 (100) .

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 60.52; H, 6.71; N, 12.60.

実測値: C, 60.49; H, 6.71; N, 12.58.

実施例106

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン

50

－1－イル]－N－[2,4－ビス(エチルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]アセトアミドの製造：

2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－(2,6－ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－[2,4－ビス(エチルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]アセトアミドを用いて実施例104と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点：50－52℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 2929, 2817, 1699, 1532.

^1H －NMR (CDCl_3) δ :

1.33 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.36 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 2.47 (3H, s) , 2.64－2.70 (4H, m) , 2.72－2.77 (4H, m) , 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 3.16 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 3.19 (2H, s) , 6.70 (1H, s) , 7.43 (1H, dd, $J=8.4, 7.9\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 8.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.52 (1H, br s) .

実施例107

2－[4－[2－(7－ニトロベンゾオキサゾール－2－イルチオ)エチル]ピペラジン－1－イル]－N－[2,4－ビス(イソプロピルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]アセトアミドの製造：

2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－(2,6－ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－[2,4－ビス(イソプロピルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]アセトアミドを用いて実施例104と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点：57－59℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3299, 2962, 2818, 1702, 1559.

^1H －NMR (CDCl_3) δ :

1.35 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.36 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.46 (3H, s) , 2.64－2.69 (4H, m) , 2.72－2.76 (4H, m) , 2.89 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.18 (2H, s) , 3.50 (1H, sept, $J=6.7\text{Hz}$) , 3.55 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 4.02 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$) , 6.75 (1H, s) , 7.43 (1H, dd, $J=8.3, 7.9\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 8.06 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.50 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 604 (M_+) , 409 (100) .

実施例108

2－[4－[2－(7－ニトロベンゾオキサゾール－2－イルチオ)エチル]ピペラジン－1－イル]－N－(2,6－ジイソプロピル－3－ニトロフェニル)アセトアミドの製造：

2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－(2,6－ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－N－(2,6－ジイソプロピル－3－ニトロフェニル)アセトアミドを用いて実施例104と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点：70－72℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2966, 2820, 1683, 1530.

^1H －NMR (CDCl_3) δ :

1.22 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$) , 1.32 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$) , 2.60－2.85 (8H, m) , 2.89 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 2.99 (1H, sept, $J=6.5\text{Hz}$) , 3.23 (2H, s) , 3.26 (1H, sept, $J=7.2\text{Hz}$) , 3.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.44 (1H, dd, $J=8.3, 8.0\text{Hz}$) , 7.48 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 8.07 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.79 (1H, br s) .

EIMS m/z (relative intensity) : 570 (M_+) , 321 (100) .

実施例109

2－[4－[2－(5－クロロ－7－イソプロピル－4－メチルベンゾオキサゾール－2－イルチオ)エチル]ピペラジン－1－イル]－N－[2,4－ビス(エチルチオ)－6－

10

20

30

40

50

メチル-3-ピリジル] アセトアミドの製造:

2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル] アセトアミドを用いて実施例97と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点:120-122°C

IR (neat) cm^{-1} :3301,2968,1690,1481,1216.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H,t,J=7.3Hz) ,1.33 (6H,d,J=6.8Hz) ,1.35 (3H,t,J=7.3Hz) ,2.47 (3H,s) ,2.66-2.71 (4H,m) ,2.75-2.81 (4H,m) ,2.86 (2H,t,J=7.1Hz) ,2.93 (2H,q,J=7.3Hz) ,3.15 (2H,q,J=7.3Hz) ,3.20 (2H,s) ,3.22 (1H,sept,J=6.8Hz) ,3.49 (2H,t,J=7.1Hz) ,6.70 (1H,s) ,7.07 (1H,s) ,8.53 (1H,br s) .

10

EIMS m/z (relative intensity) :621 (M^+) ,368 (100) .

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値:C,55.97;H,6.48;N,11.25.

実測値:C,56.26;H,6.40;N,11.17.

実施例110

2-[4-[3-(5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル) アセトアミドの製造:

20

N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (500mg,1.32mmol) のメタノール (8ml) とアセトニトリル (12ml) の混合溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (513mg,3.97mmol) とトリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液 (2.0M,2.0ml,3.97mmol) を加え4日間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水を加えて塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (展開溶媒;クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド449mg (収率87%) を得た。

30

このアルコール (150mg,0.38mmol) のTHF (3ml) 溶液にトリエチルアミン (50mg,0.50mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (5mg,0.04mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (53mg,0.46mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応後、反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をDMF (5ml) に溶解し5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾール (93mg,0.38mmol)、炭酸カリウム (64mg,0.46mmol) と18-クラウン-6 (10mg,0.04mmol) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、目的化合物91mg (収率39%) を無色粉末晶として得た。

40

融点:126-127°C

IR (KBr) cm^{-1} :3288,2962,1663,1501,1491.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (6H,d,J=6.9Hz) ,1.30 (6H,d,J=6.9Hz) ,1.33 (6H,d,J=6.9Hz) ,2.92 (2H,quint,J=7.0Hz) ,2.50-2.60 (4H,m) ,2.52 (3H,s) ,2.54 (2H,t,J=7.0Hz) ,2.70-2.79 (4H,m) ,2.92 (1H,sept,J=6.9Hz) ,3.13-3.26 (2H,m) ,3.21 (2H,s) ,3.36 (2H,t,J=7.0Hz) ,3.80 (3H,s) ,6.84 (1H,d,J=8.7Hz) ,7.07 (1H,s) ,7.12 (1H,d,J=8.7Hz) ,8.59 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :616 ($\text{M}_+ + 1$) ,139 (100) .

50

実施例111

N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)-2-[4-[3-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例110と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点:139-141°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3278, 2960, 1664, 1506, 1332.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.06 (2H, quint, $J=6.9\text{Hz}$), 2.50-2.60 (4H, m), 2.55 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.71-2.78 (4H, m), 2.92 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$), 3.18 (1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.39 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.60 (1H, br s).

実施例112

2-[4-[2-(7-メチルチオベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

N-tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン (9.37g, 27.2 mmol) をメタノール (150ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 7.84g (45.5 mmol) を加え、50°C にて12時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、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 (シリカゲル 50 g、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) で精製し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン 6.44g (収率96.9%) を淡黄褐色油状物として得た。

このニトロアニリン 5.80g (23.7 mmol) に氷冷下濃塩酸 10ml を加えて懸濁し、攪拌ながら亜硝酸ナトリウム 4.27g (61.9 mmol) の水 (5ml) 溶液を10分間かけて滴下した。氷浴中にて1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えてpH7にし、これにナトリウムチオメトキシド 2.00g (28.5 mmol) を加えて5分間攪拌した。80°C にて更に10分間攪拌した後、反応液を室温まで放冷し、これをクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、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 (シリカゲル 150g、ヘキサン: ベンゼン=2:1) で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、2-メチルチオ-6-ニトロフェノール 0.87g (収率19.8%) を淡黄褐色針状晶として得た。

このニトロフェノール (290mg, 1.57 mmol) を酢酸 (13ml) および濃塩酸 (0.3ml) に溶解し、水冷下で、亜鉛粉末 (411mg, 6.28 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌後、反応液を濾過し、2N水酸化ナトリウムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル 20g、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、2-アミノ-6-メチルチオフェノール 230mg (収率94%) を淡褐色針状晶として得た。

このフェノール体 (230mg, 1.48 mmol) のエタノール (30ml) 溶液にジチオ炭酸-*o*-エチルカリウム (285mg, 1.78 mmol) を加え、12時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル 25g、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、2-メルカプト-7-メチルチオベンゾオキサゾール 224mg (収率77%) を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-メチルチオベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

10

20

30

40

50

融点:120-121°C

IR (KBr) cm^{-1} :3247,2960,1660,1499,1414.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H,d, $J=7.0\text{Hz}$) ,2.59 (3H,s) ,2.60-2.78 (8H,m) ,2.85 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.00 (2H,sept, $J=7.0\text{Hz}$) ,3.21 (2H,s) ,3.49 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,7.13-7.31 (5H,m) ,7.40 (1H,d, $J=7.8\text{Hz}$) ,8.61 (1H,br s) .

EIMS m/z (relative intensity) :526 (M_+) ,125 (100) .

実施例113

2-[4-[2-(7-メタンスルホニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:
2-メチルチオ-6-ニトロフェノール (120mg,0.648mmol) の酢酸溶液 (6ml) に過ホウ素酸ナトリウム 4 水和物 (640mg,4.16mmol) を加え、55°C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50g, 展開溶媒; クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1→クロロホルム:メタノール=4:1) で精製し、得られた残渣を酢酸 (12ml) に懸濁し、氷冷下、亜鉛 (450mg,6.88mmol) 及び濃塩酸 0.2ml を加え、室温に戻し、20 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒:クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、2-アミノ-6-メタンスルホニルフェノール 26mg (収率 21%) を褐色油状物として得た。

このフェノール体 (25.5mg,0.136mmol) のエタノール溶液 (8ml) にジチオ炭酸- O -エチルカリウム (67.3mg,0.420mmol) を加え、加熱還流下、9 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に pH4 になるまで 1N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (シリカゲル 2.5g, 展開溶媒; クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、2-メルカプト-7-メタンスルホニルベンゾオキサゾール 29.4mg (収率 94.4%) を褐色固形物として得、メタノール-クロロホルム-エーテルから再結晶し、淡褐色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2-メルカプト-7-メタンスルホニルベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点:125-128°C

IR (KBr) cm^{-1} :3449,1660,1503,1426,1322.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H,d, $J=6.8\text{Hz}$) ,2.66-2.71 (4H,m) ,2.74-2.81 (4H,m) ,2.86 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.00 (2H,sept, $J=6.8\text{Hz}$) ,3.22 (2H,s) ,3.26 (3H,s) ,3.53 (2H,t, $J=6.8\text{Hz}$) ,7.18 (1H,d, $J=8.3\text{Hz}$) ,7.19 (1H,d, $J=7.3\text{Hz}$) ,7.29 (1H,dd, $J=8.3,7.3\text{Hz}$) ,7.45 (1H,t, $J=7.8\text{Hz}$) ,7.78 (1H,dd, $J=7.8,1.2\text{Hz}$) ,7.84 (1H,dd, $J=7.8,1.2\text{Hz}$) ,8.60 (1H,br s) .

産業上の利用可能性

本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含有してなる ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を提供するものである。すなわち、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含有してなる、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症 (ASO) などの疾患の治療、予防用の医薬組成物、これらの疾患の治療、予防剤、及び、これらの疾患の治療、予防方法を提供するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 235/28	C 0 7 D 235/28
C 0 7 D 263/58	C 0 7 D 263/58
C 0 7 D 277/74	C 0 7 D 277/74
C 0 7 D 277/80	C 0 7 D 277/80
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 498/04 1 0 5
C 0 7 F 9/653	C 0 7 F 9/653

- (72)発明者 三浦 徹
埼玉県大宮市土屋4 3 6ー1 5
- (72)発明者 尾崎 千代香
東京都練馬区石神井台6ー1 9ー4 2
- (72)発明者 枝野 敏行
埼玉県川越市新宿町2ー4ー3 板谷川越パークハイツ3 0 4号
- (72)発明者 平田 光輝
埼玉県鶴ヶ島市脚折町2ー2 7ー1 9

審査官 渡辺 仁

- (56)参考文献 米国特許第5 7 2 1 2 6 6 (US, A)
米国特許第3 6 2 9 2 0 8 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D233/70
A61K 31/496
A61K 31/506
A61K 31/55
A61P 1/00
A61P 3/06
A61P 9/10
A61P 43/00 111
C07D235/28
C07D263/58
C07D277/74
C07D277/80
C07D401/12
C07D413/04
C07D413/12
C07D417/12
C07D498/04 105
C07F 9/653

CA(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)