

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-298345

(P2005-298345A)

(43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 295/18

A61P 9/06

A61P 9/10

A61P 39/06

C07D 295/14

F I

C07D 295/18

A61P 9/06

A61P 9/10

A61P 39/06

C07D 295/14

A

テーマコード (参考)

4C086

Z

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-228230 (P2002-228230)

(22) 出願日 平成14年8月6日(2002.8.6)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(74) 代理人 100115473

弁理士 石津 義則

(72) 発明者 鈴木 邦治

埼玉県川口市川口5-5-2-203

(72) 発明者 猿田 邦夫

大阪府大阪市福島区吉野2-9-15-1006

(72) 発明者 古久保 茂

兵庫県尼崎市猪名寺1-36-6-203

(72) 発明者 大菊 綱

埼玉県川口市栄町2丁目1-25-401

最終頁に続く

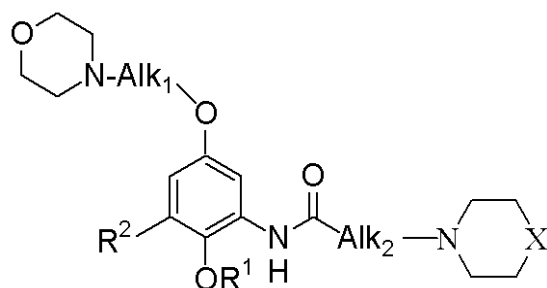
(54) 【発明の名称】 フェノール化合物及びその製法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた抗酸化作用を有し、虚血性心疾患等の予防又は治療薬として有用な新規フェノール誘導体を提供するものである。

【解決手段】一般式 [ I ] :

【化 1】



[ I ]

10

(式中、OR<sup>1</sup> は保護されていてもよい水酸基、R<sup>2</sup> は低級アルキル基、Alk<sub>1</sub> は低級アルキレン基、Alk<sub>2</sub> は単結合手又は低級アルキレン基、X は酸素原子又は低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいイミノ基を表す。)

で示される新規フェノール誘導体又はその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし

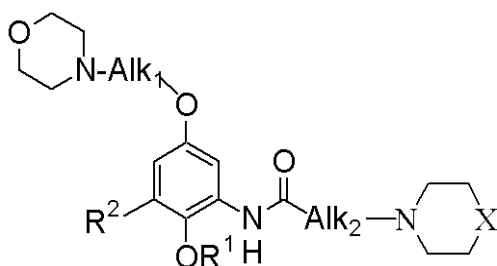
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 [ I ] :

## 【化 1】



10

(式中、OR<sup>1</sup> は保護されていてもよい水酸基、R<sup>2</sup> は低級アルキル基、Alk<sub>1</sub> は低級アルキレン基、Alk<sub>2</sub> は単結合手又は低級アルキレン基、X は酸素原子又は低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいイミノ基を表す。)

で示されるフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

## 【請求項 2】

OR<sup>1</sup> が低級アルコキシ低級アルキル基で保護されていてもよい水酸基、R<sup>2</sup> が炭素数 1 から 4 個のアルキル基、Alk<sub>1</sub> が炭素数 1 から 4 個のアルキレン基、Alk<sub>2</sub> が単結合手又は炭素数 1 から 4 個のアルキレン基である請求項 1 記載のフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

20

## 【請求項 3】

OR<sup>1</sup> が水酸基又はメトキシメトキシ基、R<sup>2</sup> がtert-ブチル基、Alk<sub>1</sub> がメチレン基又はエチレン基、Alk<sub>2</sub> が単結合手又はエチレン基、X が酸素原子又はメチル基及びヒドロキシアシル基から選ばれる基で置換されたイミノ基である請求項 1 記載のフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

## 【請求項 4】

OR<sup>1</sup> が水酸基、R<sup>2</sup> がtert-ブチル基、Alk<sub>1</sub> がエチレン基、Alk<sub>2</sub> が単結合手又はエチレン基、X が酸素原子、メチルイミノ基又は2-ヒドロキシアシルイミノ基である請求項 1 記載のフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

30

## 【請求項 5】

N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-メチルピペラジニル)カルボキサミド又はその薬理的に許容し得る塩。

## 【請求項 6】

N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-(2-ヒドロキシアシル)ピペラジニル)カルボキサミド又はその薬理的に許容し得る塩。

## 【請求項 7】

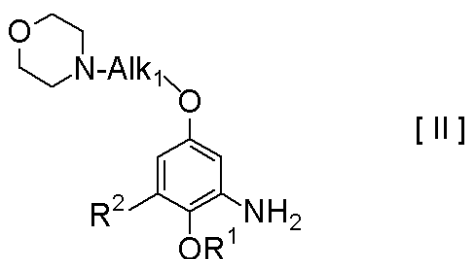
N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3-モルホリン-4-イルプロパンアミド又はその薬理的に許容し得る塩。

40

## 【請求項 8】

A-1) 一般式 [ II ] :

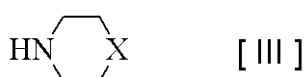
## 【化 2】



( 式中、 $OR^1$  は保護されていてもよい水酸基、 $R^2$  は低級アルキル基、 $Alk_1$  は低級アルキレン基を表す。 ) 10

で示されるアニリン化合物又はその塩とホスゲン等価体と反応させ、次いで、該反応生成物と一般式 [ I I I ] :

## 【化 3】

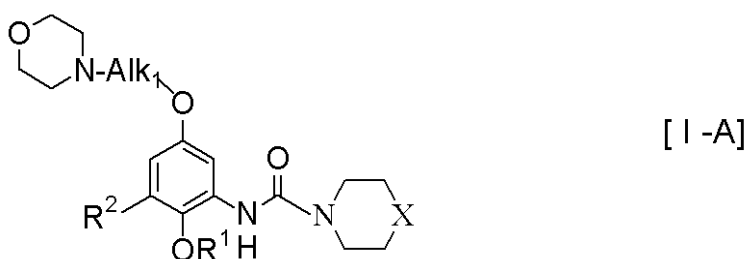


( 式中、 $X$  は酸素原子又は低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいイミノ基を表す。 )

で示される化合物又はその塩とを反応させて一般式 [ I - A ] :

20

## 【化 4】



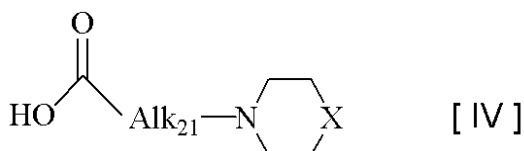
( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

30

で示される化合物とするか、

B - 1 ) 化合物 [ I I ] 又はその塩と一般式 [ I V ] :

## 【化 5】

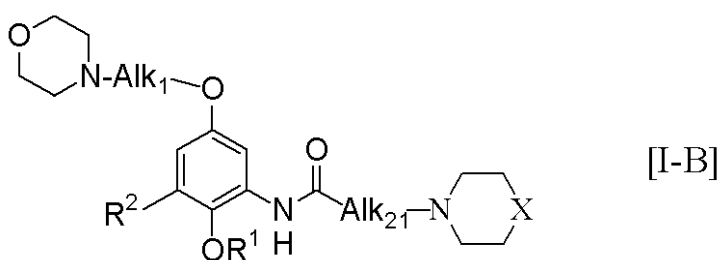


( 式中、 $Alk_{21}$  は低級アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。 )

で示されるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体とを反応させて一般式 [ I - B ] :

40

## 【化 6】



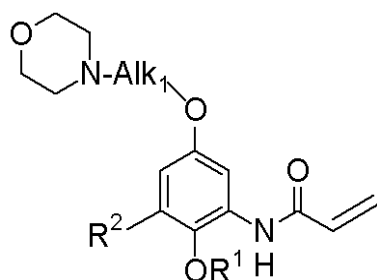
( 式中、 $Alk_{21}$  は低級アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を表す。 )

50

で示される化合物とするか、或いは、

C - 1) 化合物 [I I] 又はその塩とアクリル酸又はその反応性誘導体とを反応させることにより一般式 [V] :

【化 7】



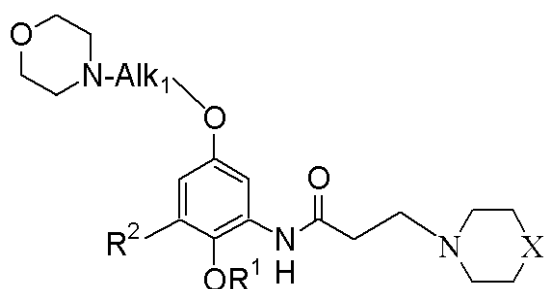
[V]

10

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とし、次いで該反応生成物 [V] と化合物 [I I I] 又はその塩とを反応させることにより、一般式 [I - C] :

【化 8】



[I-C]

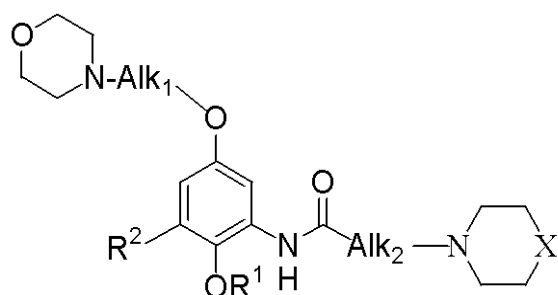
20

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とし、

2) 上記化合物 [I - A]、[I - B] 又は [I - C] において OR<sup>1</sup> が保護された水酸基である場合には、所望により該化合物から当該水酸基の保護基を除去することを特徴とする一般式 [I] :

【化 9】



[I]

30

(式中、Alk<sub>2</sub> は単結合手又は低級アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を表す。)

40

で示されるフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた抗酸化作用を有する新規フェノール化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

虚血性疾患の発症における細胞膜傷害(細胞死を含む)の発生機序は必ずしも解明されているわけではないが、かかる細胞傷害過程においては、活性酸素の産生亢進が重要な役割を担っているものと考えられている。また、活性酸素は脂質の過酸化のみならず、酵素や

50

蛋白質の変性、及び核酸の傷害等を引き起こし、これらが種々の臓器障害の原因となることも知られている。例えば、冠動脈閉塞による心筋梗塞発作を発症した場合、これが心原性ショックや致死性不整脈等の重篤な症状を惹起しやすいため、初期治療として、梗塞部位の血流再開を目的とした再灌流療法（血栓溶解療法、経皮的冠形成術（PTCA）、冠動脈バイパス手術（CABG）等）がしばしば施行される。しかしながら、この場合、血行再開によって心筋組織障害が悪化すること（虚血／再灌流障害）も少なくない。この虚血／再灌流障害の発症機序の一つとして、活性酸素の関与が報告されており、再灌流時に発生した酸素ラジカルが再灌流不整脈を惹起し、ATP産生障害に伴う細胞障害や酵素蛋白活性増加に伴う細胞膜破壊によって心筋障害をきたすと考えられている。

【0003】

10

一方、ラジカル消去作用や抗酸化作用を有する化合物としては、例えば、特開平10-195037又は特開平9-278741に、2-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]アミド-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール、2-(2-フェニル-1-シクロヘキシルエチルカルボニルアミノ)-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール等のフェノール化合物が開示されている。しかしながら、虚血性疾患の薬物治療に際しては、特に、注射剤として有効かつ安全に投与できる薬剤が望まれるが、前記既知フェノール誘導体は、溶解度その他の面で、注射剤として好適な特性を具備するものとはいえない。このため、優れた抗酸化作用のみならず、注射用薬としても好適な特性を有する薬物を見出す必要があった。

【0004】

20

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた抗酸化作用を有するとともに、注射剤としても好適な特性を具備し、心筋梗塞や虚血／再灌流時の細胞傷害及び不整脈等の予防・治療に有用な新規フェノール化合物を提供するものである。また、本発明は、このような新規フェノール化合物の製法をも提供するものである。

【0005】

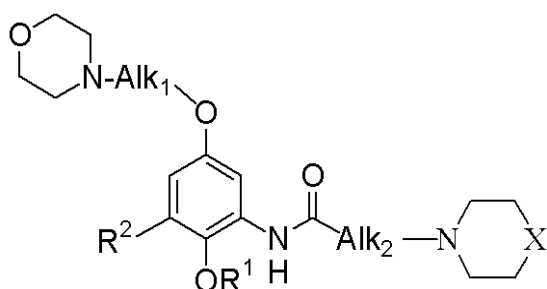
【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式〔I〕：

【0006】

【化10】

30



【0007】

（式中、OR¹は保護されていてもよい水酸基、R²は低級アルキル基、Alk₁は低級アルキレン基、Alk₂は単結合手又は低級アルキレン基、Xは酸素原子又は低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいイミノ基を表す。）

40

で示されるフェノール化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明のフェノール誘導体〔I〕の具体例としては、例えば、一般式〔I〕において、OR¹が低級アルコキシ低級アルキル基で保護されていてもよい水酸基、R²が炭素数1から4個のアルキル基、Alk₁が炭素数1から4個のアルキレン基、Alk₂が単結合手又は炭素数1から4個のアルキレン基、Xが酸素原子又は低級アルキル基及びヒドロキシ

50

低級アルキル基から選ばれる基で置換されたイミノ基である化合物が挙げられる。

【0009】

上記のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式 [ I ] において、 $OR^1$  が水酸基又はメトキシメトキシ基、 $R^2$  が *tert*-ブチル基、 $Alk_1$  がメチレン基又はエチレン基、 $Alk_2$  が単結合手又はエチレン基、 $X$  が酸素原子又はメチル基及びヒドロキシエチル基から選ばれる基で置換されたイミノ基である化合物が挙げられる。

【0010】

更に好ましい化合物としては、例えば、一般式 [ I ] において、 $OR^1$  が水酸基、 $R^2$  が *tert*-ブチル基、 $Alk_1$  がエチレン基、 $Alk_2$  が単結合手又はエチレン基、 $X$  が酸素原子、メチルイミノ基又は2-ヒドロキシエチルイミノ基である化合物が挙げられる

10

【0011】

上記本発明の化合物のうち、とりわけ好ましい化合物としては、*N*-[3-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-メチルピペラジニル)カルボキサミド、*N*-[3-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル)カルボキサミド又は*N*-[3-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル]-3-(モルホリン-4-イル)プロパンアミドがあげられる。

【0012】

本発明のフェノール誘導体 [ I ] は、遊離の形でも、また薬理的に許容し得る塩の形のいずれでも医薬用途に用いることができる。かかる薬理的に許容し得る塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩等の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、本発明のフェノール誘導体 [ I ] 又はその薬理的に許容し得る塩には、その水和物もしくは溶媒和物をも含む。

20

【0013】

本発明のフェノール誘導体 [ I ] 又はその薬理的に許容し得る塩は、優れた脂質過酸化抑制作用、酸化LDL生成抑制作用、イン・ビボ(マウス)抗酸化作用、スーパーオキシドアニオン消去作用、ヒドロキシラジカル消去作用等を有し、虚血性疾患(心筋梗塞、脳梗塞、虚血再灌流時の細胞傷害、不整脈等)、動脈硬化、炎症等の各種疾患の予防・治療薬として有用である。

30

【0014】

本発明のフェノール誘導体 [ I ] 又はその薬理的に許容し得る塩は、経口的にも非経口的にも投与することができるが、とりわけ注射剤として非経口的(例えば、静脈内)に投与するのが好ましい。特に、本発明の化合物である*N*-[3-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-メチルピペラジニル)カルボキサミド・2塩酸塩・1/5エタノールは、水に対する溶解度が高く( $>100\text{ mg/mL}$ ,  $\text{pH } 7.4$ )、また、局所刺激性(細胞毒性)も低いため、注射剤等の形態での非経口投与に好適な化合物である。

40

【0015】

更に、本発明のフェノール誘導体 [ I ] 又はその薬理的に許容し得る塩は、薬物代謝酵素に対する非特異的阻害活性が低いため、薬物動態面でも好ましい特性を有する。

本発明のフェノール誘導体 [ I ] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態等によっても異なるが、経口的に投与する場合、通常、1日当たり0.1~1000 mg/kg、とりわけ1~100 mg/kgとするのが好ましく、非経口的に(例えば注射剤として)投与する場合、通常、1日当たり0.01~100 mg/kg、とりわけ0.1~10 mg/kgとするのが好ましい。

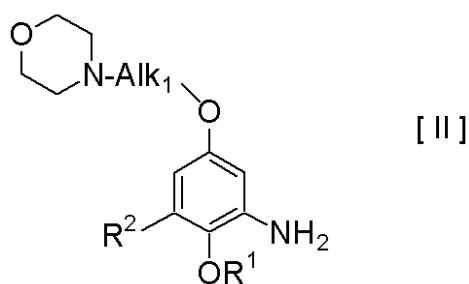
【0016】

本発明のフェノール誘導体 [ I ] は、例えば、A-1)一般式 [ II ] :

50

【 0 0 1 7 】

【 化 1 1 】



10

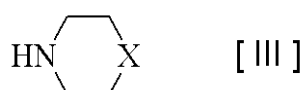
【 0 0 1 8 】

( 式中、記号は前記と同一意味を表す。 )

で示されるアニリン化合物又はその塩とホスゲン等価体と反応させ、次いで、該反応生成物と一般式 [ I I I ] :

【 0 0 1 9 】

【 化 1 2 】



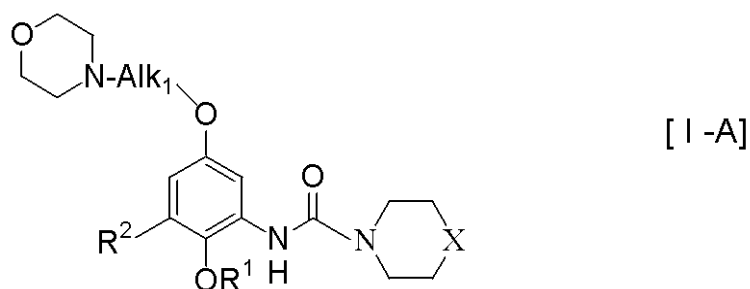
【 0 0 2 0 】

( 式中、記号は前記と同一意味をを表す。 )

で示される化合物又はその塩とを反応させて一般式 [ I - A ] :

【 0 0 2 1 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 2 2 】

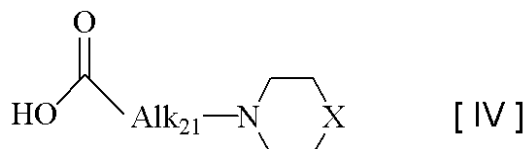
( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

で示される化合物とするか、

B - 1 ) 化合物 [ I I ] 又はその塩と一般式 [ I V ] :

【 0 0 2 3 】

【 化 1 4 】



40

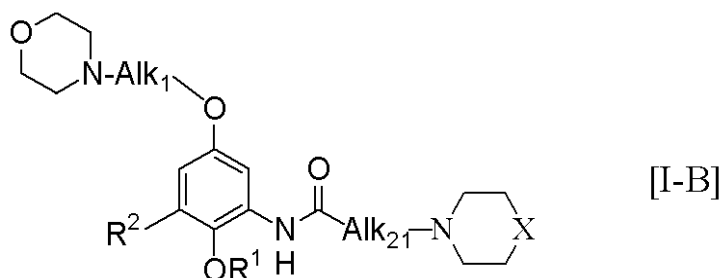
【 0 0 2 4 】

( 式中、A l k<sub>2 1</sub> は低級アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。 )

で示されるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体とを反応させて一般式 [ I - B ] :

【 0 0 2 5 】

【 化 1 5 】



【 0 0 2 6 】

( 式中、記号は前記と同一意味を表す。 )

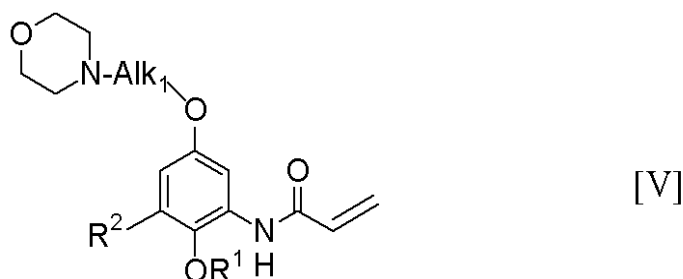
10

で示される化合物とするか、或いは、

C - 1 ) 化合物 [ I I ] 又はその塩とアクリル酸又はその反応性誘導体とを反応させて一般式 [ V ] :

【 0 0 2 7 】

【 化 1 6 】



20

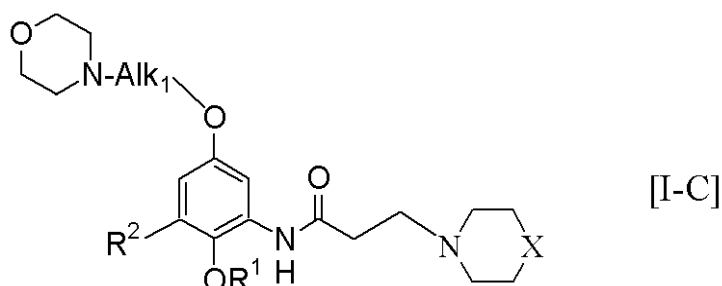
【 0 0 2 8 】

( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

で示される化合物とし、次いで該反応生成物 [ V ] と化合物 [ I I I ] 又はその塩とを反応させることにより、一般式 [ I - C ] :

【 0 0 2 9 】

【 化 1 7 】



30

【 0 0 3 0 】

( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

で示される化合物とし、

40

2 ) 上記化合物 [ I - A ]、[ I - B ] 又は [ I - C ] において、OR¹ が保護された水酸基である場合には、所望により該化合物から当該水酸基の保護基を除去することにより製することができる。

【 0 0 3 1 】

上記アニリン化合物 [ I I ] および含窒素複素環式化合物 [ I I I ] の塩としては、例えば、塩酸、硫酸等の如き無機酸との塩、酢酸等の如き有機酸との塩等が挙げられる。カルボン酸化合物 [ I V ] の塩としては、例えば、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩の如き無機塩基との塩等が挙げられる。

【 0 0 3 2 】

上記本発明にかかる反応において、カルボン酸化合物 [ I V ] は、そのカルボキシル基にお

50



ける反応性誘導体の形で使用することができる。このような反応性誘導体としては、対応酸ハライド（酸クロリド等）、対応活性エステル等があげられる。

【0033】

アニリン化合物 [ I I ] 又はその塩とホスゲン等価体（例えば、ホスゲン、トリホスゲン等）との反応、並びに当該反応生成物と化合物 [ I I I ] 又はその塩との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。本反応は、 $-78 \sim 100$  で実施することができ、とりわけ  $-78 \sim 30$  で好適に進行する。

【0034】

アニリン化合物 [ I I ] 又はその塩とカルボン酸化合物 [ I V ] もしくはその反応性誘導体との反応は、適当な脱水剤もしくは塩基の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。本反応は、 $-78 \sim 100$  で実施することができ、とりわけ  $0 \sim 30$  で好適に進行する。

10

【0035】

アニリン化合物 [ I I ] 又はその塩とアクリル酸もしくはその反応性誘導体（例えば、その対応酸クロリド等）との反応は、適当な脱水剤もしくは塩基の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。本反応は、 $-78 \sim 100$  で実施することができ、とりわけ  $0 \sim 30$  で好適に進行する。

【0036】

カルボキサミド化合物 [ V ] と化合物 [ I I I ] との反応は、適当な脱水剤または塩基の存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、例えば、等が挙げられる。本反応は、 $-78 \sim 100$  で実施することができ、とりわけ  $0 \sim 30$  で好適に進行する。

20

【0037】

上記各反応において溶媒を使用する場合、当該溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、1, 2 - ジクロロエタン等が挙げられる。

【0038】

上記各反応において使用し得る脱水剤としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、メタンスルホニルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、ジフェニルホスホロクロリデート、光延試薬、クロロ炭酸エステル（クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸イソブチル）等があげられる。また、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] - 7 - ウンデセン ( D B U )、ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C O ) 等があげられる。

30

【0039】

上記方法において、 $OR^1$  が保護された水酸基である場合、当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて、公知の方法（加水分解、酸処理、還元等）によって実施することができる。

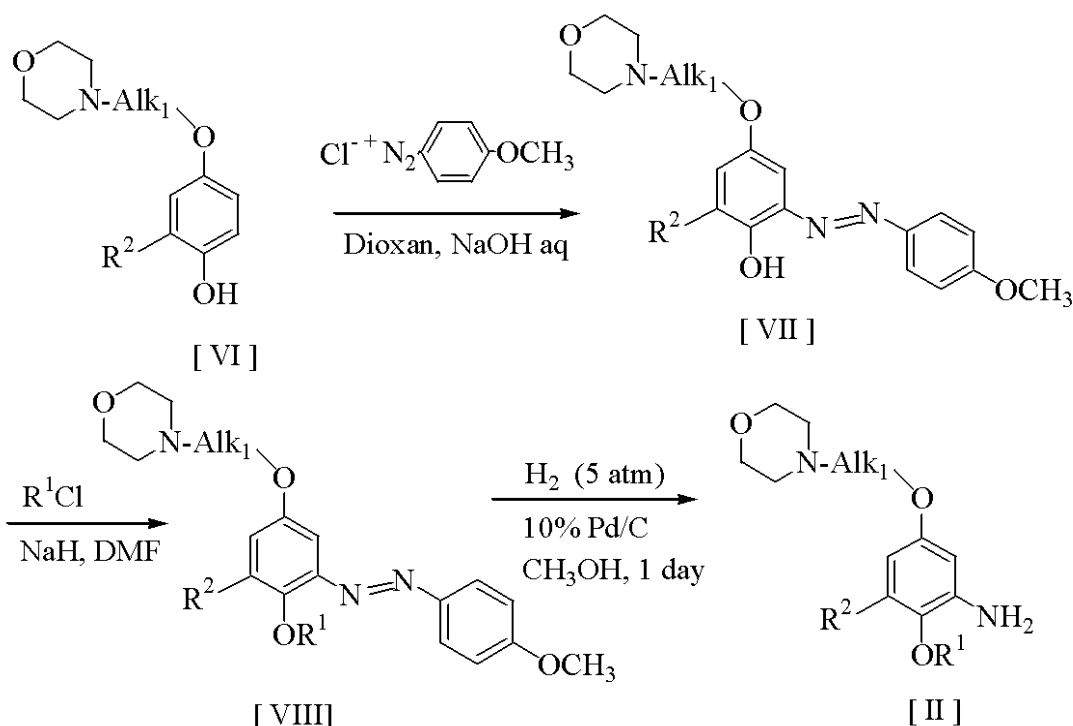
【0040】

本発明にかかる原料化合物のうち、アニリン化合物 [ I I ] は、例えば下記反応スキームに従い、一般式 [ V I I ] で示されるフェノール化合物と p - アニシジンとを反応（ジアゾカップリング）指せ、生成物を還元することにより製することができる。

40

【0041】

【化18】



10

20

30

50

## 【 0 0 4 2 】

( 式中、記号は前記と同一意味を有する。 )

なお、本発明において、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*tert*-ブチル基の如き炭素数 1 ~ 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基があげられ、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ブピルオキシ基等の如き炭素数 1 ~ 6 個の直鎖または分枝鎖アルコキシ基があげられる。低級アルキレン基としては、例えばメチレン基、エチレン基等の如き炭素数 1 ~ 6 個のアルキレン基があげられる。水酸基の保護基としては、通常、フェノール性水酸基の保護基として使用されるものが挙げられ、このような保護基としては、例えば、アルコキシアルキル基、テトラヒドロフリル基、ベンジル基等が挙げられる。このうち、好ましい保護基としては、アルコキシアルキル基が挙げられ、とりわけメトキシメチル基が挙げられる。

## 【 0 0 4 3 】

以下、本発明の目的化合物 [ I ] の具体例を示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

## 【 0 0 4 4 】

## 【 実施例 】

## 実施例 1

( 1 ) 2 - *tert* - ブチルヒドロキノン ( 96 . 1 g ) のアセトン ( 1 L ) 溶液に 4 - ( 2 - クロロエチル ) モルホリン塩酸塩 ( 112 g )、炭酸カリウム ( 207 g ) を加え、55 ~ 65 で 3 日間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮後、残渣を塩酸に溶解し、酢酸エチルで洗浄する。水層に炭酸カリウムを注意深く加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 1 : 2 ) にて精製し、2 - ( *tert* - ブチル ) - 4 - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エトキシ ) フェノール ( 橙色油状物、89 . 6 g、収率 53 % ) を得る。

40

IR ( film ) : 3370、2956、1210  $\text{cm}^{-1}$

MS ( APCI ) : 280 ( M + 1 )

( 2 ) *p* - アニシジン ( 49 . 3 g ) の塩酸 ( 2 N , 500 ml ) 水溶液に 5 ~ 10 で亜硝酸ナトリウム ( 30 g ) の水溶液 ( 70 ml ) を滴下し、1 時間攪拌する。この溶液を、前記 ( 1 ) で得られた化合物 ( 89 . 5 g ) の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 / 1 ,

4 - ジオキサン混液の溶液に激しく攪拌しながら 0 で徐々に加え、その後 2 時間攪拌する。反応液から 1, 4 - ジオキサンを留去し、残渣に塩酸を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 1 : 2）にて精製することにより、2 - (tert - ブチル) - 6 - [(4 - メトキシフェニル)ジアゼニル] - 4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル)エトキシ)フェノール（暗橙色カラメル、90.9 g、収率 69%）を得る。

IR (film) : 3437、2958、1602、1253  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI) : 414 (M + 1)

(3) 前記(2)で得られた化合物(90.0 g)のジメチルホルムアミド(250 ml)溶液に氷冷下で水素化ナトリウム(9.6 g)を注意深く加え、30分攪拌する。該溶液にクロロメチルメチルエーテル(19.3 g)のジメチルホルムアミド(50 ml)溶液を徐々に加え、該混合物を 2 時間攪拌する。反応液に水を加えてクエンチした後、濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて水洗する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 1 2 : 3）にて精製後、冷メタノールを加えて固化する。固形物を少量の冷メタノールで洗浄後、乾燥することにより、[3 - (tert - ブチル) - 2 - (メトキシメトキシ) - 5 - (2 - (モルホリン - 4 - イル)エトキシ)フェニル](4 - メトキシフェニル)ジアゼン（黄色粉末、63.4 g、収率 64%）を得る。

m.p. 92 - 93

IR (film) : 3437、2953、1599  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI) : 458 (M + 1)

(4) 前記(3)で得られた化合物(60.5 g)にメタノール(250 ml)を加え、窒素気流下で 10% パラジウム炭素を加える。該混合物を Parr 接触還元装置を用いて、水素(5 気圧)充填下で 1 日振とうする。反応液中の不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液から溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル = 4 : 1 クロロホルム：アセトン = 5 : 1 2 : 1 1 : 1）で精製することにより、3 - (tert - ブチル) - 2 - (メトキシメトキシ) - 5 - (2 - (モルホリン - 4 - イル)エトキシ)フェニルアミン（橙色油状物、36.9 g、収率 82.6%）を得る。

IR (film) : 3460、3370、2957、1595、1445、976  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI) : 339 (M + 1)

(5) トリホスゲン(17.8 g)の塩化メチレン(300 ml)溶液に -78、窒素置換下で前記(4)で得られる化合物(27.1 g)とトリエチルアミン(42 ml)の塩化メチレン(100 ml)溶液を 3 時間かけて滴下する。 -78 下で 1 時間攪拌後、反応液の温度を攪拌下徐々に室温まで昇温した後、濃縮する。残渣にトルエンを加えて濃縮する。残渣に塩化メチレン(300 ml)を加え、0 下で 1 - メチルピペラジン(15 g)の塩化メチレン(100 ml)溶液を 20 分かけて滴下し、該混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応液に塩化メチレンを加え、炭酸カリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去する。残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 3 : 1 1 : 1 酢酸エチル：アセトン = 1 : 1 4 : 1）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：メタノール = 1 : 0 10 : 1 5 : 1 2 : 1 1 : 1 0 : 1）で精製することにより、N - [3 - (tert - ブチル) - 2 - (メトキシメトキシ) - 5 - (2 - (モルホリン - 4 - イル)エトキシ)フェニル](4 - メチルピペラジニル)カルボキサミド（淡黄色カラメル、30.3 g、収率 82%）を得る。

IR (film) : 3392、2954、1668、1537、1436、1230、1058  $\text{cm}^{-1}$

MS (APCI) : 465 (M + 1)

(6) 前記(5)で得られる化合物(29.9g)のメタノール(150ml)溶液に0℃以下で4N塩酸/酢酸エチル(150ml)をゆっくり滴下し、さらに1時間攪拌した後、反応液を濃縮する。残渣に熱エタノール(300ml)を加えて溶解し、0℃まで徐々に冷却して結晶を析出させる。結晶を濾取し、冷エタノールで洗浄後、乾燥することにより、N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-メチルピペラジニル)カルボキサミド・2塩酸塩・1/5エタノール(無色結晶、30.5g、収率94%)を得る。

m.p. 147-150

IR(film): 3402、2957、2690、1632、1447、1272  $\text{cm}^{-1}$

10

MS(APCI): 421 (M+1)

(7) 上記(5)で得られる化合物(4.34g)のメタノール(80ml)溶液に、氷冷攪拌下、p-トルエンスルホン酸1水和物(6.88g)を加え、同温にて30分間、室温にて3時間攪拌する。濃縮後、残渣に酢酸エチルを加えて氷冷し、析出晶を濾取する。得られる結晶を水/エタノール混液から再結晶することにより、N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル](4-メチルピペラジニル)カルボキサミド・ニp-トルエンスルホン酸塩(無色針状結晶、5.47g、収率77%)を得る。

IR(ATR): 1653  $\text{cm}^{-1}$

20

MS(APCI): 436 (M+1)<sup>+</sup>

#### 実施例 2

(1) トリホスゲン(445mg)の塩化メチレン(10ml)溶液に-70℃、窒素置換下で、上記実施例(5)で得られる化合物(677mg)、トリエチルアミン(1.0g)及び塩化メチレン(10ml)の混合物を3時間かけて滴下する。同温で1時間攪拌後、徐々に室温まで昇温する。反応液を濃縮し、残渣にトルエンを加えて再び濃縮する。残渣に4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1.2g)/トリエチルアミン(0.5ml)/テトラヒドロフラン(10ml)を加え、室温で4時間攪拌する。反応液にジエチルエーテルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:メタノール=10:1 7:1 5:1 4:1)で精製することにより、N-[3-(tert-ブチル)-2-(メトキシメトキシ)-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル][4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル]カルボキサミド(無色油状、377mg、収率38%)を得る。

30

MS(APCI): 495 (M+1)<sup>+</sup>

(2) 上記(1)で得られる化合物(340mg)/メタノール(10ml)に0℃以下で4N塩酸/酢酸エチル(10ml)を加え、同温で4時間攪拌した後、反応液を濃縮する。残渣にエタノールを加えて溶解し、該溶液を、激しく攪拌しながら酢酸エチル中へ加える。生じた固体を濾取することにより、N-[3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニル][4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル]カルボキサミド・二塩酸塩(無色粉末、313mg、収率87%)を得る。

40

MS(APCI): 451 (M+1)<sup>+</sup>

#### 実施例 3

(1) 3-(tert-ブチル)-2-(メトキシメトキシ)-5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)フェニルアミン(3g)、トリエチルアミン(1.85ml)及びテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に、氷冷攪拌下、塩化アクリロイル(959mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を約5分間で滴下する。該混合物を同温で30分間攪拌後、室温で終夜攪拌する。反応混合物に飽和重曹水、ジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を水(2回)、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。該有機層を濃縮後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホル

50

ム クロロホルム：アセトン = 4 : 1 ) で精製することにより、N - [ 3 - ( t e r t - ブチル ) - 2 - ( メトキシメトキシ ) - 5 - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エトキシ ) フェニル ] プロパ - 2 - エナミド ( 淡黄色油状、2.2 g、収率 63% ) を得る。

I R ( A T R ) : 1 6 9 1、1 7 3 8  $\text{cm}^{-1}$

M S ( A P C I ) : 3 6 3 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

( 2 ) 上記 ( 1 ) で得られる化合物 ( 2.1 g ) にモルホリン ( 2.8 g ) を加え、60

で 2 時間攪拌する。反応混合物に飽和重曹水、ジエチルエーテルを加え分液し、有機層を水 ( 3 回 )、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。該有機層を濃縮後、残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 4 : 1 2 : 1 ) にて精製することにより、N - [ 3 - ( t e r t - ブチル ) - 2 - ( メトキシメトキシ ) - 5 - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エトキシ ) フェニル ] - 3 - モルホリン - 4 - イルプロパンアミド ( 淡黄色油状、1.72 g、収率 63% ) を得る。

I R ( A R T ) : 1 6 9 4  $\text{cm}^{-1}$

M S ( A P C I ) : 4 8 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

( 3 ) 上記 ( 2 ) で得られる化合物 ( 1.58 g ) のメタノール ( 5 ml ) 溶液に、氷冷攪拌下、4 N 塩酸 / 酢酸エチル ( 20 ml ) を加え、同温にて 1 時間攪拌する。反応混合物を濃縮後、残渣にイソプロパノールを加え、さらに濃縮する。得られる残渣をエタノール - イソプロパノールに溶解し、該溶液をジエチルエーテル中へ加える。該溶液にジイソプロピルエーテルを添加し、生じた不溶物を濾取することにより、N - [ 3 - ( t e r t - ブチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エトキシ ) フェニル ] - 3 - モルホリン - 4 - イルプロパンアミド・二塩酸塩 ( 灰白色粉末、1.60 g、収率 96% ) を得る。I R ( A R T ) : 1 6 5 1  $\text{cm}^{-1}$

M S ( A P C I ) : 4 3 6 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

10

20

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
// A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	

F ターム(参考) 4C086 AA03 AA04 BC73 GA07 GA09 NA14 ZA38 ZA40 ZB21 ZC41