

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4482735号  
(P4482735)

(45) 発行日 平成22年6月16日 (2010. 6. 16)

(24) 登録日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/36 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4402 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4406 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4409 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 213/36 C S P

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 6 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-140241 (P2006-140241)  
 (22) 出願日 平成18年5月19日 (2006. 5. 19)  
 (62) 分割の表示 特願2001-164523 (P2001-164523)  
                   の分割  
           原出願日 平成13年5月31日 (2001. 5. 31)  
 (65) 公開番号 特開2006-213739 (P2006-213739A)  
 (43) 公開日 平成18年8月17日 (2006. 8. 17)  
           審査請求日 平成18年5月19日 (2006. 5. 19)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-162945 (P2000-162945)  
 (32) 優先日 平成12年5月31日 (2000. 5. 31)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000177634  
                   参天製薬株式会社  
                   大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1  
                   9号  
 (74) 代理人 100083149  
                   弁理士 日比 紀彦  
 (74) 代理人 100060874  
                   弁理士 岸本 瑛之助  
 (74) 代理人 100079038  
                   弁理士 渡邊 彰  
 (74) 代理人 100069338  
                   弁理士 清末 康子  
 (72) 発明者 伴 正和  
                   大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1  
                   9号 参天製薬株式会社 研究所内  
   最終頁に続く

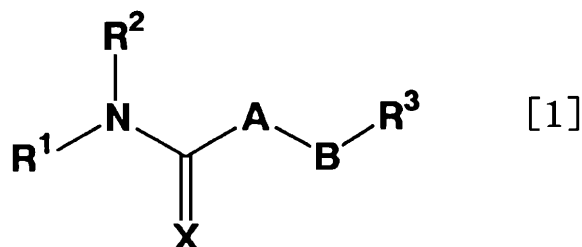
(54) 【発明の名称】 TNF- $\alpha$  産生阻害物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 [ 1 ] で表される化合物またはその塩類。

【化 1】

[ 式中、A は、 - ( N R<sup>4</sup> ) - を示し；

B は鎖中に、 - C O -

若しくは

$$\begin{array}{c} \text{---CH---CH---} \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_2)_n \end{array}$$

・ ( + ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア。

## 【請求項 2】

A が - ( N R <sup>4</sup> ) - を示し；

B がアルキレン基またはアルケニレン基を示し；

R <sup>1</sup> がアルキル基またはアルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく；

R <sup>2</sup> がアダマンチルアルキル基を示し；

R <sup>3</sup> がピリジン環を示し；

R <sup>4</sup> が水素原子を示し；

X が = O を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩類。

10

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩類を有効成分として含有する医薬組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩類を有効成分として含有する T N F - 産生阻害剤。

## 【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩類を有効成分として含有する自己免疫性疾患治療剤。

## 【請求項 6】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩類を有効成分として含有する抗リウマチ剤

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、慢性関節リウマチ等の自己免疫性疾患の治療剤として有用な新規な T N F - 産生阻害物質に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

T N F - ( Tumor Necrosis Factor- : 腫瘍壊死因子 ) は、炎症を通じた生体防御・免疫機構に広く関わるサイトカインとして認識されており、T N F - の持続的かつ過剰な産生は組織障害やさまざまな病気を引き起こす原因となることが知られている。例えば T N F - が関与する病態例として、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス ( S L E ) 、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病など多くの病態が挙げられている ( 非特許文献 1 ) 。また、T N F - が自己免疫性疾患である慢性関節リウマチおよびクローン病の発症に重要な役割を果たしていることも報告されている ( 非特許文献 2 ) 。

30

## 【0003】

このようなことから、T N F - の産生を阻害または抑制する化合物は、前記疾患の治療に有効であると期待され、種々の研究がなされている ( 上記非特許文献 1 および 2 ) 。最近では、蛋白質分解酵素であるメタロプロテアーゼが T N F - の分泌に関与していることやメタロプロテアーゼ阻害剤が T N F - 産生阻害に重大な影響を及ぼしていることなども報告されている ( 特許文献 1 ) 。また、非特許文献 2 および非特許文献 3 には、T N F - の産生阻害作用を有する化合物が開示されているが、これらの化合物はいずれも側鎖に硫黄原子を有することを特徴とするウレア誘導体である。

40

【非特許文献 1】山崎、臨床免疫、27、1270、1995)

【非特許文献 2】Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997

【特許文献 1】特表平 9 - 508115 号公報

【特許文献 2】特開 2000 - 44533 号公報

【特許文献 3】特開 2000 - 119249 号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

50

慢性関節リウマチ、アレルギー、糖尿病などの自己免疫性疾患の治療剤として有用な TNF- $\alpha$  産生阻害活性を有する化合物を探索することは意義深い。

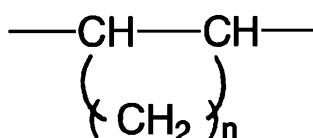
本発明者等は、種々の化学構造を有する化合物を創製して薬理試験を実施したところ、下記一般式〔１〕で表される構造を有する新規な化合物が、優れたＴＮＦ－ $\alpha$ 産生阻害活性を有することを見出し本発明に至った。

本発明は、下記一般式〔１〕で示される化合物またはその塩類（以下特記なき限り「本化合物」とする）並びにそれらを有効成分とする医薬組成物に関するものである。

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^1 - \text{N} - \text{C} = \text{X} \\ | \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \end{array} \quad [1]$$

20

【化 2】



30

- 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ウレア、

50

- ・ 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - ブテニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア、
- ・ 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア、
- ・ 1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア、
- ・ ( Z ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) - 2 - プロベニル ] ウレア、
- ・ ( - ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア、
- ・ 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 1 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア、
- ・ ( + ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア、
- ・ c i s - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) シクロプロピルメチル ] - 1 - ペンチルウレア、
- ・ 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア、
- ・ 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア、
- ・ ( E ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) - 2 - プロベニル ] ウレアおよび
- ・ ( + ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア。

#### 【 0 0 0 9 】

上記一般式 [ 1 ] で示される本化合物は、医薬組成物を構成するのに適しており、慢性関節リウマチ、アレルギー、糖尿病などの自己免疫性疾患の治療剤として有用な T N F - 産生阻害剤の有効成分となる。

#### 【 発明の効果 】

#### 【 0 0 1 0 】

薬理試験の結果から明らかなように、本化合物は優れた T N F - 産生阻害作用を有するので、T N F - が関与する疾患、例えば慢性関節リウマチ、クローン病、全身エリテマトーデス等の自己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の治療剤として広く医薬用途に適用できる。

#### 【 発明を実施するための最良の形態 】

#### 【 0 0 1 1 】

一般式 [ 1 ] で規定された各基について詳しく説明する。

#### 【 0 0 1 2 】

アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基、デカメチレン基、ドデカメチレン基、メチルメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基、メチルトリメチレン基等の 1 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレン基を示す。

#### 【 0 0 1 3 】

アルケニレン基とは、ビニレン基、プロベニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基、オクテニレン基、ブタンジイリデン基、メチルプロベニレン基等の 1 個以上の二重結合を有し、2 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニレン基

10

20

30

40

50

を示す。

【0014】

アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、イソペンチル基、イソヘキシル基、イソオクチル基、*t*-ブチル基、3,3-ジメチルブチル基等の1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基を示す。

【0015】

アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基、イソプロポキシ基、*t*-ブトキシ基等の1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシ基を示す。

10

【0016】

アルケニル基とはビニル基、アリル基、3-ブテニル基、5-ヘキセニル基、イソプロペニル基等の2~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニル基を示す。

【0018】

シクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基、シクロドデシル基等の3~20個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示す。

【0020】

アリール基とはフェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素環を示し、それらは1個以上の置換基を有してもよく、置換基としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、アミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキルオキシ基などが挙げられる。

20

【0022】

ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

【0026】

本発明における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。また、本化合物の第四級アンモニウム塩も本発明における塩類に包含される。さらに、本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。なお、本化合物は水和物および溶媒和物の形態をとっていてもよい。

30

【0027】

本発明の好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

【0034】

一般式 [ 1 ] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類が特に好ましい。

【0035】

A : - ( N R<sup>4</sup> ) - 、—

B : アルキレン基またはアルケニレン基；

40

R<sup>1</sup> : アルキル基またはアルケニル基であって、該アルキル基はハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい、

R<sup>2</sup> : アダマンチルアルキル基を、

R<sup>3</sup> : ピリジン環、

R<sup>4</sup> : 水素原子、

X : = O、—

【0048】

つぎに、本化合物は例えば下記反応経路 1に従って製造できるが、これらの反応経路に限らず種々の反応経路によっても製造できる。なお、詳細な合成方法は後述の実施例で説

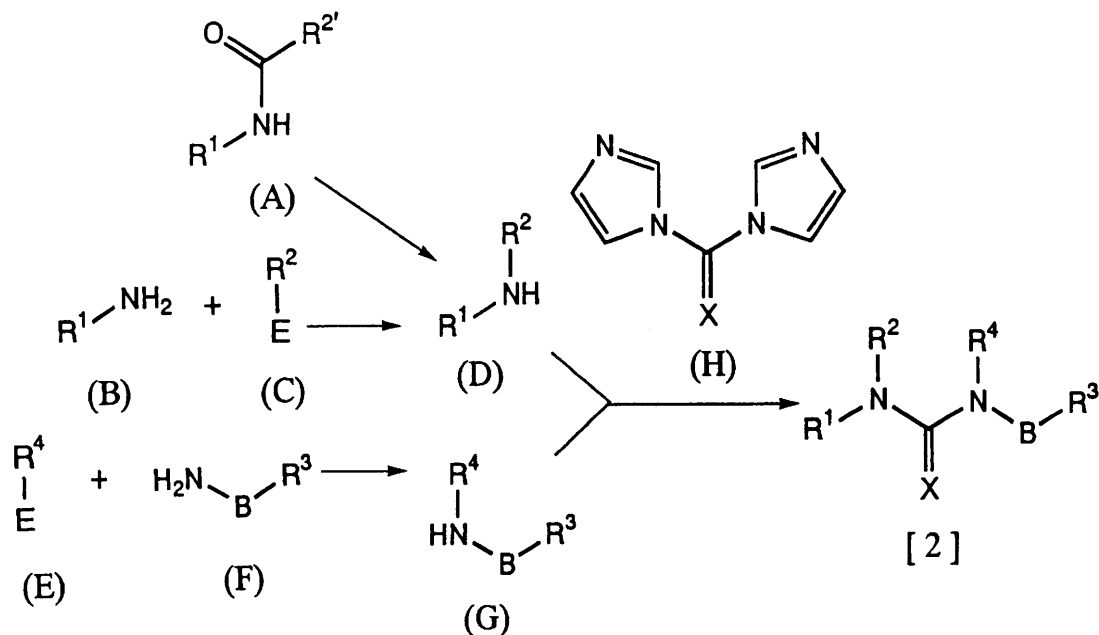
50

明する。

【 0 0 4 9 】

反応経路 1

【 化 1 0 】



【 0 0 5 0 】

アミド体 ( A ) を還元することにより、また第 1 アミン ( B ) と脱離基を有する化合物 ( C ) を反応させることにより、第 2 アミン ( D ) を得ることができる ( なお、上記化学反応式において  $R^1$  と  $R^2$  を入れ替えて合成することができる。 )。同様に脱離基を有する化合物 ( E ) と第 1 アミン ( F ) を反応させることにより第 2 アミン ( G ) を得ることができる。第 1 アミン ( B ) あるいは第 2 アミン ( D ) と、第 1 アミン ( F ) あるいは第 2 アミン ( G ) を縮合剤 ( H ) [ 例えば 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール ] の存在下で反応させれば、本化合物 [ 2 ] が得られる。

【 0 0 5 5 】

上記合成方法において、反応物質が分子内にチオール基、ヒドロキシ基またはアミノ基を有する場合、それらの基は必要に応じて適当な保護基で保護しておいてもよく、またそれらの保護基は反応後常法により除去することもできる。また、反応物質が分子内にカルボキシル基を有する場合、カルボキシル基は必要に応じてエステル化してもよく、またエステルは加水分解その他の一般的な方法でカルボン酸にすることもできる。

【 0 0 5 6 】

上記の合成方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

【 0 0 5 7 】

上記合成方法によって得られた化合物の有用性を調べるべく、TNF - 産生阻害作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、リポポリサッカライド ( L P S ) の刺激によって引き起こされた TNF - の遊離に対する抑制効果を *in vivo* で検討した結果、本化合物は優れた TNF - 産生阻害作用を示した。

【 0 0 5 8 】

ところで、TNF - の産生は慢性関節リウマチ、クローン病、全身エリテマトーデス等の自己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の発症と深く関わり合いがあることが知られており、本化合物のように TNF - の産生を阻害する化合物はこれらの幅広い疾患の治療に有用であると期待される。

【 0 0 5 9 】

本化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カ

10

20

30

40

50

プセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。

#### 【0060】

本化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

10

#### 【0061】

以下に、中間体の製造例、本化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0062】

なお、本化合物の製造例を示す実施例1～31において、化合物1-1、化合物1-3～化合物1-14、化合物1-18、化合物1-24～化合物1-28、化合物1-35、化合物1-37～化合物1-39、化合物1-42、化合物1-44～化合物1-56、化合物1-58～化合物1-64、化合物1-67、化合物1-69、化合物1-71、化合物1-77～化合物1-79、化合物1-81～化合物1-82、化合物1-85、化合物1-88、化合物1-90～化合物1-103、化合物1-107、化合物1-109～化合物1-113、化合物1-115～化合物1-116、化合物1-118～化合物1-121、化合物1-126、化合物1-137～化合物1-141、化合物1-144、化合物2-1～化合物2-21、化合物3-2～化合物3-7、化合物5-1～化合物5-6、化合物6-1～化合物6-3、化合物7-2、化合物8-1、化合物9-1、化合物10-1～化合物10-6、化合物10-13、化合物10-15～化合物10-17、化合物12-1、化合物13-3、化合物13-5、化合物13-7～化合物13-9、化合物15-1、化合物17-1、化合物18-1～化合物18-3、化合物19-1～化合物19-2、化合物21-1、化合物22-1、化合物29-1および化合物30-1は、本発明に属しない参考化合物である。

20

30

#### 【実施例】

#### 【0063】

#### [A] 中間体の製造例

#### 製造例1

2-(1-アダマンチル)-N-ペンチルエチルアミン 塩酸塩(中間体1-1)  
メタンスルホン酸 2-(1-アダマンチル)エチルエステル(2.07g, 8.01mmol)のエタノール(45.8ml)溶液に、ペンチルアミン(2.69ml, 23.2mmol)、炭酸カリウム(2.14g, 15.5mmol)、よう化ナトリウム(2.30g, 15.3mmol)を加え、17時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルム(100ml)で希釈した。これを1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた標的化合物のフリー体(1.52g, 6.10mmol)の酢酸エチル(0.50ml)溶液に、4N塩化水素酢酸エチル溶液(3.1ml)を加えた。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、濾取すると、標的化合物1.33g(60%)が得られた。

40

#### 【0064】

IR(KBr): 2924, 2850, 2519, 1456 cm<sup>-1</sup>  
mp: 263.0-264.5

#### 【0065】

50



製造例 1 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。なお、標的化合物を塩酸塩として単離しないこともある。

## 【0066】

N' - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ( ベンジルオキシカルボニル ) - N - メチルエチレンジアミン ( 中間体 1 - 2 )

IR ( neat ) : 2901, 2844, 1704  $\text{cm}^{-1}$

## 【0067】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ( シクロペンチルメチル ) エチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 3 )

IR ( KBr ) : 2907, 2847, 1452  $\text{cm}^{-1}$

mp : 300.0 - 310.0

## 【0068】

N' - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルエチレンジアミン ( 中間体 1 - 4 )

IR ( neat ) : 3307, 2902, 2846, 1698  $\text{cm}^{-1}$

## 【0069】

2, 2' - ジ ( 1 - アダマンチル ) ジエチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 5 )

IR ( KBr ) : 2900, 2845, 2735, 2453  $\text{cm}^{-1}$

mp : 325

## 【0070】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - プロピルエチルアミン ( 中間体 1 - 6 )

IR ( neat ) : 3276, 2903, 2846, 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0071】

N' - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N, N - ジメチルエチレンジアミン 二塩酸塩 ( 中間体 1 - 7 )

IR ( KBr ) : 3424, 2901, 2846, 2445  $\text{cm}^{-1}$

mp : 254.5 - 259.0

## 【0072】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - シクロペンチルエチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 8 )

IR ( KBr ) : 2910, 2846, 2771, 2450  $\text{cm}^{-1}$

mp : 300 - 312

## 【0073】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - シクロプロピルエチルアミン ( 中間体 1 - 9 )

IR ( neat ) : 3272, 2901, 2845  $\text{cm}^{-1}$

## 【0074】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) エチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 10 )

IR ( KBr ) : 2909, 2846, 2792, 1451  $\text{cm}^{-1}$

mp : 278.5 - 281.5

## 【0075】

( 1 - アダマンチル ) - N - ( 2 - プロピニル ) エチルアミン ( 中間体 1 - 11 )

IR ( neat ) : 2900, 2845, 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0076】

N - ペンチル - 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミン ( 中間体 1 - 12 )

IR ( neat ) : 3305, 2927, 2857, 1591  $\text{cm}^{-1}$

## 【0077】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ベンジルエチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 13 )

IR ( KBr ) : 2900, 2846, 2750, 2528, 2468, 2372, 1585  $\text{cm}^{-1}$

10

20

30

40

50

mp : 264.0 - 265.0

【0078】

2 - (1 - アダマンチル) - N - フルフルイルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 14)

IR (KBr) : 3456, 2903, 2846, 2741, 2426  $\text{cm}^{-1}$

mp : 225.0 - 233.0

【0079】

2 - (1 - アダマンチル) - N - ブチルエチルアミン (中間体 1 - 15)

IR (neat) : 2903, 1683, 1450  $\text{cm}^{-1}$

【0080】

2 - シクロヘキシル - N - (2 - チエニル) メチルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 16) 10

【0081】

N - ペンチルフェネチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 17)

IR (KBr) : 3028, 2957, 2786, 1456  $\text{cm}^{-1}$

mp : 260.0 - 285.0

【0082】

2 - シクロヘキシル - N - ブチルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 18)

IR (KBr) : 2921, 2853, 2794, 2739, 2442, 1590, 1484, 1451  $\text{cm}^{-1}$

mp : 250 以上

20

【0083】

2 - シクロヘキシル - N - ペンチルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 19)

IR (KBr) : 2924, 2793, 1451  $\text{cm}^{-1}$

mp : 250 以上

【0084】

N - (t - ブトキシカルボニル) - N' - (2 - シクロヘキシルエチル) - N - メチルエチレンジアミン (中間体 1 - 20)

IR (neat) : 3350, 2923, 2850, 1697, 1481, 1449  $\text{cm}^{-1}$

【0085】

N' - (2 - シクロヘキシルエチル) - N, N - ジメチルエチレンジアミン (中間体 1 - 21) 30

IR (neat) : 3310, 2921, 2850, 2815, 1448  $\text{cm}^{-1}$

【0086】

N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体 1 - 22)

IR (neat) : 3291, 2902, 2845, 1602, 1450  $\text{cm}^{-1}$

【0087】

2 - (1 - アダマンチル) - N - イソプロピルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 23) 40

IR (KBr) : 2909, 2846, 2754, 2464, 1588, 1476, 1451  $\text{cm}^{-1}$

mp : 266.0 - 269.5

【0088】

N - (2 - ピペリジノエチル) ペンチルアミン (中間体 1 - 24)

IR (neat) : 2932, 2854, 1466  $\text{cm}^{-1}$

【0089】

2 - (1 - アダマンチル) - N - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] エチルアミン (中間体 1 - 25)

IR (neat) : 2901, 2844, 1449  $\text{cm}^{-1}$

50

## 【0090】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] シンナミルアミン ( 中間体 1 - 26 )

IR ( neat ) : 2901 , 2845 , 1449  $\text{cm}^{-1}$

## 【0091】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン ( 中間体 1 - 27 )

IR ( neat ) : 2902 , 2845 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0092】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - メチル - 2 - ブチルアミン ( 中間体 1 - 28 )

IR ( neat ) : 2903 , 2846 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0093】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] デシルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 29 )

IR ( KBr ) : 2926 , 2849 , 2778 , 2469  $\text{cm}^{-1}$

mp : 204 . 0 - 208 . 5

## 【0094】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] ヘキシルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 30 )

IR ( KBr ) : 2909 , 2848 , 2766 , 2446  $\text{cm}^{-1}$

mp : 230 . 0 - 243 . 0

## 【0095】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ( ベンジルオキシ ) エチルアミン ( 中間体 1 - 31 )

IR ( neat ) : 2901 , 2846 , 1452  $\text{cm}^{-1}$

## 【0096】

2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - [ ( 2 - チエニル ) メチル ] エチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 32 )

IR ( KBr ) : 2908 , 2846 , 2757 , 2426  $\text{cm}^{-1}$

mp : 257 . 0 - 260 . 0

## 【0097】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 2 - ブチルアミン ( 中間体 1 - 33 )

IR ( neat ) : 2901 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0098】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] アリルアミン ( 中間体 1 - 34 )

IR ( neat ) : 2902 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0099】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] シクロプロピルメチルアミン ( 中間体 1 - 35 )

IR ( neat ) : 2901 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

## 【0100】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミン 塩酸塩 ( 中間体 1 - 36 )

IR ( KBr ) : 2910 , 2849 , 2767 , 2598 , 2457  $\text{cm}^{-1}$

mp : 300 . 0 - 310 . 0

## 【0101】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 2 - ( t - ブトキシカルボニル ) ヒドラジン ( 中間体 1 - 37 )

IR ( KBr ) : 3288 , 2899 , 1705  $\text{cm}^{-1}$

mp : 73 . 5 - 81 . 0

## 【0102】

N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチル - N' - フェニルエチレンジアミン ( 中間体 1 - 38 )

IR (neat) : 3326, 3025, 2975, 2930, 1694, 1454  $\text{cm}^{-1}$

【0103】

N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチル - N' - ペンチルエチレンジアミン (中間体 1 - 39)

IR (neat) : 2958, 2929, 1694, 1457  $\text{cm}^{-1}$

【0104】

N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチル - N' - フェネチルエチレンジアミン (中間体 1 - 40)

IR (neat) : 3309, 3027, 2936, 2824, 1698, 1454  $\text{cm}^{-1}$  10

【0105】

N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチル - N' - ペンチルエチレンジアミン (中間体 1 - 41)

IR (neat) : 2928, 2858, 1703, 1455  $\text{cm}^{-1}$

【0106】

2 - シクロヘキシル - N - (2 - メトキシエチル) エチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 42)

IR (KBr) : 2923, 2855, 2784, 2478, 2444  $\text{cm}^{-1}$

mp : 205.0 - 208.0

20

【0107】

N - エチル - 3, 4, 5 - トリメトキシフェネチルアミン (中間体 1 - 43)

IR (neat) : 3300, 2936, 2828, 1588, 1508, 1457, 1419, 1331, 1236, 1126, 1008  $\text{cm}^{-1}$

【0108】

5 - [2 - (イソペンチルアミノ) エチル] イミダゾール 二塩酸塩 (中間体 1 - 44)

IR (KBr) : 2806, 2467, 1619, 1604, 1446, 1347, 1089, 914, 827, 735, 627, 622  $\text{cm}^{-1}$

mp : 235.2 - 238.0

30

【0109】

N - シクロヘキシル - 3, 4 - ジメトキシフェネチルアミン (中間体 1 - 45)

IR (neat) : 2928, 2852, 1591, 1515, 1463, 1449, 1416, 1261, 1236, 1155, 1139, 1029, 802, 761  $\text{cm}^{-1}$

bp : 170 / 210 Pa

【0110】

N - シクロプロピル - 3, 4, 5 - トリメトキシフェネチルアミン (中間体 1 - 46)

IR (neat) : 3304, 2932, 2832, 1588, 1505, 1459, 1418, 1332, 1236, 1126, 1009  $\text{cm}^{-1}$

【0111】

40

N' - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチル - 1, 3 - プロパンジアミン (中間体 1 - 47)

IR (neat) : 3308, 2902, 2845, 1698, 1480  $\text{cm}^{-1}$

【0112】

N - シクロヘキシル (フェニル) メチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 48)

IR (KBr) : 2928, 2857, 2765, 1592, 1510, 1455, 1230, 1064, 1033, 817  $\text{cm}^{-1}$

mp : 187.5 - 189.5

【0113】

50

N - ジフェニルメチル - 3 - フェニルプロピルアミン (中間体 1 - 49)

IR (neat) : 3024, 2931, 1601, 1493, 1452  $\text{cm}^{-1}$

【0114】

N - ペンチル - 3 - フェニルプロピルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 50)

IR (KBr) : 3027, 2955, 2870, 2780, 2492, 2413  $\text{cm}^{-1}$

mp : 230.0 - 238.0

【0115】

N - アセチル - N' - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] エチレンジアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 51)

IR (neat) : 2897, 2845, 2361, 1826, 1707, 1567  $\text{m}^{-1}$

mp : 245.0 - 247.0

【0116】

N - イソペンチル - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 52)

IR (KBr) : 2961, 2800, 1253, 1173  $\text{m}^{-1}$

mp : 288 以上

【0117】

N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 53)

IR (KBr) : 2904, 2849, 1273, 1233, 1176, 1145  $\text{m}^{-1}$

mp : 263.0 - 265.0

【0118】

3 - シクロヘキシル - N - プロピルプロピルアミン 塩酸塩 (中間体 1 - 54)

IR (KBr) : 2924, 2854, 2779  $\text{m}^{-1}$

mp : 234.6 - 235.4

【0119】

N' - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] - N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルエチレンジアミン (中間体 1 - 55)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.99-1.10 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 17H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.70 (d,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.93 (s, 3H), 2.58 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.33 (br, 2H)

【0120】

## 製造例 2

4 - (3 - アミノプロピル) ピリジン (中間体 2 - 1)

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] フタルイミド (67.1 g, 252 mmol) とメタノール (504 ml) とヒドラジーン水和物 (18.3 ml, 378 mmol) を混ぜ、3時間加熱環流した。放冷後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物にクロロホルム (1 L) と4 N水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え、分液後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後減圧蒸留すると、標的化合物 20.5 g (60%) が無色油状物として得られた。

【0121】

IR (neat) : 3362, 2933, 1603  $\text{cm}^{-1}$

bp : 76.0 - 79.0 / 40 Pa

【0122】

製造例 2 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【0123】

3 - (4 - ピリジル) - 2 - プロペニルアミン (中間体 2 - 2)

IR (neat) : 3280, 3024, 1599  $\text{cm}^{-1}$

【0124】

10

20

30

40

50

2 - (4 - ピリジルオキシ) エチルアミン (中間体 2 - 3)  
 IR (KBr) : 3298, 3102, 1610, 1216, 1049  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 108.0 - 111.5  
 【0125】

3 - (4 - キノリル) - 2 - プロピルアミン (中間体 2 - 4)  
 IR (neat) : 3270, 2944, 1585, 1568, 1508  $\text{cm}^{-1}$   
 【0126】

### 製造例 3

2 - (1 - アダマンチル) - N - メチルエチルアミン (中間体 3 - 1)  
 水素化リチウムアルミニウム (569 mg, 15.0 mmol) のジエチルエーテル (34.0 ml) 溶液に、氷冷下、1 - アダマンタン酢酸 N - メチルアミド (1.54 g, 7.45 mmol) のテトラヒドロフラン (15.0 ml) 溶液を5分間で滴下した。6時間加熱還流した後、再び氷冷下で攪拌し、酢酸エチルを加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを処理した後、反応溶液を1N塩酸 (50 ml) で2回抽出した。抽出液を4N水酸化ナトリウム水溶液の添加で塩基性にし、ジエチルエーテル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 ml) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標的化合物 890 mg (66%) を得た。

【0127】  
 IR (neat) : 2902, 2845, 1449  $\text{cm}^{-1}$   
 【0128】

製造例 3 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【0129】  
 なお、4N塩化水素酢酸エチル溶液により、該化合物を塩酸塩にすることもできた。  
 【0130】

2 - (1 - アダマンチル) - N - エチルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 2)  
 IR (KBr) : 2896, 2847, 2753, 2468, 1610  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 230 - 245  
 【0131】

N - メチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体 3 - 3)  
 IR (neat) : 3292, 2934, 1602  $\text{cm}^{-1}$   
 【0132】

1 - アダマンチル - N - プロピルメチルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 4)  
 IR (KBr) : 2905, 1584, 1451  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 340  
 【0133】

2 - (1 - アダマンチル) - N - メチルエチルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 5)  
 IR (KBr) : 3422, 2900, 2846, 2676, 2450, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 200 - 220  
 【0134】

3 - (1 - アダマンチル) - N - プロピルプロピルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 6)  
 IR (KBr) : 2899, 2467, 1449  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 159.5 - 162.0  
 【0135】

1 - アダマンチル - N - ペンチルメチルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 7)  
 IR (KBr) : 2916, 2603, 2509, 2418, 1477  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 170 - 235  
 【0136】

N - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] ペンチルアミン 塩酸塩 (中間体 3 - 8)  
 IR (KBr) : 2901, 2847, 1466, 1453  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 199 - 224

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 7 】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチルアミン  
塩酸塩 ( 中間体 3 - 9 )

I R ( K B r ) : 3 4 2 2 , 2 9 0 8 , 2 8 5 2 , 2 7 7 0 , 2 5 1 8 , 1 4 5 2 , 1 2 5 5 , 1 1 4 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 4 3 - 2 7 4

## 【 0 1 3 8 】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチルアミン  
( 中間体 3 - 1 0 )

I R ( n e a t ) : 2 9 0 3 , 2 8 4 6 , 1 4 5 0 , 1 2 5 5 , 1 1 4 2  $\text{cm}^{-1}$

10

## 【 0 1 3 9 】

N - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] ブチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 3 - 1 1 )

I R ( K B r ) : 2 9 0 4 , 2 8 4 7 , 2 7 5 6 , 1 4 5 3  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 7 5 . 0 - 2 7 6 . 8

## 【 0 1 4 0 】

3 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) プロピルアミン  
塩酸塩 ( 中間体 3 - 1 2 )

I R ( K B r ) : 2 9 0 2 , 2 8 5 0 , 2 7 3 9 , 1 2 7 4 , 1 2 5 8 , 1 1 7 6 , 1 1 3 9  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 6 2 . 0 - 2 6 8 . 0

20

## 【 0 1 4 1 】

4 - ( 1 - アダマンチル ) - N - エチルブチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 3 - 1 3 )

I R ( K B r ) : 2 9 0 1 , 2 8 4 7 , 2 4 5 7 , 1 4 5 1  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 2 4 - 2 3 0

## 【 0 1 4 2 】

4 - ( 1 - アダマンチル ) - N - プロピルブチルアミン 塩酸塩 ( 中間体 3 - 1 4 )

I R ( K B r ) : 2 8 9 9 , 2 8 4 8 , 2 7 5 1 , 2 4 1 0 , 1 4 5 1  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 3 4 - 2 4 9

## 【 0 1 4 3 】

N - ( 1 - アダマンチル ) - N ' - プロピルエチレンジアミン 二塩酸塩 ( 中間体 3 - 1 5 )

30

I R ( K B r ) : 2 9 2 7 , 2 7 1 9 , 2 5 0 8 , 2 4 2 9 , 1 4 7 1  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 8 8 . 5 - 2 8 9 . 5

## 【 0 1 4 4 】

## 製造例 4

3 - [ N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] アミノ ] プロピオン酸 t - ブチルエステル 塩酸塩 ( 中間体 4 - 1 )

2 - ( 1 - アダマンチル ) エチルアミン塩酸塩 ( 1 . 0 g , 4 . 6 m m o l ) をエタノール ( 1 0 m l ) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン ( 0 . 6 5 m l , 4 . 6 m m o l ) 及びアクリル酸 t - ブチルエステル ( 0 . 7 5 m l , 5 . 1 m m o l ) を加えた後、混合物を室温に戻し一晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 3 0 m l ) と酢酸エチル ( 5 0 m l ) を加え、分液した。酢酸エチル層を水 ( 5 0 m l ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行った。得られた油状物 ( 0 . 5 0 g , 1 . 6 m m o l ) をジエチルエーテル ( 2 0 m l ) に溶解し、氷冷下 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 ( 1 . 0 m l , 4 . 0 m m o l ) を加えると固体が析出した。これをジエチルエーテルで濾取すると標的化合物 0 . 3 3 g ( 2 3 % ) が得られた。

40

## 【 0 1 4 5 】

I R ( K B r ) : 2 9 0 2 , 2 8 4 6 , 1 7 3 3 , 1 1 6 6  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 1 0

50

## 【0146】

製造例4と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。なお、標的化合物を塩酸塩として単離しないこともある。

## 【0147】

3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸メチルエステル 塩酸塩 ( 中間体 4 - 2 )

IR ( KBr ) : 2924 , 2853 , 2792 , 1736 , 1455 , 1439  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 185 . 0 - 187 . 5

## 【0148】

3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸 t - ブチルエステル ( 中間体 4 - 3 )

IR ( neat ) : 2977 , 2922 , 2850 , 1728 , 1449  $\text{cm}^{-1}$

## 【0149】

3 - [ N - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] アミノ ] プロピオン酸 t - ブチルエステル塩酸塩 ( 中間体 4 - 4 )

IR ( neat ) : 3322 , 2977 , 2933 , 1724 , 1602 , 1367 , 1153  $\text{cm}^{-1}$

## 【0150】

## 製造例5

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 ( 中間体 5 - 1 )

臭化 ( ベンジルオキシカルボニルメチル ) トリフェニルホスホニウム ( 4 . 60 g 、 9 . 36 mmol ) 、 - ( 4 - ピリジル ) アクロレインしゅう酸塩 ( 1 . 90 g 、 8 . 51 mmol ) に N , N - ジメチルホルムアミド ( 17 ml ) を加え、氷冷下攪拌した。炭酸カリウム ( 4 . 70 g 、 34 . 0 mmol ) を加え、反応溶液を室温とした。これを一夜攪拌後酢酸エチル ( 100 ml ) で希釈し、水 ( 100 ml ) 2 回、飽和食塩水 ( 50 ml ) の順で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後酢酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 - 2 , 4 - ジエンベンジルエステル 2 . 29 g ( 定量的 ) が淡黄色油状物として得られた。

## 【0151】

つぎに、5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 - 2 , 4 - ジエンベンジルエステル ( 2 . 25 g 、 8 . 48 mmol ) にメタノール ( 42 ml ) 、酢酸 ( 1 . 0 ml 、 18 mmol ) を加え、窒素ガスを10分間通気した。触媒量の水酸化パラジウムオンカーボンを加え、水素雰囲気下室温で一夜攪拌した。セライト濾過により不溶物を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。固化した残留物に酢酸エチル ( 50 ml ) を加え、室温で3時間攪拌した。結晶を濾取すると、標的化合物 1 . 00 g ( 66% ) が淡黄色結晶として得られた。

## 【0152】

IR ( KBr ) : 2943 , 1719 , 1636 , 1605  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 155 . 0 - 180 . 0

## 【0153】

## 製造例6

3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸アミド 塩酸塩 ( 中間体 6 - 1 )

氷冷下、中間体 4 - 3 の 3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸 t - ブチルエステル ( 2 . 0 g 、 7 . 8 mmol ) にトリフルオロ酢酸 ( 6 ml ) を加えた。一夜攪拌後、減圧濃縮した。残留物に4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮後、生じた結晶をジエチルエーテルで濾取すると、3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸塩酸塩 1 . 5 g ( 96% ) が得られた。

## 【0154】

つぎに、3 - [ N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸塩酸塩 ( 1 . 0 g 、 4 . 2 mmol ) にテトラヒドロフラン ( 8 ml ) を加え、室温で攪拌した。炭酸

10

20

30

40

50



ジ - t - ブチルエステル ( 1 . 1 g、5 . 1 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 1 . 3 m l、9 . 3 m m o l ) を加え一夜攪拌後、5 % クエン酸水溶液 ( 1 0 m l ) を加えた。クロロホルム ( 6 0 m l ) で抽出後、有機層を飽和食塩水 ( 2 0 m l ) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、3 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸 0 . 7 9 g ( 6 2 % ) が無色油状物として得られた。

#### 【 0 1 5 5 】

つぎに、3 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸 ( 0 . 5 9 g、2 . 0 m m o l ) に無水テトラヒドロフラン ( 7 m l ) を加え、- 7 8 °C で攪拌した。N - メチルモルホリン ( 0 . 2 2 m l、2 . 0 m m o l ) 次いでクロロ蟻酸イソブチルエステル ( 0 . 3 8 m l、2 . 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 m l ) 溶液を加えた。1 時間後 2 8 % アンモニア水溶液 ( 6 . 0 m l、9 . 8 m m o l ) を加え、1 . 5 時間攪拌した。クロロホルム ( 5 0 m l ) を加え室温とし、飽和重曹水 ( 2 0 m l )、飽和食塩水 ( 2 0 m l ) の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、3 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸アミド 0 . 3 4 g ( 5 8 % ) が無色結晶として得られた。

#### 【 0 1 5 6 】

つぎに、3 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) アミノ ] プロピオン酸アミド ( 0 . 3 7 g、1 . 2 m m o l ) に 4 N 塩化水素 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 3 . 1 m l ) を加え室温で一夜攪拌した。減圧濃縮後、生じた固体にジイソプロピルエーテルを加え濾取すると、標的化合物 0 . 3 0 g ( 定量的 ) が無色結晶として得られた。

#### 【 0 1 5 7 】

I R ( K B r ) : 3 3 8 6 , 3 1 9 6 , 2 9 2 1 , 2 8 5 2 , 2 8 0 8 , 1 7 0 5 , 1 6 5 6 , 1 4 5 2 c m <sup>-1</sup>

m p : 1 6 5 . 0

#### 【 0 1 5 8 】

#### 製造例 7

ジ - 5 - ヘキセニルアミン ( 中間体 7 - 1 )

3 - アミノプロピオニトリル ( 0 . 9 8 g、1 4 m m o l ) に N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 8 m l ) を加え、室温で攪拌した。6 - ブロモ - 1 - ヘキセン ( 5 . 0 g、3 1 m m o l )、ヨウ化ナトリウム ( 1 1 g、7 3 m m o l )、炭酸カリウム ( 5 . 8 g、4 2 m m o l ) を加え、一夜攪拌した。ジエチルエーテル ( 1 0 0 m l ) で希釈し、水 ( 1 0 0 m l、2 回 )、飽和食塩水 ( 5 0 m l ) の順で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、3 - ( ジ - 5 - ヘキセニル ) アミノプロピオニトリル 2 . 2 g ( 6 6 % ) が無色油状物として得られた。

#### 【 0 1 5 9 】

つぎに、3 - ( ジ - 5 - ヘキセニル ) アミノプロピオニトリル ( 2 . 0 g、8 . 6 m m o l ) にエタノール ( 8 . 6 m l ) と水酸化カリウム ( 0 . 8 5 g、1 3 m m o l ) を加え 7 . 5 時間加熱環流した。放冷後水 ( 1 5 0 m l )、クロロホルム ( 1 5 0 m l ) を加え分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、標的化合物 0 . 3 2 g ( 2 1 % ) が淡黄色油状物として得られた。

#### 【 0 1 6 0 】

I R ( n e a t ) : 3 0 7 6 , 2 9 7 6 , 2 9 2 8 , 2 8 5 6 , 1 6 7 9 , 1 6 4 0 c m <sup>-1</sup>

#### 【 0 1 6 1 】

製造例 7 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0162】

ジ - 7 - オクテニルアミン ( 中間体 7 - 2 )

IR ( neat ) : 3 0 7 5 , 2 9 7 6 , 2 9 2 6 , 2 8 5 4 , 1 6 4 0  $\text{cm}^{-1}$

## 【0163】

## 製造例 8

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチルオキシ ) エチル ] プロピルアミン 塩酸塩 ( 中間体 8 - 1 )

2 - ( プロピルアミノ ) エタノール ( 2 . 4 g 、 2 3  $\text{mmol}$  ) 、 1 - ブロモアダマンタン ( 0 . 5 0 g 、 2 . 3  $\text{mmol}$  ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 3 2  $\text{ml}$  、 2 . 3  $\text{mmol}$  ) を混ぜ、外温 1 0 0 ° で 2 時間、1 3 0 ° で 5 時間、1 5 0 ° で 3 時間撹拌した。放冷後酢酸エチル ( 5 0  $\text{ml}$  ) を加え、水 ( 5 0  $\text{ml}$  ) 2 回、飽和食塩水 ( 3 0  $\text{ml}$  ) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 ( 2  $\text{ml}$  ) を加え減圧濃縮し、生じた結晶を酢酸エチルで濾取すると、標的化合物 0 . 1 6 g ( 2 5 % ) が無色結晶として得られた。

10

## 【0164】

IR ( KBr ) : 3 5 4 4 , 2 9 0 7 , 2 5 0 2 , 1 5 8 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 3 2 . 0 - 2 3 2 . 7

## 【0165】

## 製造例 9

20

2 - プロピルアミノ酢酸 N - ( 1 - アダマンチル ) アミド ( 中間体 9 - 1 )

ブロモ酢酸 ( 5 . 0 0 g 、 3 6 . 0  $\text{mmol}$  ) にエタノール ( 3 6  $\text{ml}$  ) を加え、氷水冷下撹拌した。プロピルアミン ( 1 4 . 8  $\text{ml}$  、 1 8 0  $\text{mmol}$  ) を 1 分間で加えた後、外温 8 0 ° で 2 . 5 時間撹拌した。4 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 7  $\text{ml}$  ) を加え減圧濃縮後、水 ( 2 7  $\text{ml}$  ) とテトラヒドロフラン ( 3 0  $\text{ml}$  ) を加え室温で撹拌した。炭酸ジ - t - ブチルエステル ( 9 . 4 3 g 、 4 3 . 2  $\text{mmol}$  ) のテトラヒドロフラン ( 6  $\text{ml}$  ) 溶液を加え、1 5 分後クエン酸一水和物を加え弱酸性にした。酢酸エチル ( 1 5 0  $\text{ml}$  ) で抽出後、水 ( 1 0 0  $\text{ml}$  ) 、飽和食塩水 ( 5 0  $\text{ml}$  ) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離すると、2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - プロピルアミノ ] 酢酸 5 . 0 6 g ( 6 5 % ) が無色固体として得られた。

30

## 【0166】

つぎに、2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - プロピルアミノ ] 酢酸 ( 4 . 5 2 g 、 2 0 . 8  $\text{mmol}$  ) 、 1 - アダマンタンアミン ( 3 . 4 6 g 、 2 2 . 9  $\text{mmol}$  ) に塩化メチレン ( 2 0 8  $\text{ml}$  ) を加え、室温で撹拌した。N、N - ジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 2 5  $\text{ml}$  、 4 1 . 6  $\text{mmol}$  ) 次いで O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸塩 ( 8 . 7 1 g 、 2 2 . 9  $\text{mmol}$  ) を加え、一夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離すると、2 - [ N ' - ( t - ブトキシカルボニル ) - N ' - プロピルアミノ ] 酢酸 N - ( 1 - アダマンチル ) アミド 7 . 8 8 g ( 定量的 ) が無色油状物として得られた。得られた油状物は室温で固化した。

40

## 【0167】

つぎに、2 - [ N ' - ( t - ブトキシカルボニル ) - N ' - プロピルアミノ ] 酢酸 N - ( 1 - アダマンチル ) アミド ( 7 . 6 8 g 、 2 1 . 9  $\text{mmol}$  ) に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 ( 5 5  $\text{ml}$  、 0 . 2 2  $\text{mol}$  ) を加え、室温で 1 時間撹拌した。生じた結晶に酢酸エチルを濾取後酢酸エチルで洗浄すると、標的化合物 5 . 9 7 g ( 9 5 % ) が無色結晶として得られた。

## 【0168】

IR ( KBr ) : 3 2 7 2 , 2 9 0 6 , 2 8 4 8 , 2 5 8 9 , 1 6 7 6 , 1 5 6 2  $\text{cm}^{-1}$

mp : 2 7 8 . 0 - 2 7 9 . 2

50

## 【0169】

## 製造例10

N - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルオキシ ) エチルアミン ( 中間体 10 - 1 )

氷冷下、中間体 2 - 4 ( 200 g , 1 . 45 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 ml ) 溶液にジ - t - ブチルジカルボナート ( 380 mg , 1 . 74 mmol ) とトリエチルアミン ( 240  $\mu$ l , 1 . 74 mmol ) を加え、室温にして25分攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去した後、酢酸エチル ( 50 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 50 ml ) で分配した。水層をさらにクロロホルム ( 50 ml ) で抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標的化合物 70 mg ( 20 . 2 % ) が得られた。

10

## 【0170】

IR ( neat ) : 3230 , 2976 , 1706 , 1596  $\text{cm}^{-1}$

## 【0171】

## 製造例11

( RS ) - 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルアミン ( 中間体 11 - 1 )

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム ( 5 . 36 g , 134 mmol ) に N , N - ジメチルホルムアミド ( 143 ml ) を加え、氷冷下攪拌した。メチルマロン酸ジエチルエステル ( 11 . 7 g , 67 . 1 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 40 ml ) 溶液を5分間で滴下し、10分後4 - 塩化ピコリル塩酸塩 ( 10 . 0 g , 61 . 0 mmol ) を少しずつ5分間かけて加え室温とした。1時間後飽和重曹水 ( 500 ml ) を加え、ジエチルエーテル ( 400 ml ) で抽出した。有機層を水 ( 100 ml ) 飽和食塩水 ( 50 ml ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮すると、2 - メチル - 2 - ( 4 - ピリジルメチル ) マロン酸ジエチルエステル 17 . 2 g ( 定量的、水素化ナトリウムオイルを含む ) が茶色油状物として得られた。

20

## 【0172】

つぎに、2 - メチル - 2 - ( 4 - ピリジルメチル ) マロン酸ジエチルエステル ( 17 . 2 g , 64 . 6 mmol ) に 6 N 塩酸 ( 96 . 8 ml , 581 mmol ) を加え一夜加熱環流した。放冷後ヘキサン ( 100 ml ) で洗浄することにより2 - メチル - 2 - ( 4 - ピリジルメチル ) マロン酸ジエチルエステルに含まれていた水素化ナトリウムオイルを除去し減圧濃縮した。生じた結晶を酢酸エチルで濾取すると、2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピオン酸 10 . 7 g ( 82 % ) が薄ピンク色結晶として得られた。

30

## 【0173】

つぎに、2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピオン酸 ( 1 . 69 g , 10 . 2 mmol ) にクロロホルム ( 8 ml ) 、塩化チオニル ( 2 . 2 ml , 30 . 6 mmol ) 、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 滴 ) を加え、攪拌しながら1時間加熱環流した。減圧濃縮後クロロホルム ( 8 ml ) を加え、氷冷下攪拌している28%アンモニア水溶液にゆっくり加えた。10分後室温とし、一夜攪拌した。減圧濃縮後酢酸エチル ( 100 ml ) を加え、生じた不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、生じた結晶をジエチルエーテルで濾取すると、2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピオン酸アミド 0 . 72 g ( 43 % ) が淡黄色結晶として得られた。

40

## 【0174】

つぎに、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム ( 0 . 45 g , 12 mmol ) に無水ジエチルエーテル ( 20 ml ) を加え氷冷下攪拌した。2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピオン酸アミド ( 0 . 68 g , 4 . 1 mmol ) の無水塩化メチレン ( 20 ml ) 溶液を5分間で滴下し、室温として一夜攪拌した。再び氷冷下とし、酢酸エチル ( 5 ml ) をゆっくり加え、次いで1 N 水酸化ナトリウム水溶液を初めはゆっくり加え、全量 100 ml 加えた。クロロホルム ( 100 ml ) で抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮すると、標的化合物 0 . 56 g ( 90 % ) が淡黄色油状物として得られた。

50

【0175】

IR (neat) : 3293, 2957, 2925, 1602  $\text{cm}^{-1}$ 

【0176】

製造例11と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。また、光学活性な酸を用いて光学分割することにより、光学活性体を得ることができた。

【0177】

2 - (4 - ピリジルメチル) ブチルアミン (中間体11 - 2)

IR (neat) : 3296, 3025, 2960, 2874, 1602  $\text{cm}^{-1}$ 

【0178】

2 - ベンジル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体11 - 3)

IR (neat) : 3296, 3062, 3025, 1602  $\text{cm}^{-1}$ 

【0179】

2, 2 - ビス (4 - ピリジルメチル) エチルアミン (中間体11 - 4)

IR (neat) : 3290, 3026, 2924, 1602, 1557  $\text{cm}^{-1}$ 

【0180】

(-) - 2 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体11 - 5)

IR (neat) : 3362, 3301, 2958, 1603  $\text{cm}^{-1}$ [ ]  $^{20}_{\text{D}}$  : -10.6° (MeOH, C1.0)

【0181】

(+) - 2 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体11 - 6)

IR (neat) : 3362, 3294, 2958, 1603  $\text{cm}^{-1}$ [ ]  $^{20}_{\text{D}}$  : +9.9° (MeOH, C1.0)

【0182】

製造例12

3 - (4 - キノリル) プロピルアミン (中間体12 - 1)

室温窒素雰囲気下、製造例2で得られた3 - (4 - キノリル) - 2 - プロペニルアミン (中間体2 - 4) (188 mg, 1.02 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に触媒量の10%パラジウムオンカーボンを加え、水素雰囲気下一晩撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒留去して得られた残留物を酢酸エチル (30 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) で分配した。水層に4N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) で抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去することにより、標的化合物145 mg (76.3%) が得られた。

【0183】

IR (neat) : 3350, 2938, 1591, 1510  $\text{cm}^{-1}$ 

【0184】

製造例13

3 - (4 - ピリジル) ブチルアミン (中間体13 - 1)

4 - アセチルピリジン (2.00 g, 16.5 mmol)、臭化 (ベンジルオキシカルボニル) トリフェニルホスホニウム (8.94 g, 18.2 mmol) にN, N - ジメチルホルムアミド (33 ml) を加え、氷冷下撹拌した。炭酸カリウム (9.12 g, 66.0 mmol) を加え外温70とし、一夜撹拌した。ジエチルエーテル (100 ml) で希釈後、水 (100 ml, 2回)、飽和食塩水 (50 ml) の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、3 - (4 - ピリジル) - 2 - ブテン酸ベンジルエステル1.77 g (42% : E体とZ体の混合物) が淡黄色油状物として得られた。

【0185】

つぎに3 - (4 - ピリジル) - 2 - ブテン酸ベンジルエステル (1.75 g, 6.20 mmol) にメタノール (31 ml)、酢酸 (0.71 ml, 12.4 mmol) を加え、室温で10分間窒素ガスを通気した。触媒量の10% - パラジウムオンカーボンを加え

10

20

30

40

50

、水素雰囲気下室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。生じた結晶をアセトンで濾取すると、3 - (4 - ピリジル) 酪酸 0.61 g (60%) が淡黄色結晶として得られた。

【0186】

つぎに、3 - (4 - ピリジル) 酪酸 (0.60 g、3.6 mmol) にクロロホルム (5 ml)、塩化チオニル (0.80 ml、11 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、攪拌しながら 1 時間加熱還流した。減圧濃縮後クロロホルム (5 ml) を加え、氷冷下攪拌している飽和アンモニア / テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にゆっくり加えた。2.5 時間後不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、3 - (4 - ピリジル) 酪酸アミドとその酸化オレフィン体の混合物 0.34 g が淡黄色結晶として得られた。

10

【0187】

つぎに、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (0.16 g、4.2 mmol) に無水エーテル (8 ml) を加え、氷冷下攪拌した。3 - (4 - ピリジル) 酪酸アミド (0.22 g、1.4 mmol) の無水塩化メチレン (8 ml) 溶液を 2 分間で滴下後室温とし、一夜攪拌した。酢酸エチル (1 ml)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた後クロロホルム (50 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、標的化合物 0.15 g (75%) が淡黄色油状物として得られた。

20

【0188】

IR (neat) : 3350, 2963, 2873, 1601  $\text{cm}^{-1}$

【0189】

製造例 14

N - (4 - ピリジル) エチレンジアミン (中間体 14 - 1)

窒素雰囲気下、4 - プロモピリジン塩酸塩 (3.00 g、15.5 mmol) にエチレンジアミン (10.4 ml、155 mmol) を加え 1.5 時間加熱還流した。室温とし、炭酸カリウム (8.57 g、62.0 mmol) を加えて 10 分間攪拌後固体を濾別し、固体をトルエン、2 - プロパノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製後、生じた固体をジイソプロピルエーテルで濾取すると、標的化合物 1.63 g (77%) が淡黄色固体として得られた。

30

【0190】

IR (KBr) : 3320, 3240, 3028, 2930, 1615  $\text{cm}^{-1}$

mp : 114.0 - 116.5

【0191】

製造例 15

4 - (3 - アミノブチル) ピリジン (中間体 15 - 1)

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (2.81 g、70.3 mmol) に無水 N, N - ジメチルホルムアミド (41 ml) を加え、氷水冷下攪拌した。アセト酢酸 t - ブチルエステル (6.33 g、40.0 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 10 分間で滴下し、更に 10 分後窒素気流下として 4 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩 (5.00 g、30.5 mmol) を少しずつ 3 分間で加えて室温とした。2 時間後飽和重曹水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を水 (100 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、2 - アセチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸エチルエステル 1.34 g (18%) が淡黄色油状物として得られた。

40

【0192】

つぎに、2 - アセチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸エチルエステル (1.20 g、4.81 mmol) に 6 N 塩酸 (8 ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。減圧濃縮後 2 - プロパノール (10 ml) を加え、再度減圧濃縮した。生じた固体に酢酸エチル

50

を加え濾取すると、4 - (4 - ピリジル) - 2 - ブタノン 0.79 g (89%) が淡黄色固体として得られた。

【0193】

つぎに、4 - (4 - ピリジル) - 2 - ブタノン (736 mg、3.96 mmol) に水 (12 ml)、テトラヒドロフラン (1.2 ml) を加え、室温で撹拌した。炭酸ナトリウム (483 mg、4.56 mmol) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (358 mg、5.15 mmol) を加え、1.5 時間撹拌後酢酸エチル (50 ml) を加えて希釈した。炭酸水素ナトリウムを加え分液後飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。生じた結晶にシクロヘキサンを加え濾取すると、4 - (4 - ピリジル) - 2 - ブタノンオキシム 584 mg (90%) が淡黄色結晶として得られた。

10

【0194】

つぎに、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (257 mg、6.77 mmol) に無水エーテル (19 ml) を加え、氷冷下撹拌した。4 - (4 - ピリジル) - 2 - ブタノンオキシム (556 mg、3.38 mmol) のエーテル (15 ml) 溶液を7分間で滴下後室温とし一夜撹拌した。更に二日間加熱還流後氷冷下撹拌した。酢酸エチルをゆっくり加えた後 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (最初はゆっくり、全 20 ml) を加えた。クロロホルム (80 ml) を加え不溶物をセライトで濾去し、分液後クロロホルムを減圧濃縮した。残留物と水層を合わせ、テトラヒドロフラン (20 ml) を加え、室温で撹拌した。炭酸ジ - t - ブチルエステル (1.48 g、6.78 mmol) を加え一夜撹拌した。クロロホルム (50 ml) を加え抽出後無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製した。残留物に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (3 ml) とエタノール (1 ml) を加え室温で撹拌した。3 時間後減圧濃縮し、残留物にクロロホルム (5 ml)、メタノール (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) を加え減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、標的化合物 161 mg (32%) が茶色油状物として得られた。

20

【0195】

IR (neat): 3354, 3280, 2958, 2925, 2866, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0196】

製造例 15 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

30

【0197】

1, 2 - ジメチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体 15 - 2)

IR (neat): 3360, 3287, 2963, 2930, 2876, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0198】

1 - エチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体 15 - 3)

IR (neat): 3357, 2963, 2934, 2875, 1605  $\text{cm}^{-1}$

【0199】

製造例 16

40

2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミン (中間体 16 - 1)

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (10.0 ml、71.5 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液を -78 に冷却し、ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 N) を 10 分間かけて滴下した。氷冷水で 20 分間冷却後、再度 -78 に冷却し、イソブチロニトリル (3.03 ml, 33.3 mmol) を 5 分間かけて滴下した。更に 4 - ピリジニカルボキシアリデヒド (3.18 ml, 33.3 mmol) を 5 分間かけて滴下し、1 時間 20 分撹拌した。水 (100 ml) を加え、反応混合物を 3 日間連続抽出装置にかけ、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで濾取することにより 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピオニトリル 4.20 g (7

50

1.6%)が無色固体として得られた。

【0200】

室温下、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-(4-ピリジル)プロピオニトリル(1.00g, 5.67mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液にトリエチルアミン(1.57ml, 11.3mmol)を加えた。更に塩化p-トルエンスルホニル(1.30g, 6.80mmol)を加え、50℃で3日間過熱撹拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると2,2-ジメチル-3-(4-ピリジル)-3-(p-トリルスルホニルオキシ)プロピオニトリル699mg(37.4%)が淡黄色固体として得られた。

【0201】

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(345mg, 9.10mmol)を加え、氷水冷下、無水ジエチルエーテル(10ml)を滴下した。続いて2,2-ジメチル-3-(4-ピリジル)-3-(p-トリルスルホニルオキシ)プロピオニトリル(600mg, 1.82mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。室温下、一夜撹拌し、氷水冷下、反応混合物を激しく撹拌しながら、水(324μl)、15%水酸化ナトリウム水溶液(324μl)、水(972μl)を順次加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標的化合物(83.0mg, 0.505mmol, 28%)が淡黄色油状物として得られた。

【0202】

IR(neat): 3290, 3074, 2960, 1652, 1602, 1417 cm<sup>-1</sup>

【0203】

製造例17

(RS)-2-メチル-3-(4-ピリジル)プロパノール(中間体17-1)

製造例11の合成過程で得られた2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピオン酸(136g, 0.676mol)をテトラヒドロフラン(1500ml)に溶解し、氷水冷下、水素化ホウ素ナトリウム(56.2g, 1.49mol)を加えた。30分後、ヨウ素(85.8g, 0.338mol)、テトラヒドロフラン(500ml)の混合液を氷水冷却下滴下し、室温とした。2時間後氷水冷下とし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1000ml)を滴下した。飽和塩化ナトリウム水溶液(900ml)、水(400ml)を加え、クロロホルム(1L×2)で抽出した。有機層を0.01%チオ硫酸ナトリウム水溶液(1L)、飽和塩化ナトリウム水溶液(500ml)の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、標的化合物127.1g(定量的)が黄色油状物として得られた。

【0204】

IR(neat): 3292, 2928, 1606, 1558, 1419 cm<sup>-1</sup>

【0205】

製造例18

3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-(4-ピリジル)プロピルアミン(中間体18-1)

-80℃下、ブチルリチウムヘキサン溶液(10.5ml, 16.8mmol)の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液にジイソプロピルアミン(1.98g, 19.6mmol)を5分かけて滴下し、0℃に昇温して30分間撹拌した。再び-80℃に冷却後、アセトニトリル(573mg, 14.0mmol)を7分かけて滴下し、さらに20分後、4-ピリジンカルボキシアルデヒド(758mg, 7.08mmol)を10分かけて滴下した。50分後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加えて室温に戻した。反応液を4日間連続抽出(酢酸エチル, 水)した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)プロピオニトリル(666mg, 無色結晶, 63.5%)が得られた。

## 【0206】

つぎに、得られた3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)プロピオニトリル(1.00 g、6.75 mmol)にイミダゾール(4.60 g、67.5 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)を加え、室温で撹拌した。t-ブチルジフェニルクロロシラン(2.23 g、8.10 mmol)を加え一日撹拌後、外温50 で更に3時間撹拌した。酢酸エチル(50 ml)エーテル(50 ml)を加え、水(20 ml)3回、飽和食塩水(30 ml)の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、3-(t-ブチルジフェニルシロキシ)-3-(4-ピリジル)プロピオニトリル2.58 g(98.9%)が無色油状物として得られた。

10

## 【0207】

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(299 mg、7.87 mmol)を無水ジエチルエーテル(10 ml)に懸濁させ、氷冷下撹拌しながら、得られた3-(t-ブチルジフェニルシロキシ)-3-(4-ピリジル)プロピオニトリル(1.00 g、2.59 mmol)の無水ジエチルエーテル(15 ml)溶液を8分かけて滴下し、室温に戻して75分間撹拌した。氷冷にして酢酸エチル(15 ml)を加えてから、水(0.28 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.28 ml)、水(0.85 ml)を順番に加え、室温に戻して10分間撹拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、溶媒を減圧留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物(180.0 mg、黄色油状物、17.8%)が得られた。

20

## 【0208】

IR(neat): 3286, 3071, 2932, 2858, 1601, 1428 cm<sup>-1</sup>

## 【0209】

製造例18と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0210】

3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-ピリジル)プロピルアミン(中間体18-2)

## 【0211】

製造例19

30

N-[2-(1-アダマンチル)エチル]-2-ブチルアミン(中間体19-1)

2-ブチン-1-オール(3.0 ml、40 mmol)にジメチルスルホキシド(60 ml)とトリエチルアミン(8.4 ml、60 mmol)を加え、氷水冷下撹拌した。三酸化硫黄ピリジン錯体(4.2 g、26 mmol)を加え15分後、更に三酸化硫黄ピリジン錯体(5.1 g、32 mmol)を加えて1.5時間撹拌した。反応溶液に水(40 ml)を加え、塩化メチレン(40 ml)で2回抽出し、1N塩酸(30 ml)2回、水(40 ml)2回の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去すると、2-ブチナール1.0 g(37%)が褐色油状物として得られた。

## 【0212】

ついで、2-(1-アダマンチル)エチルアミン塩酸塩(2.0 g、9.3 mmol)をクロロホルム(30 ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(40 ml)で分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することにより得られた2-(1-アダマンチル)エチルアミンにメタノール(15 ml)、トリエチルアミン(2.6 ml、19 mmol)を加え、室温で撹拌した。次に前反応で得られた2-ブチナール(0.80 g、12 mmol)のメタノール(10 ml)溶液を加え、3時間後氷水冷下水素化ホウ素ナトリウム(1.9 g、50 mmol)を加えた。1時間後水(40 ml)を加え、クロロホルム(60 ml)で抽出後飽和食塩水(40 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、標的化合物0.48 g(22%)が褐色油状物として得られた。

40

## 【0213】

50



IR (neat) : 3302, 2902, 2846, 2279, 2244  $\text{cm}^{-1}$

【0214】

[B] 本化学物質の製造

実施例 1

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 1)

中間体 2 - 1 の 4 - (3 - アミノプロピル) ピリジン (285 mg, 2.09 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (427 mg, 2.63 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。中間体 1 - 1 の 2 - (1 - アダマンチル) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 (571 mg, 2.00 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。酢酸エチル (50 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄後、硫酸マグネシウムを加え乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後濾取すると、標的化合物 606 mg (73%) が得られた。

【0215】

IR (KBr) : 2900, 2845, 1618, 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 124.0 - 124.7

【0216】

実施例 1 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【0217】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) - 2 - プロペニル] ウレア (化合物 1 - 2)

IR (neat) : 3339, 2902, 2846, 1626, 1530  $\text{cm}^{-1}$

【0218】

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ピペリジンカルボキサミド (化合物 1 - 3)

IR (neat) : 3339, 2934, 2854, 1621, 1538  $\text{cm}^{-1}$

【0219】

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1 - 4)

IR (neat) : 3337, 2922, 2858, 1624, 1537, 1414  $\text{cm}^{-1}$

【0220】

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 5)

IR (KBr) : 3342, 2925, 1614, 1543, 1489  $\text{cm}^{-1}$

mp : 76.0 - 79.0

【0221】

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 4 - モルホリンカルボキサミド (化合物 1 - 6)

IR (KBr) : 3347, 2968, 1626, 1546, 1115  $\text{cm}^{-1}$

mp : 94.0 - 98.0

【0222】

N - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ホモピペリジンカルボキサミド (化合物 1 - 7)

IR (neat) : 3343, 2927, 1625, 1537  $\text{cm}^{-1}$

【0223】

1, 1 - ジアリル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 8)

IR (neat) : 3350, 2928, 1628, 1603, 1535  $\text{cm}^{-1}$

【0224】

N - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 2 - デカヒドロイソキノリンカルボキサミド  
( 化合物 1 - 9 )

IR ( neat ) : 3 3 4 3 , 2 8 5 5 , 2 6 2 2 , 1 6 2 1 , 1 5 3 9  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 2 5 】

1 , 1 - ジブチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 0 )

IR ( neat ) : 3 3 4 7 , 2 9 5 7 , 2 8 7 2 , 1 6 2 6 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 2 6 】

1 , 1 - ジヘキシル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 1 )

IR ( neat ) : 3 3 4 8 , 2 9 2 8 , 2 8 5 7 , 1 6 2 6 , 1 5 3 2  $\text{cm}^{-1}$

10

【 0 2 2 7 】

1 , 1 - ジイソペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 2 )

IR ( neat ) : 3 3 4 4 , 2 9 5 5 , 2 8 6 9 , 1 6 2 6 , 1 5 3 3  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 2 8 】

1 , 1 - ジデシル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 3 )

IR ( neat ) : 3 3 4 6 , 2 9 2 5 , 2 8 5 4 , 1 6 2 6 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 2 9 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 4 )

20

IR ( neat ) : 3 3 6 0 , 2 9 0 2 , 2 8 4 6 , 1 7 7 2 , 1 6 9 9 , 1 6 3 4 , 1 5 3 2  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 3 0 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 5 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 2 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 2 1 , 1 5 2 6  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 4 . 0 - 1 0 6 . 5

【 0 2 3 1 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 6 )

30

IR ( KBr ) : 3 3 3 1 , 2 9 0 1 , 2 8 4 6 , 1 6 2 2 , 1 6 0 2 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 9 . 0 - 1 0 3 . 0

【 0 2 3 2 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - プロピニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 7 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 2 , 3 2 0 4 , 2 8 9 9 , 2 8 4 5 , 2 1 1 2 , 1 6 2 6 , 1 6 0 5 , 1 5 4 3 , 1 4 4 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 5 2 . 0 - 1 5 4 . 0

【 0 2 3 3 】

40

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 8 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 1 , 2 9 0 0 , 2 8 4 6 , 1 6 2 5 , 1 6 0 2 , 1 5 3 4 , 1 4 5 1  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 1 . 5 - 1 0 4 . 5

【 0 2 3 4 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シクロプロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 9 )

IR ( KBr ) : 3 3 6 5 , 2 9 0 0 , 1 6 3 3  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 8 . 0 - 1 1 5 . 5

50

## 【 0 2 3 5 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シアノメチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 0 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 0 3 , 2 2 4 7 , 1 6 4 4  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 3 6 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シクロペンチルメチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 1 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 8 , 2 9 0 6 , 2 8 4 5 , 1 6 1 5 , 1 4 5 0  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 5 5 . 0 - 1 5 8 . 0

## 【 0 2 3 7 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 2 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 8 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 1 8 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 2 3 . 0 - 1 2 5 . 0

## 【 0 2 3 8 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - アリル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 3 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 9 , 2 9 0 0 , 1 6 2 5 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 9 . 0 - 1 0 2 . 0

## 【 0 2 3 9 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) ウレア ( 化合物 1 - 2 4 )

IR ( KBr ) : 3 3 1 0 , 2 9 0 0 , 2 8 4 7 , 1 6 2 2 , 1 5 4 3  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 7 . 5 - 1 0 9 . 0

## 【 0 2 4 0 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - ブテニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 5 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 8 , 2 9 0 0 , 1 6 1 9  $\text{cm}^{-1}$

mp : 8 9 . 5 - 9 3 . 5

## 【 0 2 4 1 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 6 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 0 3 , 2 8 4 6 , 1 6 9 4 , 1 6 3 3 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 4 2 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 2 - チエニル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 2 7 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 8 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 2 6 , 1 5 4 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 4 2 . 5 - 1 4 4 . 5

## 【 0 2 4 3 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ベンジルオキシ - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 8 )

IR ( neat ) : 3 4 4 4 , 3 3 5 0 , 2 9 0 2 , 2 8 4 6 , 1 6 6 6 , 1 5 1 7  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 4 4 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ヘキシル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 2 9 )

IR ( KBr ) : 3 3 5 4 , 2 9 0 1 , 2 8 4 5 , 1 6 1 9 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 1 9 . 5 - 1 2 1 . 5

10

20

30

40

50

## 【 0 2 4 5 】

1 - ( 1 - アダマンチル ) メチル - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 0 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 0 2 , 1 6 2 6  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 4 6 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 3 - メチル - 2 - ブテニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 1 )

IR ( KBr ) : 3 3 5 8 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 2 2 , 1 5 2 6  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 3 . 0 - 9 6 . 0

## 【 0 2 4 7 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - デシル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 2 )

IR ( KBr ) : 3 3 4 0 , 2 9 2 4 , 2 8 4 6 , 1 6 2 6 , 1 6 0 2 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 7 5 . 0 - 7 6 . 0

## 【 0 2 4 8 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - メチル - 2 - プロペニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 3 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 6 , 2 9 0 5 , 2 8 4 6 , 1 6 2 4 , 1 5 4 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 8 . 0 - 1 0 9 . 0

## 【 0 2 4 9 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シンナミル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 4 )

IR ( KBr ) : 3 3 7 4 , 2 8 9 9 , 2 8 4 4 , 1 6 1 9 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 3 0 . 0 - 1 3 4 . 5

## 【 0 2 5 0 】

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 5 )

IR ( neat ) : 3 3 4 9 , 2 9 0 1 , 1 6 2 6 , 1 5 3 6  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 5 1 】

1 - ( 1 - アダマンチル ) メチル - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 6 )

IR ( neat ) : 3 3 4 9 , 2 9 0 3 , 1 6 2 5 , 1 5 3 1  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 5 2 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イル ) メチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 7 )

IR ( neat ) : 3 3 3 7 , 2 9 0 1 , 1 6 3 2 , 1 5 3 6  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 5 3 】

1 , 1 - ジペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 8 )

IR ( neat ) : 3 3 4 7 , 2 9 2 9 , 2 8 5 9 , 1 6 2 6 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 5 4 】

1 - ペンチル - 1 - ( 2 - ピペリジノエチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 3 9 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 3 3 , 2 8 5 6 , 1 6 4 0 , 1 5 3 3  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 5 5 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - メチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 0 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 4 , 2 9 0 1 , 2 8 4 6 , 1 6 2 6 , 1 6 0 4 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 9 . 0 - 1 0 9 . 0

## 【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - エチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 1 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 4 , 2 9 0 1 , 2 8 4 5 , 1 6 2 2 , 1 5 4 0  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 6 . 0 - 1 1 5 . 0

【 0 2 5 7 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - フルフリル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 2 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 1 , 2 9 0 0 , 2 8 4 6 , 1 6 1 8 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 2 8 . 0 - 1 3 0 . 0

【 0 2 5 8 】

10

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ベンジル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 3 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 5 , 2 9 0 1 , 2 8 4 7 , 1 6 1 9 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 3 0 . 5 - 1 3 5 . 0

【 0 2 5 9 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 4 )

IR ( neat ) : 3 3 4 5 , 2 9 2 3 , 1 6 2 5 , 1 6 0 3 , 1 5 3 1  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 0 】

1 - ペンチル - 1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 5 )

20

IR ( neat ) : 3 3 4 5 , 3 0 6 3 , 2 9 2 9 , 1 6 2 5 , 1 5 3 3  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 1 】

1 - ブチル - 1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 4 6 )

IR ( neat ) : 3 3 4 2 , 2 9 2 2 , 2 8 5 1 , 1 6 2 9 , 1 6 0 2 , 1 5 6 3 , 1 5 3 0 , 1 4 4 8  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 2 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 , 3 - ビス [ ( 4 - ピリジル ) メチル ] ウレア ( 化合物 1 - 4 7 )

30

IR ( neat ) : 3 3 3 7 , 3 0 2 9 , 2 9 2 2 , 2 8 5 0 , 1 6 3 3 , 1 6 0 2 , 1 5 3 4 , 1 4 4 5  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 3 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチル - 1 - ( 2 - チエニル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 4 8 )

IR ( neat ) : 3 3 4 2 , 2 9 2 1 , 2 8 5 0 , 1 6 3 1 , 1 6 0 2 , 1 5 6 2 , 1 5 3 6 , 1 4 1 5 , 1 2 6 7 , 1 2 2 7  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 4 】

1 - [ 2 - ( t - ブトキシカルボニル ) エチル ] - 1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 4 9 )

40

IR ( neat ) : 3 3 4 7 , 2 9 7 7 , 2 9 2 3 , 2 8 5 1 , 1 7 2 7 , 1 6 3 3 , 1 6 0 2 , 1 5 6 3 , 1 5 3 1 , 1 4 4 9  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 5 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 - [ 2 - ( メトキシカルボニル ) エチル ] - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 5 0 )

IR ( neat ) : 3 3 4 8 , 2 9 2 3 , 2 8 5 0 , 1 7 3 7 , 1 6 3 3 , 1 6 0 3 , 1 5 6 3 , 1 5 3 2 , 1 4 3 7  $\text{cm}^{-1}$

【 0 2 6 6 】

1 - ( 2 - カルバモイルエチル ) - 1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 5 1 )

50

IR (neat) : 3324, 2922, 2850, 1673, 1632, 1606, 1563, 1530, 1448  $\text{cm}^{-1}$

【0267】

1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - ペンチル - 3 - (4 - ピリジル) メチルウレア (化合物 1 - 52)

IR (KBr) : 3313, 2925, 1627, 1602, 1527, 1410  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 64.7 - 65.8

【0268】

1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - (4 - ピリジル) メチルウレア (化合物 1 - 53)

IR (KBr) : 3346, 2922, 2850, 2778, 1635, 1562, 1533, 1448  $\text{cm}^{-1}$

【0269】

1 - [2 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (4 - ピリジル) メチルウレア (化合物 1 - 54)

IR (neat) : 3338, 2976, 2924, 2851, 1694, 1633, 1602, 1563, 1531, 1484, 1450  $\text{cm}^{-1}$

【0270】

1 - ペンチル - 1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 55)

IR (neat) : 3350, 2929, 2859, 1633, 1602, 1537  $\text{cm}^{-1}$

【0271】

1, 1 - ビス [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 56)

IR (neat) : 3358, 2901, 2845, 1625, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 80

【0272】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ブチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 57)

IR (KBr) : 3315, 2901, 1618, 1534  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 109.5 - 118.0

【0273】

1, 1 - ビス (2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア 塩酸塩 (化合物 1 - 58)

IR (neat) : 3350, 1688, 1638, 1538  $\text{cm}^{-1}$

【0274】

1 - [ビス (t - ブトキシカルボニルアミノメチル)] メチル - 1 - イソペンチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 59)

IR (neat) : 3326, 2960, 1698, 1631, 1525  $\text{cm}^{-1}$

【0275】

1 - シクロヘキシル (フェニル) メチル - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 60)

IR (KBr) : 3352, 2931, 1619, 1522  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 107.0 - 112.0

【0276】

1, 1 - ジシクロヘキシル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 61)

IR (KBr) : 3304, 2930, 2848, 1638, 1602, 1533  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 143.0 - 145.5

10

20

30

40

50

## 【0277】

1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 62 )

IR ( neat ) : 3350 , 1694 , 1633 , 1532 , 1166  $\text{cm}^{-1}$

## 【0278】

1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 63 )

IR ( neat ) : 3350 , 1694 , 1632 , 1537 , 1167  $\text{cm}^{-1}$

## 【0279】

1 - [ 2 - ( N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 64 )

IR ( neat ) : 3350 , 1698 , 1632 , 1531  $\text{cm}^{-1}$

10

## 【0280】

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 65 )

IR ( KBr ) : 3333 , 2901 , 2844 , 1623 , 1602 , 1543  $\text{cm}^{-1}$

## 【0281】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - ペンチル - 1 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 66 )

IR ( KBr ) : 3370 , 3322 , 2903 , 2846 , 1618 , 1534  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 47 . 0 - 50 . 0

20

## 【0282】

3 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( t - ブトキシカルボニル ) エチル ] - 1 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 67 )

IR ( neat ) : 3348 , 2902 , 2846 , 1726 , 1627 , 1538 , 1367 , 1152  $\text{cm}^{-1}$

## 【0283】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - イソプロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 68 )

IR ( KBr ) : 3330 , 2903 , 2845 , 1614 , 1533  $\text{cm}^{-1}$

mp : 132 . 0 - 134 . 0

30

## 【0284】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( t - ブトキシカルボニル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 69 )

IR ( KBr ) : 3356 , 2903 , 1720 , 1622 , 1538 , 1156  $\text{cm}^{-1}$

mp : 124 . 5 - 127 . 0

## 【0285】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - シクロペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 70 )

IR ( KBr ) : 3297 , 2906 , 2844 , 1618 , 1544  $\text{cm}^{-1}$

mp : 135 . 5 - 137 . 5

40

## 【0286】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 71 )

IR ( neat ) : 3231 , 2903 , 1732 , 1650  $\text{cm}^{-1}$

## 【0287】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - ( 2 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 72 )

IR ( KBr ) : 3333 , 2900 , 2844 , 1625 , 1535  $\text{cm}^{-1}$

mp : 87 . 5 - 92 . 0

50

## 【 0 2 8 8 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - ( 3 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 7 3 )

IR ( KBr ) : 3 3 2 8 , 2 9 0 1 , 2 8 4 6 , 1 6 2 2 , 1 5 3 0  $\text{cm}^{-1}$

mp : 8 8 . 5 - 1 0 1 . 5

## 【 0 2 8 9 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 7 4 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 1 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 2 6 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 6 . 5 - 1 0 8 . 0

10

## 【 0 2 9 0 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) エチル ] ウレア ( 化合物 1 - 7 5 )

IR ( KBr ) : 3 3 4 6 , 2 9 0 4 , 2 8 4 5 , 1 6 2 2 , 1 5 3 9  $\text{cm}^{-1}$

mp : 8 0 . 0 - 1 0 0 . 0

## 【 0 2 9 1 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - ( 3 - ピリジル ) エチル ] ウレア ( 化合物 1 - 7 6 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 4 , 2 9 0 0 , 2 8 4 5 , 1 6 1 8 , 1 5 4 1  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 1 2 . 5 - 1 1 4 . 5

20

## 【 0 2 9 2 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルウレア ( 化合物 1 - 7 7 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 2 2 , 2 8 5 0 , 1 6 3 3 , 1 6 0 3 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 9 3 】

1 - [ 2 - ( N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 7 8 )

IR ( neat ) : 3 3 5 8 , 2 9 3 0 , 1 7 0 1 , 1 6 3 3 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 9 4 】

1 - エチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェネチル ) ウレア ( 化合物 1 - 7 9 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 3 6 , 1 6 2 6 , 1 5 9 0 , 1 5 3 0 , 1 2 3 9  $\text{cm}^{-1}$

30

## 【 0 2 9 5 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] ウレア ( 化合物 1 - 8 0 )

IR ( KBr ) : 3 3 4 6 , 2 9 0 1 , 2 8 4 4 , 1 6 2 2 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 0 7 - 1 1 8

## 【 0 2 9 6 】

1 - [ 2 - ( 1 H - 5 - イミダゾリル ) エチル ] - 1 - イソペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 8 1 )

IR ( neat ) : 3 1 1 7 , 2 9 5 4 , 1 6 0 6 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

40

## 【 0 2 9 7 】

1 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェネチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 8 2 )

IR ( neat ) : 3 3 5 3 , 2 9 3 1 , 1 6 2 1 , 1 5 1 5 , 1 2 3 6 , 1 0 2 9  $\text{cm}^{-1}$

## 【 0 2 9 8 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 2 - ピリジル

50



）プロピル]ウレア（化合物1-83）

IR (KBr) : 3324, 2900, 2845, 1622, 1538  $\text{cm}^{-1}$

mp : 84.4 - 85.7

【0299】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (3 - ピリジル)プロピル]ウレア（化合物1-84）

IR (KBr) : 3355, 2902, 2845, 1615, 1526  $\text{cm}^{-1}$

mp : 99.9 - 105.2

【0300】

1 - シクロプロピル - 3 - [3 - (4 - ピリジル)プロピル] - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェネチル)ウレア（化合物1-85） 10

IR (neat) : 3400, 2938, 1644, 1590, 1510, 1239, 1128  $\text{cm}^{-1}$

【0301】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 3 - (4 - ジメチルアミノ)フェネチル - 1 - ペンチルウレア（化合物1-86）

IR (KBr) : 3341, 2900, 2845, 1619, 1526  $\text{cm}^{-1}$

mp : 115.8 - 118.1

【0302】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [4 - (4 - ピリジル)ブチル]ウレア（化合物1-87） 20

IR (KBr) : 3354, 2900, 2844, 1618, 1538  $\text{cm}^{-1}$

mp : 74.1 - 78.1

【0303】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 3 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 - ペンチル - 3 - [2 - (4 - ピリジル)オキシエチル]ウレア（化合物1-88）

IR (neat) : 2903, 2847, 1704, 1590  $\text{cm}^{-1}$

【0304】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 1 - [3 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ]プロピル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル)プロピル]ウレア（化合物1-89） 30

IR (neat) : 3350, 2903, 2847, 1694, 1632, 1531  $\text{cm}^{-1}$

【0305】

1 - シクロヘキシル(フェニル)メチル - 1 - [3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル)プロピル]ウレア（化合物1-90）

IR (neat) : 3369, 2930, 1626, 1510, 1231  $\text{cm}^{-1}$

【0306】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (4 - キノリル)プロピル]ウレア（化合物1-91） 40

IR (KBr) : 3354, 2902, 2845, 1622, 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 80.2 - 102.0

【0307】

1 - [2 - (1 - アダマンチル)エチル] - 1 - [2 - [N - (1 - イミダゾリルカルボニル) - N - メチルアミノ]エチル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル)プロピル]ウレア（化合物1-92）

IR (neat) : 3366, 2902, 2846, 1695, 1635, 1604, 1531  $\text{cm}^{-1}$

【0308】

1 - ジフェニルメチル - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 3 - [3 - (4 - ピリジル) 50

プロピル]ウレア(化合物1-93)

IR(KBr): 3334, 3026, 2927, 1621, 1522 cm<sup>-1</sup>

mp: 123.0 - 124.8

【0309】

1, 1-ジ-(5-ヘキセニル)-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-94)

IR(neat): 3350, 3074, 2930, 2859, 1621, 1538 cm<sup>-1</sup>

【0310】

1, 1-ジ-(7-オクテニル)-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-95)

IR(neat): 3349, 3074, 2927, 2856, 1625, 1537 cm<sup>-1</sup>

【0311】

4-[2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-ペンチル]ウレイドエチル]ベンゼンスルホン酸アミド(化合物1-96)

IR(KBr): 3423, 2906, 2847, 1598, 1540, 1161 cm<sup>-1</sup>

mp: 85.0 - 120.7

【0312】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(1-イミダゾリル)プロピル-1-ペンチルウレア(化合物1-97)

IR(KBr): 3340, 2902, 2845, 1618, 1534 cm<sup>-1</sup>

mp: 97.0 - 100.0

【0313】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(4-ヒドロキシフェネチル)-1-ペンチルウレア(化合物1-98)

IR(KBr): 3392, 2902, 2845, 1614, 1535, 1515 cm<sup>-1</sup>

mp: 96.3 - 99.4

【0314】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-[2-(3-t-ブチル-1-メチルウレイド)エチル]-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-99)

IR(neat): 3310, 2903, 1632, 1537 cm<sup>-1</sup>

【0315】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]-1-ペンチルウレア(化合物1-100)

IR(KBr): 3347, 2957, 2902, 2846, 1621, 1604, 1539 cm<sup>-1</sup>

mp: 105.3 - 112.3

【0316】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-[2-(1-メチル-3-プロピルウレイド)エチル]-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-101)

IR(neat): 3316, 2902, 1631, 1537 cm<sup>-1</sup>

【0317】

1-ペンチル-1-(3-フェニルプロピル)-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-102)

IR(neat): 3348, 2929, 1625, 1537 cm<sup>-1</sup>

【0318】

1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-103)

IR(neat): 3291, 2902, 2846, 1632, 1556, 753 cm<sup>-1</sup>

10

20

30

40

50

## 【0319】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) ブチル ] ウレア ( 化合物 1 - 104 )

IR ( KBr ) : 3346 , 2901 , 2845 , 1618 , 1601 , 1539  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 93 . 0 - 98 . 0

## 【0320】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) ウレア ( 化合物 1 - 105 )

IR ( KBr ) : 3317 , 2901 , 2846 , 1618 , 1538 , 1255 , 1123  $\text{cm}^{-1}$

mp : 142 . 6 - 145 . 0

## 【0321】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル ) ウレア ( 化合物 1 - 106 )

IR ( KBr ) : 3333 , 2900 , 2846 , 1618 , 1534 , 1259 , 1140  $\text{cm}^{-1}$

mp : 116 . 9 - 118 . 9

## 【0322】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 107 )

IR ( neat ) : 3350 , 2902 , 2846 , 1694 , 1672 , 1633 , 1603 , 1537  $\text{cm}^{-1}$

## 【0323】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - ( 4 - ピリジルメチル ) ブチル ] ウレア ( 化合物 1 - 108 )

IR ( KBr ) : 3347 , 2900 , 2845 , 1622 , 1538  $\text{cm}^{-1}$

mp : 72 . 0 - 77 . 0

## 【0324】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - ベンジル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 1 - 109 )

IR ( KBr ) : 3329 , 2902 , 2846 , 1622 , 1544  $\text{cm}^{-1}$

mp : 111 . 0 - 116 . 0

## 【0325】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 , 2 - ビス ( 4 - ピリジルメチル ) エチル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 1 - 110 )

IR ( KBr ) : 3330 , 2905 , 2845 , 1619 , 1602 , 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 124 . 0 - 136 . 0

## 【0326】

( Z ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) - 2 - プロペニル ] ウレア ( 化合物 1 - 111 )

IR ( neat ) : 3338 , 2901 , 2846 , 1625 , 1596 , 1530  $\text{cm}^{-1}$

## 【0327】

( E ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) - 2 - プロペニル ] ウレア ( 化合物 1 - 112 )

IR ( KBr ) : 3315 , 2900 , 2845 , 1623 , 1526  $\text{cm}^{-1}$

mp : 90 - 118

## 【0328】

1 - イソペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリ

10

20

30

40

50

フルオロプロピル)ウレア(化合物1-113)

IR(neat): 3342, 2956, 1628, 1604, 1539  $\text{cm}^{-1}$

【0329】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]-  
1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア(化合物1-114)

IR(KBr): 3346, 2901, 2847, 1630, 1604, 1544, 1145, 1108  $\text{cm}^{-1}$

mp: 106.2 - 107.3

【0330】

3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]-1-ペンチル-1-フェネチル  
ウレア(化合物1-115)

IR(KBr): 3352, 2927, 2858, 1622, 1530, 1496, 1453, 1416, 1276  $\text{cm}^{-1}$

mp: 49.0 - 50.0

【0331】

1,1-ジブチル-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]ウレア(化合物1-116)

IR(neat): 3347, 2957, 2929, 1624, 1534  $\text{cm}^{-1}$

【0332】

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)  
プロピル]-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ウレア(化合物1-117)

IR(KBr): 3354, 2901, 2847, 1626, 1540  $\text{cm}^{-1}$

mp: 81.1 - 84.1

【0333】

1-(2-シクロヘキシルエチル)-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]-  
1-ペンチルウレア(化合物1-118)

IR(neat): 3346, 2923, 2852, 1625, 1533  $\text{cm}^{-1}$

【0334】

1-(3-シクロヘキシルプロピル)-1-プロピル-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]  
ウレア(化合物1-119)

IR(neat): 3346, 2922, 1626, 1537  $\text{cm}^{-1}$

【0335】

(-)-1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]-  
1-ペンチルウレア(化合物1-120)

IR(KBr): 3337, 2900, 1616, 1526  $\text{cm}^{-1}$

mp: 103.0 - 104.0

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -4.6° (MeOH, C1.0)

【0336】

(+)-1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル]-  
1-ペンチルウレア(化合物1-121)

IR(KBr): 3336, 2900, 1616, 1526  $\text{cm}^{-1}$

mp: 102.9 - 103.5

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +4.2° (MeOH, C1.0)

【0337】

1-[3-(1-アダマンチル)プロピル]-1-ブチル-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]  
ウレア(化合物1-122)

IR(KBr): 3323, 2954, 2904, 2846, 1624, 1603, 1548  $\text{cm}^{-1}$

mp: 79.8 - 80.4

【0338】

10

20

30

40

50

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ]  
- 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ウレア ( 化合物 1 - 1 2 3 )

IR ( KBr ) : 3 3 5 5 , 2 9 0 2 , 2 8 4 8 , 1 6 2 7 , 1 6 0 5 , 1 5 4 5 , 1 1 4 5 , 1 1 1 2  $\text{cm}^{-1}$

mp : 8 8 . 9 - 9 0 . 0

【 0 3 3 9 】

1 - [ 4 - ( 1 - アダマンチル ) ブチル ] - 1 - エチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル )  
プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 2 4 )

IR ( KBr ) : 3 3 5 2 , 2 8 9 7 , 2 8 4 7 , 1 6 2 6 , 1 6 0 4 , 1 5 3 9  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 2 . 7 - 9 3 . 7

10

【 0 3 4 0 】

1 - [ 4 - ( 1 - アダマンチル ) ブチル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル )  
プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 2 5 )

IR ( KBr ) : 3 3 4 3 , 2 9 0 0 , 2 8 4 7 , 1 6 2 5 , 1 6 0 4 , 1 5 4 4  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 1 0 . 0 - 1 1 0 . 5

【 0 3 4 1 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - ( 4 - ピリジル  
アミノ ) エチル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 2 6 )

IR ( KBr ) : 3 3 0 1 , 2 9 0 4 , 2 8 4 8 , 1 6 2 8 , 1 6 0 2 , 1 5 2 7  $\text{cm}^{-1}$

mp : 1 3 3 . 9 - 1 3 4 . 5

20

【 0 3 4 2 】

( + ) - 1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 -  
ピリジル ) プロピル ] - 1 - プロピルウレア ( 化合物 1 - 1 2 7 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 0 2 , 2 8 4 6 , 1 6 2 5 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

[ ]  $^{20}_{\text{D}}$  : + 4 . 2 ° ( MeOH , C 0 . 5 1 )

【 0 3 4 3 】

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - プロピル - 3 - ( 4 - ピリジル ) メ  
チルウレア ( 化合物 1 - 1 2 8 )

IR ( KBr ) : 3 3 1 9 , 2 9 0 2 , 1 6 3 0 , 1 6 0 4 , 1 5 3 7  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 6 . 0 - 9 8 . 0

30

【 0 3 4 4 】

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 2 - ( 4 - ピリジ  
ル ) エチル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 2 9 )

IR ( neat ) : 3 3 4 5 , 2 9 0 1 , 1 6 3 4 , 1 5 3 8  $\text{cm}^{-1}$

【 0 3 4 5 】

1 - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - 1 - エチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル )  
プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 3 0 )

IR ( KBr ) : 3 3 4 5 , 2 9 6 9 , 2 9 0 5 , 2 8 4 5 , 1 6 2 2 , 1 6 0 5 , 1 5 3 5  $\text{cm}^{-1}$

mp : 9 7 . 5 - 9 8 . 2

40

【 0 3 4 6 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチルオキシ ) エチル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピ  
リジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 3 1 )

IR ( neat ) : 3 3 4 4 , 2 9 1 1 , 2 8 5 3 , 1 6 4 2 , 1 6 0 3 , 1 5 3 4  $\text{cm}^{-1}$

【 0 3 4 7 】

1 - ( 1 - アダマンチル ) アミノカルボニルメチル - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 -  
ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 1 - 1 3 2 )

IR ( KBr ) : 3 3 3 5 , 3 2 6 1 , 2 9 1 0 , 2 8 5 3 , 1 6 6 2 , 1 6 2 2 , 1 5 4 3  $\text{cm}^{-1}$

50

mp : 132.0 - 132.5

【0348】

1 - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] - 1 - プロピル - 3 - [4 - (4 - ピリジル) ブチル] ウレア (化合物 1 - 133)

IR (neat) : 3350, 2901, 1623, 1532 cm<sup>-1</sup>

【0349】

1 - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] - 1 - [2 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 134)

IR (neat) : 3347, 2902, 2846, 1696, 1632, 1603, 1534, 1167 cm<sup>-1</sup> 10

【0350】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (化合物 1 - 135)

IR (KBr) : 3338, 2905, 1620, 1600, 1541 cm<sup>-1</sup>

mp : 82.5 - 84.9

【0351】

1 - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ウレア (化合物 1 - 136)

IR (neat) : 3349, 2902, 1628, 1538 cm<sup>-1</sup> 20

【0352】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [1 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (化合物 1 - 137)

IR (KBr) : 3338, 2902, 2847, 1615, 1533 cm<sup>-1</sup>

mp : 128.5 - 129.0

【0353】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [3 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (化合物 1 - 138)

IR (neat) : 3355, 2904, 2849, 1628, 1600, 1532, 1099 cm<sup>-1</sup> 30

【0354】

(+) - 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [2 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [2 - メチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 139)

IR (KBr) : 3345, 2910, 2848, 1693, 1622, 1602, 1538, 1248 cm<sup>-1</sup>

mp : 122.7 - 123.7

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +2.8° (MeOH, C1.0)

【0355】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) アミノエチル] - 1 - プロピル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 140) 40

IR (neat) : 3275, 2908, 2849, 1636, 1536 cm<sup>-1</sup>

【0356】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - (2 - ブチニル) - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 1 - 141)

IR (neat) : 3351, 2903, 2847, 2290, 2221, 1630, 1605, 1538 cm<sup>-1</sup>

【0357】

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [1, 2 - ジメチル - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (化合物 1 - 142) 50

IR (neat) : 3354, 2904, 2847, 1623, 1604, 1525 cm<sup>-1</sup>

【0358】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 1 - エチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 1 - 143 )

IR (neat) : 3352, 2904, 2847, 1622, 1605, 1529 cm<sup>-1</sup>

【0359】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( t - ブチルジフェニルシリル オキシ ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 1 - 144 )

IR (neat) : 3360, 3072, 3050, 2903, 2849, 1634, 1602, 1532, 1428 cm<sup>-1</sup>

【0360】

実施例 2

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - プロピルアミド ( 化合物 2 - 1 )

中間体 1 - 6 の 2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - プロピルエチルアミン ( 0.37 g、1.7 mmol )、中間体 5 - 1 の 5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 ( 0.30 g、1.7 mmol ) に N, N - ジメチルホルムアミド ( 8.4 ml ) を加え、室温で攪拌した。N - メチルモルホリン ( 0.27 ml、2.5 mmol )、次いで 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 0.38 g、2.0 mmol ) を加えて一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル ( 20 ml ) を加え、飽和重曹水 ( 20 ml ) 飽和食塩水 ( 5 ml ) の順で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後酢酸エチルを減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、標的化合物 0.21 g ( 33% ) が無色油状物として得られた。

【0361】

IR (neat) : 2092, 2846, 1644, 1602 cm<sup>-1</sup>

実施例 2 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【0362】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - ( 1 - アダマンチル ) メチル - N - プロピルアミド ( 化合物 2 - 2 )

IR (neat) : 3067, 2903, 2847, 1644, 1602 cm<sup>-1</sup>

【0363】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - ( 1 - アダマンチル ) メチル - N - ペンチルアミド ( 化合物 2 - 3 )

IR (neat) : 2903, 2847, 1644, 1601, 1454 cm<sup>-1</sup>

【0364】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N, N - ジブチルアミド ( 化合物 2 - 4 )

IR (neat) : 2958, 2932, 1641, 1602 cm<sup>-1</sup>

【0365】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N, N - ジイソペンチルアミド ( 化合物 2 - 5 )

IR (neat) : 2956, 2870, 1639, 1603 cm<sup>-1</sup>

【0366】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ( 2 - ブテニル ) アミド ( 化合物 2 - 6 )

IR (neat) : 2903, 2847, 1642, 1602 cm<sup>-1</sup>

【0367】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - [ 2 - [ N' - ( t - ブトキシカルボニル ) - N' - メチルアミノ ] エチル ] アミド ( 化合物 2 - 7 )

10

20

30

40

50

IR (neat) : 2904, 2847, 1695, 1644, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0368】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 3 - (1 - アダマンチル) プロピル ] - N - プロ  
ピルアミド (化合物 2 - 8)

IR (neat) : 2902, 2846, 1643, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0369】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - ペンチル - N - フェネチルアミド (化合物 2 - 9)

IR (neat) : 2930, 2860, 1642, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0370】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アミド (化合物 2 - 10)

IR (neat) : 2903, 2847, 1639, 1605  $\text{cm}^{-1}$

【0371】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - (2 - シクロヘキシルエチル) - N - ペンチルアミ  
ド (化合物 2 - 11)

IR (neat) : 2924, 2853, 1644, 1601  $\text{cm}^{-1}$

【0372】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N, N - ビス [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] アミ  
ド (化合物 2 - 12)

IR (neat) : 2901, 2846, 1643, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0373】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - (3, 3 - トリフルオロプロピル) アミド (化合物 2 - 13)

IR (neat) : 2904, 2848, 1647, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0374】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチ  
ルアミド (化合物 2 - 14)

IR (neat) : 2903, 2847, 1736, 1643, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0375】

3 - (4 - ピリジルメチルチオ) プロピオン酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチ  
ル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 15)

IR (neat) : 2903, 1643, 1599  $\text{cm}^{-1}$

【0376】

2 - メチル - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) プロピオン酸 N - [ 2 - (1 - アダマ  
ンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 16)

IR (neat) : 2903, 1639, 1600  $\text{cm}^{-1}$

【0377】

2 - (t - ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) プロピオン  
酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 17)

IR (neat) : 3284, 2903, 1705, 1644  $\text{cm}^{-1}$

【0378】

2 - [ 2 - (4 - ピリジル) エチルチオ ] 酢酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチ  
ル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 18)

IR (neat) : 2902, 1635, 1602  $\text{cm}^{-1}$

【0379】

(2R) - 2 - (t - ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - [ 2 - (4 - ピリジル) エチ  
ルチオ ] プロピオン酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド  
(化合物 2 - 19)

IR (neat) : 3287, 2903, 1705, 1644, 1602  $\text{cm}^{-1}$

[ ]  $^{20}_D$  : -19.0° (MeOH, C0.43)

10

20

30

40

50



## 【0380】

6 - (4 - ピリジル) カプロン酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 20)

IR (neat) : 2903, 1644, 1602  $\text{cm}^{-1}$

## 【0381】

4 - (4 - ピリジル) 酪酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド (化合物 2 - 21)

IR (neat) : 2903, 1644, 1602  $\text{cm}^{-1}$

## 【0382】

実施例 3

10

1 - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - 1 - (2 - メチルアミノエチル) - 3 - [ 3 - (4 - ピリジル) プロピル ] ウレア 二塩酸塩 (化合物 3 - 1)

化合物 1 - 26 の 1 - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - (4 - ピリジル) プロピル ] ウレア (0.30 g、0.60 mmol) にメタノール (4.4 ml) を加え、塩化カルシウム管を付けて室温で攪拌した。10% 塩化水素メタノール溶液 (4.4 ml) を加え一日攪拌後減圧濃縮すると、標的化合物 0.30 g (定量的) が淡黄色非結晶性粉末として得られた。

## 【0383】

IR (neat) : 3351, 2904, 2846, 1634, 1538  $\text{cm}^{-1}$

20

## 【0384】

実施例 3 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0385】

1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - (2 - メチルアミノエチル) - 3 - (4 - ピリジル) メチルウレア 二塩酸塩 (化合物 3 - 2)

IR (neat) : 3323, 2923, 2850, 1638, 1529, 1449  $\text{cm}^{-1}$

## 【0386】

1 - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - 1 - アミノ - 3 - [ 3 - (4 - ピリジル) プロピル ] ウレア 二塩酸塩 (化合物 3 - 3)

IR (KBr) : 3410, 2902, 1637  $\text{cm}^{-1}$

mp : 約 100

30

## 【0387】

2 - アミノ - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) プロピオン酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド 二塩酸塩 (化合物 3 - 4)

IR (neat) : 3402, 2901, 1638, 1608, 1503  $\text{cm}^{-1}$

## 【0388】

5 - (4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - (2 - メチルアミノエチル) アミド (化合物 3 - 5)

IR (neat) : 3312, 2902, 2846, 1643, 1602, 1450, 1416  $\text{cm}^{-1}$

40

## 【0389】

(2R) - 2 - アミノ - 3 - [ 2 - (4 - ピリジル) エチルチオ ] プロピオン酸 N - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - N - ペンチルアミド 二塩酸塩 (化合物 3 - 6)

IR (KBr) : 3423, 2902, 1638, 1609  $\text{cm}^{-1}$

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -4.9° (H<sub>2</sub>O, C0.52)

## 【0390】

1 - [ 2 - (1 - アダマンチル) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 2 - (4 - ピリジル) オキシエチル ] ウレア (化合物 3 - 7)

IR (neat) : 3246, 2903, 2846, 1698, 1604  $\text{cm}^{-1}$

50

## 【0391】

## 実施例4

4 - [ 3 - [ 3 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - ペンチルウレイド ] プロピル ] - 1 - メチルピリジニウム ヨード塩 ( 化合物 4 - 1 )

室温下、化合物 1 - 1 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 0 . 3 0 g , 0 . 7 3 m m o l ) のアセトン ( 1 . 5 m l ) 溶液にヨウ化メチル ( 9 0  $\mu$  l , 1 . 5 m m o l ) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去した後、酢酸エチルで析出した結晶をろ取すると標的化合物 3 8 9 m g ( 9 6 % ) が得られた。

## 【0392】

I R ( K B r ) : 3 3 7 4 , 2 9 2 6 , 2 9 0 0 , 1 6 1 6 , 1 5 2 6 c m<sup>-1</sup>

m p : 1 6 8 . 0 - 1 7 1 . 0

## 【0393】

実施例4と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0394】

4 - [ 3 - [ 3 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] ウレイド ] プロピル ] - 1 - メチルピリジニウム ヨード塩 ( 化合物 4 - 2 )

I R ( n e a t ) : 3 3 4 2 , 2 9 0 3 , 2 8 4 6 , 1 6 8 2 , 1 6 4 4 , 1 5 2 0 , 1 2 3 5 , 1 1 6 6 c m<sup>-1</sup>

## 【0395】

4 - [ 3 - [ 3 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] ウレイド ] プロピル ] - 1 - ベンジルピリジニウム 臭素塩 ( 化合物 4 - 3 )

I R ( K B r ) : 3 3 1 2 , 2 9 0 7 , 2 8 4 6 , 1 7 1 4 , 1 6 9 4 , 1 6 2 5 , 1 5 3 4 , 1 2 4 6 , 1 1 7 1 c m<sup>-1</sup>

m p : 9 7

## 【0396】

## 実施例5

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルカルバミン酸 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルエステル ( 化合物 5 - 1 )

室温下、4 - ピリジンプロパノール ( 5 2 8 m g , 3 . 8 5 m m o l ) をアセトニトリル ( 2 0 m l ) に溶解し、次にトリエチルアミン ( 1 . 6 1 m l , 1 1 . 6 m m o l ) を加えた。さらに炭酸 N , N' - ジスクシンイミジルエステル ( 1 . 4 8 g , 5 . 8 7 m m o l ) を加え、2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) を加えて分液後、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を減圧乾燥後、無水塩化メチレン ( 1 0 m l ) に溶解した。次に中間体 1 - 1 の 2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 ( 1 . 3 2 g , 4 . 6 2 m m o l ) とトリエチルアミン ( 0 . 8 0 m l , 5 . 7 m m o l ) の塩化メチレン ( 9 0 m l ) 溶液を加え、1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 1 . 5 4 g ( 9 7 % ) が油状物として得られた。

## 【0397】

I R ( n e a t ) : 2 9 0 3 , 2 8 4 7 , 1 7 4 2 , 1 6 9 8 c m<sup>-1</sup>

## 【0398】

実施例5と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0399】

10

20

30

40

50

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( N - シクロヘキシルオキシカルボニル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 5 - 2 )

IR ( neat ) : 3 3 5 0 , 2 9 0 4 , 2 8 4 7 , 1 6 8 2 , 1 6 3 3 , 1 6 0 4 , 1 5 3 1  $\text{cm}^{-1}$

【 0 4 0 0 】

N - [ 3 - ( 1 - アダマンチル ) プロピル ] - N - プロピルカルバミン酸 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルエステル ( 化合物 5 - 3 )

IR ( neat ) : 2 9 0 1 , 2 8 4 6 , 1 7 4 0 , 1 6 9 5 , 1 6 4 5 , 1 6 0 2 , 1 4 5 1 , 1 4 2 3  $\text{cm}^{-1}$

10

【 0 4 0 1 】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) カルバミン酸 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルエステル ( 化合物 5 - 4 )

IR ( neat ) : 2 9 0 3 , 2 8 4 7 , 1 7 0 5 , 1 6 0 3 , 1 4 8 2 , 1 4 5 1 , 1 4 2 5  $\text{cm}^{-1}$

【 0 4 0 2 】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - [ 2 - [ N' - ( t - ブトキシカルボニル ) - N' - メチルアミノ ] エチル ] カルバミン酸 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルエステル ( 化合物 5 - 5 )

IR ( neat ) : 2 9 0 3 , 2 8 4 7 , 1 6 9 9 , 1 6 0 3 , 1 4 8 0 , 1 4 2 4  $\text{cm}^{-1}$

20

【 0 4 0 3 】

N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルカルバミン酸 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルエステル ( 化合物 5 - 6 )

IR ( neat ) : 2 9 0 4 , 2 8 4 7 , 1 7 0 1 , 1 6 0 2 , 1 4 5 0 , 1 4 2 4 , 1 3 8 1  $\text{cm}^{-1}$

【 0 4 0 4 】

実施例 6

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ピリミジンジオン 塩酸塩 ( 化合物 6 - 1 )

30

化合物 1 - 69 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( t - ブトキシカルボニル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 0 . 23 g , 0 . 49 mmol ) に 4 N 塩化水素 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 2 . 5 ml ) を加え室温で一晩攪拌した。反応後減圧濃縮し、残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 20 ml ) と酢酸エチル ( 30 ml ) を加え分液した。酢酸エチル層を水 ( 20 ml ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 20 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後得られた油状物をジエチルエーテル ( 20 ml ) に溶解し 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 ( 0 . 50 ml , 2 . 00 mmol ) を氷冷下加えた後減圧濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで濾取すると、標的化合物 0 . 17 g ( 79% ) が得られた。

【 0 4 0 5 】

40

IR ( KBr ) : 2 9 0 2 , 2 4 3 7 , 1 7 1 0 , 1 6 6 6  $\text{cm}^{-1}$

mp : 177 . 0 - 178 . 5

【 0 4 0 6 】

実施例 6 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【 0 4 0 7 】

1 - [ 2 - ( シクロヘキシル ) エチル ] - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチルヘキサヒドロ - 2 , 4 - ピリミジンジオン 塩酸塩 ( 化合物 6 - 2 )

IR ( KBr ) : 2 9 2 5 , 2 8 5 0 , 1 7 1 8 , 1 6 7 1 , 1 6 0 0 , 1 4 9 3 , 1 4 5 0  $\text{cm}^{-1}$

mp : 64 . 0 - 74 . 5

50

## 【0408】

3 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ピリミジンジオン 塩酸塩 ( 化合物 6 - 3 )

IR ( KBr ) : 2906 , 2845 , 1716 , 1696 , 1658 , 1486  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 170

## 【0409】

## 実施例 7

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] チオウレア ( 化合物 7 - 1 )

窒素雰囲気下 1 , 1' - チオカルボニルジイミダゾール ( 0.31 g , 1.8 mmol ) に中間体 2 - 1 の 4 - ( 3 - アミノプロピル ) ピリジン ( 0.24 g , 1.8 mmol ) の無水テトラヒドロフラン ( 10 ml ) 溶液を加え室温で攪拌した。1 時間後、中間体 1 - 1 の 2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 ( 0.50 g , 1.8 mmol ) の無水テトラヒドロフラン ( 10 ml ) 溶液を加え 2.5 時間加熱還流した。放冷後反応液に酢酸エチル ( 50 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 50 ml ) を加え分液した。酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 50 ml ) で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと標的化合物 0.18 g ( 24% ) が得られた。

## 【0410】

IR ( neat ) : 3304 , 2902 , 2846 , 1603 , 1530 , 1345  $\text{cm}^{-1}$

## 【0411】

実施例 7 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0412】

1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] チオウレア ( 化合物 7 - 2 )

IR ( KBr ) : 3022 , 2920 , 2876 , 1606 , 1585  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 105.6 - 107.1

## 【0413】

## 実施例 8

1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] - 2 - イミダゾリジンチオン ( 化合物 8 - 1 )

化合物 7 - 2 の 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - フェネチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] チオウレア ( 601 mg , 1.75 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 913 mg , 3.49 mmol ) に無水テトラヒドロフラン ( 2.5 ml ) を加え、氷 / メタノール下攪拌した。アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル ( 710 mg , 3.49 mmol ) の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、10 分後酢酸エチル ( 100 ml ) を加えた。飽和重曹水 ( 40 ml )、飽和食塩水 ( 40 ml ) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をヘキサンで濾取すると、標的化合物 107 mg ( 19% ) が結晶として得られた。

## 【0414】

IR ( KBr ) : 3064 , 3018 , 2926 , 2858 , 1601 , 1560 , 1498 , 1456  $\text{cm}^{-1}$   
mp : 99.5 - 104.0

## 【0415】

## 実施例 9

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ヘキサヒドロピリミジン - 2 - オン ( 化合物 9 - 1 )

1 - アダマンタン酢酸 ( 1.50 g , 7.72 mmol ) の無水塩化メチレン ( 30 ,

10

20

30

40

50

0 ml) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.15 g, 8.49 mmol)、  
- アラニンエチルエステル塩酸塩 (1.30 g, 8.49 mmol)、1 - エチル - 3 -  
- (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.63 g, 8.49 mmol)、N - メチルモルホリン (2.05 ml, 18.7 mmol) を氷冷下加えた後、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物に酢酸エチル (50 ml) を加えた。  
10 % クエン酸水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) の順で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮すると、3 - [1 - (アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸エチルエステル 2.48 g (定量的) が白色個体として  
得られた。

10

## 【0416】

ついで、3 - [(1 - アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸エチルエステル (2.40 g, 8.18 mmol) をエタノール (5 ml) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.50 ml, 9.00 mmol) を氷冷下加えた後室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に氷冷下 2 N 塩酸 (15 ml) を加え弱酸性とした後、酢酸エチル (70 ml) を加え抽出した。有機層を水 (50 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後析出する固体をジエチルエーテルを用いて濾取すると、3 - [(1 - アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸 1.43 g (70.1 %) が得られた。

## 【0417】

20

ついで、3 - [(1 - アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸 (1.4 g, 5.6 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.83 g, 6.2 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.2 g, 6.2 mmol)、中間体 2 - 1 の 4 - (3 - アミノプロピル) ピリジン (0.80 g, 5.9 mmol)、N - メチルモルホリン (0.68 ml, 6.2 mmol) を氷冷下加えた後、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物に酢酸エチル (50 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 ml) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し析出した固体をジエチルエーテルを用いて濾取すると、3 - [(1 - アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸 3 - (4 -  
30  
ピリジル) プロピルアミド 1.9 g (88 %) が得られた。

## 【0418】

水素化リチウムアルミニウム (0.45 g, 12 mmol) に氷冷下無水ジエチルエーテル (20 ml) を加えた。次いで得られた 3 - [(1 - アダマンチル) メチルカルボキサミド] プロピオン酸 3 - (4 - ピリジル) プロピルアミド (0.50 g, 1.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 15 分間で滴下後、室温で一夜攪拌し、さらに 4.5 時間加熱環流後、反応溶液に氷冷下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および酢酸エチル (30 ml) を注意深く加えたのち分液した。酢酸エチル層を水 (30 ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N' - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1, 3 - プロパンジアミン 0.05 g (10 %) が得られた。

40

## 【0419】

得られた N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N' - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1, 3 - プロパンジアミン (80 mg, 0.23 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液と 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (40 mg, 0.26 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を無水塩化メチレン (50 ml) に 20 分間かけて室温で攪拌しながら同時に滴下した。一夜攪拌した後減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物 8.0 mg (9.4 %) を得た。

## 【0420】

50

IR (neat) : 3400, 2902, 2846, 1625, 1531, 1451  $\text{cm}^{-1}$

【0421】

実施例10

1 - アセチルアミノ - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 1 )

室温下、化合物 3 - 3 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - アミノ - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア二塩酸塩 ( 0.20 g, 0.47 mmol ) にピリジン ( 2.0 ml ) と無水酢酸 ( 1.0 ml ) を加え、15分攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、酢酸エチル ( 10 ml ) と水 ( 10 ml ) で分配した。有機層を飽和重曹水 ( 10 ml ) と飽和食塩水 ( 10 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標的化合物 0.11 g ( 58% ) を得た。

【0422】

IR (KBr) : 3374, 3163, 2907, 1694, 1638  $\text{cm}^{-1}$

mp : 140.0 - 146.0

【0423】

実施例10と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。なお、必要に応じて酸塩化物を用いた。

【0424】

1 - [ 2 - ( N - アセチル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 2 )

IR (neat) : 3337, 2902, 1632, 1535, 1492  $\text{cm}^{-1}$

【0425】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( N - イソニコチノイル - N - メチルアミノ ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 3 )

IR (neat) : 3350, 2902, 2846, 1633, 1531, 1450, 1408  $\text{cm}^{-1}$

【0426】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 4 )

IR (KBr) : 3319, 2902, 2845, 1616, 1540, 1326, 1142  $\text{cm}^{-1}$

mp : 164.9 - 167.2

【0427】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( p - トリルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 5 )

IR (neat) : 3358, 2902, 2846, 1633, 1603, 1531, 1343, 1161  $\text{cm}^{-1}$

【0428】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - [ N - ( 3,3 - ジメチルブチリル ) - N - メチルアミノ ] エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 10 - 6 )

IR (KBr) : 3325, 2906, 2845, 1652, 1616, 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 101.4 - 102.4

【0429】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( N - エトキシカルボニル - N

- メチルアミノ) エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 7 )

IR ( neat ) : 3350 , 2902 , 2846 , 1698 , 1633 , 1532  $\text{cm}^{-1}$

【 0430 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 8 )

IR ( KBr ) : 3312 , 2905 , 2845 , 1710 , 1637 , 1606 , 1534 , 1269 , 1249 , 1174  $\text{cm}^{-1}$

mp : 158 . 0 - 160 . 5

【 0431 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - [ N - ( t - ブトキシカルボニル) - N - エチルアミノ] エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 9 )

IR ( neat ) : 3349 , 2902 , 2846 , 1693 , 1667 , 1633 , 1603 , 1531 , 1452 , 1416  $\text{cm}^{-1}$

【 0432 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - [ N - ( 1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 10 )

IR ( neat ) : 3359 , 2903 , 2846 , 1707 , 1636 , 1603 , 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 47 . 0 - 52 . 0

【 0433 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - [ N - ( 1 , 1 - ジメチルプロポキシカルボニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 11 )

IR ( neat ) : 3349 , 2972 , 2902 , 2846 , 1695 , 1631 , 1603 , 1534 , 1226 , 1159  $\text{cm}^{-1}$

【 0434 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - ( N - イソプロポキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 12 )

IR ( neat ) : 3350 , 2903 , 2846 , 1696 , 1632 , 1603 , 1530  $\text{cm}^{-1}$

【 0435 】

( - ) - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - ( N - メントキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチル] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 13 )

IR ( neat ) : 3350 , 2904 , 2847 , 1694 , 1633 , 1603 , 1530  $\text{cm}^{-1}$

[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 27 . 5 ° ( MeOH , C 1 . 0 )

【 0436 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [ 2 - [ N - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル) プロピル] ウレア ( 化合物 10 - 14 )

IR ( neat ) : 3324 , 2902 , 2846 , 1633 , 1537  $\text{cm}^{-1}$

【 0437 】

5 - ( 4 - ピリジル) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル) エチル] - N - [ 2 -

10

20

30

40

50

( N' - イソプロポキシカルボニル - N' - メチルアミノ ) エチル ] アミド ( 化合物 10 - 15 )

IR ( neat ) : 3553 , 2978 , 2903 , 2847 , 1697 , 1646  $\text{cm}^{-1}$

【 0438 】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - [ 2 - ( N' - ベンジルオキシカルボニル - N' - メチルアミノ ) エチル ] アミド ( 化合物 10 - 16 )

IR ( neat ) : 3387 , 3030 , 2903 , 2847 , 1701 , 1646 , 1602 , 1453 , 1422  $\text{cm}^{-1}$

10

【 0439 】

5 - ( 4 - ピリジル ) 吉草酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - [ 2 - [ N' - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - N' - メチルアミノ ] エチル ] アミド ( 化合物 10 - 17 )

IR ( neat ) : 3501 , 2903 , 2847 , 1645 , 1603 , 1455 , 1417  $\text{cm}^{-1}$

【 0440 】

実施例 11

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 , 3 - ジメチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 11 - 1 )

20

窒素雰囲気下、トリホスゲン ( 190 mg , 0.640 mmol ) のジクロロメタン ( 6.0 ml ) 溶液を室温で撹拌した。中間体 3 - 1 の 2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - メチルエチルアミン ( 330 mg , 1.71 mmol ) とジイソプロピルエチルアミン ( 0.357 ml , 2.05 mmol ) のジクロロメタン ( 6.0 ml ) 溶液を、17分間で滴下した。8分後、中間体 3 - 3 の N - メチル - 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピルアミン ( 264 mg , 1.78 mmol ) とジイソプロピルエチルアミン ( 0.357 ml , 2.05 mmol ) のジクロロメタン ( 5.1 ml ) 溶液を一度に加え、20時間撹拌した。ジエチルエーテル ( 40 ml ) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 40 ml ) で2回、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 40 ml ) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 335 mg ( 54% ) が得られた。

30

【 0441 】

IR ( neat ) : 2903 , 2846 , 1638 , 1602 , 1492  $\text{cm}^{-1}$

【 0442 】

実施例 12

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 12 - 1 )

化合物 1 - 28 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ベンジルオキシ - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 438 mg , 0.978 mmol ) のメタノール ( 9.78 ml ) 溶液に 2 N 塩酸 ( 4.0 ml ) を加え、窒素ガスを通気した。10%パラジウムオンカーボン ( 43 mg ) を加え、1気圧水素下3日間撹拌した。パラジウムオンカーボンを濾去し、濾液を減圧濃縮後、ジエチルエーテル ( 30 ml ) で希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 30 ml ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 30 ml ) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 119 mg ( 34% ) が得られた。

40

【 0443 】

IR ( KBr ) : 3438 , 3152 , 2903 , 2847 , 1650  $\text{cm}^{-1}$

mp : 101.0 - 102.5

【 0444 】

実施例 13

50



1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 1 )

化合物 1 - 1 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 200 mg , 0 . 486 mmol ) のクロロホルム ( 0 . 3 ml ) 溶液に、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 ( 0 . 400 ml , 1 . 60 mmol ) を加えた。溶媒を減圧留去し、析出した固体を酢酸エチルで洗浄し濾取した。得られた粗結晶を 2 - ブタノン ( 5 . 0 ml ) から再結晶すると、標的化合物 94 mg ( 43 % ) が得られた。

【 0445 】

IR ( KBr ) : 3322 , 3050 , 2902 , 2496 , 1621 , 1534 , 1450  $\text{cm}^{-1}$  10

mp : 157 . 0 - 158 . 0

【 0446 】

実施例 13 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

【 0447 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - プロピル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 2 )

IR ( neat ) : 3338 , 2901 , 2845 , 1620 , 1450  $\text{cm}^{-1}$

【 0448 】

1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 3 - ( 4 - ピリジル ) メチル - 1 - ( 2 - チエニル ) メチルウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 3 ) 20

IR ( KBr ) : 3296 , 2923 , 1635 , 1599 , 1518  $\text{cm}^{-1}$

mp : 161 . 8 - 164 . 4

【 0449 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ブチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 4 )

IR ( neat ) : 3331 , 2901 , 2845 , 1754 , 1636 , 1537  $\text{cm}^{-1}$

【 0450 】

1 , 1 - ビス [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 5 ) 30

IR ( KBr ) : 3289 , 2900 , 2844 , 1637 , 1560  $\text{cm}^{-1}$

mp : 120 . 0 - 122 . 5

【 0451 】

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 二塩酸塩 ( 化合物 13 - 6 )

IR ( neat ) : 3358 , 2902 , 2846 , 1634 , 1538 , 756  $\text{cm}^{-1}$

【 0452 】

2 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチルアミノ ] 酢酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 二塩酸塩 ( 化合物 13 - 7 ) 40

IR ( KBr ) : 3424 , 2902 , 1651  $\text{cm}^{-1}$

mp : 133 . 7 - 137 . 0

【 0453 】

3 - [ N' - メチル - N' - ( 4 - ピリジルメチル ) アミノ ] プロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 二塩酸塩 ( 化合物 13 - 8 )

IR ( KBr ) : 3424 , 2901 , 2846 , 1641  $\text{cm}^{-1}$

【 0454 】

1 , 1 - ジイソペンチル - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア 塩酸塩 ( 化合物 13 - 9 ) 50

IR (KBr) : 3082, 2956, 2869, 2614, 1626, 1526  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 120.5 - 131.7

【0455】

1 - [3 - (1 - アダマンチル) プロピル] - 1 - プロピル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア リン酸塩 (化合物 13 - 10)

IR (KBr) : 3517, 3423, 1642, 1594, 1539, 1508  $\text{cm}^{-1}$   
 mp : 148.0 - 149.0

【0456】

実施例 14

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (化合物 14 - 1)

10

化合物 1 - 138 の 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [3 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (4 - ピリジル) プロピル] - 1 - ペンチルウレア (136 mg, 0.250 mmol) の 10% 塩化水素 - メタノール溶液 (2.3 ml) を室温で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル (50 ml), 水 (30 ml), 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (40 ml) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去してその残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 (59.2 mg, 無色非結晶性粉末, 55.3%) が得られた。

【0457】

20

IR (neat) : 3339, 2904, 2847, 1622, 1605, 1532  $\text{cm}^{-1}$

【0458】

実施例 15

cis - 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [2 - (4 - ピリジル) シクロプロピルメチル] ウレア (化合物 15 - 1)

窒素雰囲気氷冷下、化合物 1 - 111 の (Z) - 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) - 2 - プロペニル] ウレア (0.25 g, 0.61 mmol) の無水 1,2 - ジクロロエタン (3 ml) 溶液に、ジエチル亜鉛 1.0 M ヘキサン溶液 (3.1 ml, 3.1 mmol) とクロロヨードメタン (0.44 ml, 6.1 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加え、20 分間室温で攪拌した後、酢酸エチル (20 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標的化合物 9.0 mg (3.5%) が無色結晶として得られた。

30

【0459】

IR (KBr) : 3340, 3025, 2903, 2847, 1617, 1603, 1525  $\text{cm}^{-1}$

mp : 128.0 - 130.0

40

【0460】

実施例 16

4 - [3 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - ペンチルウレイド] プロピル] ピリジン N - オキシド (化合物 16 - 1)

室温窒素雰囲気下、化合物 1 - 1 の 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチル - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (3.0 g, 7.3 mmol) の無水ジクロロメタン (24 ml) 溶液に m - クロロ過安息香酸 (2.5 g, 15 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液をクロロホルム (20 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) で分配した。有機層を水 (10 ml) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残留

50

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標的化合物 2.92 g (94.2%) が得られた。

【0461】

IR (KBr) : 3346, 2902, 2845, 1622, 1538, 1217, 1178 cm<sup>-1</sup>

mp : 97.8 - 127.0

【0462】

#### 実施例 17

1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - [2 - [N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ] エチル] - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (化合物 17 - 1)

室温下、N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に化合物 3 - 1 のフリー塩基体である 1 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - (2 - メチルアミノエチル) - 3 - [3 - (4 - ピリジル) プロピル] ウレア (1.50 g, 3.76 mmol)、炭酸カリウム (1.56 g, 11.3 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.69 g, 11.3 mmol) を加え、続いて 2 - クロロエチルメチルエーテル (412 μl, 4.51 mmol) を加えて、80 °C に加熱した。一夜攪拌の後、反応混合物にジエチルエーテル (50 ml)、水 (100 ml) を加えて抽出し、得られた有機層を水 (100 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 5.52 mg (32.1%) が淡黄色油状物として得られた。

【0463】

IR (neat) : 3350, 2901, 1643, 1602, 1531 cm<sup>-1</sup>

【0464】

#### 実施例 18

2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] 酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルアミド (化合物 18 - 1)

プロモ酢酸 (0.50 g, 3.6 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -15 °C にて攪拌した。これに N - メチルモルホリン (0.40 ml, 3.6 mmol)、クロロ炭酸イソブチル (0.45 ml, 3.5 mmol) を加えた。次いで中間体 1 - 1 である 2 - (1 - アダマンチル) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 (1.0 g, 3.5 mmol) のフリー塩基体の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下した。0 °C で 1.5 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 ml) と酢酸エチル (70 ml) を加え分配した。酢酸エチル層を水 (70 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (70 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮すると 2 - プロモ酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルアミド 1.3 g (定量的) が油状物として得られた。

【0465】

つぎに、2 - プロモ酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルアミド (1.3 g, 3.5 mmol) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.5 g, 11 mmol)、ヨウ化メチル (1.6 g, 11 mmol)、4 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0.43 g, 3.5 mmol) を加え、外温 75 °C で一晩攪拌した。反応液に水 (100 ml)、ジエチルエーテル (100 ml) を加え分配し、ジエチルエーテル層を水 (70 ml) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (120 ml) で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと標的化合物 0.6 g (40%) が油状物として得られた。

【0466】

IR (neat) : 3312, 2902, 2846, 1651, 1602, 1454 cm<sup>-1</sup>

## 【0467】

実施例18と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0468】

3 - [ N' - メチル - N' - ( 4 - ピリジルメチル ) ] アミノプロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 化合物 18 - 2 )

IR ( neat ) : 2902 , 2846 , 1643  $\text{cm}^{-1}$

## 【0469】

2 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エトキシ ] 酢酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 化合物 18 - 3 )

IR ( neat ) : 2902 , 2846 , 1650 , 1602 , 1451 , 1113  $\text{cm}^{-1}$  10

## 【0470】

実施例19

( R ) - 1 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 塩酸塩 ( 化合物 19 - 1 )

N - t - ブトキシカルボニル - L - プロリン ( 1.7 g , 8.0 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 20 ml ) に溶解し、窒素雰囲気下 - 15 ° にて攪拌した。これに N - メチルモルホリン ( 0.90 ml , 8.0 mmol ) 、クロロ炭酸イソブチル ( 1.0 ml , 8.0 mmol ) を加えた。10分後中間体 1 - 1 のフリー塩基体 ( 2.0 g , 8.0 mmol ) の無水テトラヒドロフラン ( 20 ml ) 溶液を5分間かけて滴下した。0 20  
で45分間攪拌した後、室温に戻し一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 50 ml ) と酢酸エチル ( 50 ml ) を加え分配した。酢酸エチル層を10%クエン酸水溶液 ( 50 ml ) 、水 ( 50 ml ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 50 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと標的化合物の ( R ) - 1 - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 1.9 g ( 52% ) が油状物として得られた。

## 【0471】

つぎに、( R ) - 1 - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 1.8 g , 4.0 mmol ) に氷冷下 4 N 塩化水素 / ジオキサン ( 20 ml , 81 mmol ) を加えた後、室温に戻し 1.5 時間攪拌した。減圧濃縮すると ( R ) - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 塩酸塩 1.5 g ( 定量的 ) が無晶形として得られた。 30

## 【0472】

つぎに、( R ) - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 塩酸塩 ( 1.4 g , 3.7 mmol ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 40 ml ) に溶解し、炭酸カリウム ( 2.6 g , 19 mmol ) 、ヨウ化メチル ( 1.7 g , 11 mmol ) 、4 - ( 2 - クロロエチル ) ピリジン塩酸塩 ( 0.70 g , 3.7 mmol ) を加えた後外温 80 ° で一晩攪拌した。反応液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 70 ml ) 、ジエチルエーテル ( 70 ml ) を加え分配し、ジエチルエーテル層を水 ( 70 ml ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 70 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと標的化合物 0.80 g ( 47% ) が油状物として得られた。 40

## 【0473】

IR ( neat ) : 2902 , 2846 , 1644  $\text{cm}^{-1}$

[  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> : - 48.1 ° ( MeOH , C 1.0 )

## 【0474】

実施例19と同様の操作を行うことにより、以下の化合物が得られた。

## 【0475】

(S) - 1 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 2 - ピロリジンカルボン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 塩酸塩 ( 化合物 19 - 2 )

IR ( neat ) : 2902 , 2846 , 1644 , 1601  $\text{cm}^{-1}$

[ ]  $^{20}_{\text{D}}$  : + 41 . 6 ° ( MeOH , C 1 . 0 )

【 0476 】

#### 実施例 20

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( N - エチルアミノ ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 20 - 1 )

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム ( 890 mg , 23 . 5 mmol ) を無水ジエチルエーテル ( 10 ml ) に懸濁させ、氷冷下、攪拌しながら化合物 1 - 103 の 1 - [ 2 - ( アセチルアミノ ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 4 . 86 g , 11 . 4 mmol ) の無水テトラヒドロフラン ( 60 ml ) 溶液を 2 時間かけて滴下し、室温に戻して 70 時間攪拌した。氷冷にして酢酸エチル ( 25 ml ) を加えてから 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 25 ml ) を加え、セライトろ過で不溶物を除去した。ろ液を酢酸エチル ( 25 ml ) , 水 ( 25 ml ) で分配し、その有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 20 ml ) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 ( 2 . 33 g , 無色結晶 , 49 . 8 % ) が得られた。

【 0477 】

IR ( KBr ) : 3309 , 2901 , 2845 , 1615 , 1534  $\text{cm}^{-1}$

mp : 96 . 8 - 104 . 9

【 0478 】

#### 実施例 21

3 - ( 4 - ピリジルメチリデンアミノ ) プロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 化合物 23 - 1 )

3 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) プロピオン酸 ( 1 . 0 g , 5 . 3 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 15 ml ) に溶解し N - メチルモルホリン ( 0 . 6 ml , 5 . 5 mmol ) を加え、15 で攪拌し、クロロ炭酸イソブチル ( 0 . 7 ml , 5 . 4 mmol ) を加えた。つぎに中間体 1 - 1 の 2 - ( 1 - アダマンチル ) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 ( 1 . 5 g , 5 . 3 mmol ) のフリー塩基体の無水テトラヒドロフラン ( 15 ml ) 溶液を、18 で加えた。0 で 1 . 5 時間攪拌後、酢酸エチル ( 100 ml ) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 100 ml ) を加え分配した。10 % クエン酸水溶液 ( 100 ml ) 、水 ( 100 ml ) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 100 ml ) で順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと 3 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) プロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド 1 . 9 g ( 85 % ) が油状物質として得られた。

【 0479 】

3 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) プロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 1 . 9 g , 4 . 4 mmol ) に氷冷下 4 . 0 N 塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 22 ml , 88 mmol ) を加えた後、室温に戻し 1 時間 15 分攪拌した。減圧濃縮すると目的物の塩酸塩 1 . 4 g ( 89 % ) が得られた。これに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 80 ml ) を加えクロロホルム ( 80 ml ) で抽出した。クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 80 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用い乾燥した。減圧濃縮すると 3 - アミノプロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミドが油状物で得られた。

【 0480 】

3 - アミノプロピオン酸 N - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - N - ペンチルアミド ( 1 . 3 g , 3 . 9 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 10 ml ) に溶解し、氷冷下攪拌した。これに 4 - ピリジンカルボキシアリデヒド ( 0 . 42 ml , 4 . 3 mmol )

1)を加えた後室温で3時間攪拌した。減圧濃縮すると標的化合物1.7g(定量的)が油状物として得られた。

【0481】

IR(neat): 2901, 1713, 1644, 1454  $\text{cm}^{-1}$

【0482】

#### 実施例22

3-(4-ピリジルメチルアミノ)プロピオン酸 N-[2-(1-アダマンチル)エチル]-N-ペンチルアミド(化合物22-1)

化合物21-1の3-(4-ピリジルメチリデンアミノ)プロピオン酸 N-[2-(1-アダマンチル)エチル]-N-ペンチルアミド(1.6g, 3.9mmol)をメタノールに溶解し、触媒量の10%パラジウムオンカーボンを加えて1気圧水素下7時間室温で攪拌した。10%パラジウムオンカーボンを濾去した後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行うと標的化合物0.58g(36%)が油状物として得られた。

【0483】

IR(neat): 3313, 2902, 2846, 1636, 1451  $\text{cm}^{-1}$

【0484】

#### 実施例23

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-[4-(2-シアノ)ピリジル]プロピル]-1-ペンチルウレア(化合物23-1)

室温窒素雰囲気下、化合物16-1の4-[3-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-ペンチルウレイド]プロピル]ピリジン N-オキシド(1.0g, 2.3mmol)の無水アセトニトリル(1.5ml)溶液にシアン化トリメチルシリル(1.2ml, 9.4mmol)とトリエチルアミン(0.65ml, 4.7mmol)を加え、一晩加熱還流した。反応液をクロロホルム(40ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残留物をジイソプロピルエーテルで結晶をろ取することにより、標的化合物730mg(73.0%)が得られた。

【0485】

IR(KBr): 3334, 2900, 2845, 2234, 1621, 1534  $\text{cm}^{-1}$   
mp: 112.0 - 123.0

【0486】

#### 実施例24

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-[4-(2-アミノメチル)ピリジル]プロピル]-1-ペンチルウレア(化合物24-1)

室温窒素雰囲気下、化合物23-1の1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-[4-(2-シアノ)ピリジル]プロピル]-1-ペンチルウレア(0.20g, 0.46mmol)のメタノール(2.0ml)溶液に触媒量の10%パラジウムオンカーボンを加え、水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後減圧下溶媒留去し、得られた残留物をジエチルエーテル(50ml)と水(50ml)で分配した。水層に2N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えた後、さらにジエチルエーテル(50ml)で抽出した。あわせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残留物をジイソプロピルエーテルで結晶をろ取することにより、標的化合物151mg(74.4%)が得られた。

【0487】

IR(KBr): 3346, 2901, 2845, 1621, 1538  $\text{cm}^{-1}$   
mp: 88.0 - 95.0

【0488】

#### 実施例25

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - カルボキシ ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 2 5 - 1 )

室温下、化合物 2 3 - 1 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - シアノ ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 0 . 2 0 g , 0 . 4 6 m m o l ) に 6 N 塩酸 ( 1 . 5 m l , 9 . 2 m m o l ) を加え、一晚加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、アセトンで結晶をろ取した。クロロホルム ( 4 0 m l ) に溶解させ、水 ( 4 0 m l ) と飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m l ) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒留去することにより、標的化合物 1 3 2 m g ( 6 3 . 0 % ) が得られた。

【 0 4 8 9 】

I R ( K B r ) : 3 3 2 6 , 2 9 0 5 , 2 8 4 8 , 1 7 0 4 , 1 6 2 1 , 1 5 3 9 c m <sup>-1</sup>  
m p : 1 3 0

【 0 4 9 0 】

実施例 2 6

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 2 6 - 1 )

窒素雰囲気氷冷下、化合物 2 5 - 1 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - カルボキシ ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 0 . 1 0 g , 0 . 2 2 m m o l ) の無水テトラヒドロフラン ( 0 . 7 m l ) 溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液 ( 0 . 6 6 m l , 0 . 6 6 m m o l ) を加え、室温下 4 . 5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 ( 3 m l ) を加えた後、酢酸エチル ( 1 5 m l ) と 0 . 1 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m l ) で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標的化合物のボラン錯塩 5 3 m g が油状物として得られた。

【 0 4 9 1 】

I R ( n e a t ) : 3 3 4 2 , 2 9 0 4 , 1 6 3 0 , 1 5 3 1 c m <sup>-1</sup>

【 0 4 9 2 】

実施例 2 7

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - メチル ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 化合物 2 7 - 1 )

室温下、化合物 2 6 - 1 の 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル ) ピリジル ] プロピル ] - 1 - ペンチルウレア ( 5 0 m g , 0 . 1 1 m m o l ) とトリエチルアミン ( 2 0 μ l , 0 . 1 3 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 1 . 0 m l ) 溶液に、塩化 p - トルエンスルホニル ( 2 3 m g , 0 . 1 2 m m o l ) を加え、室温下一晩攪拌した。反応液をクロロホルム ( 9 m l ) と水 ( 1 0 m l ) で分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた p - トルエンスルホニル体のメタノール ( 1 m l ) 溶液に触媒量の 1 0 % パラジウムオンカーボンを加え、水素雰囲気下 7 日攪拌することにより標的化合物 1 8 m g ( 3 8 % ) が油状物として得られた。

【 0 4 9 3 】

I R ( n e a t ) : 3 3 4 5 , 2 9 0 3 , 2 8 4 7 , 1 6 2 4 , 1 5 3 4 c m <sup>-1</sup>

【 0 4 9 4 】

実施例 2 8

1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 化合物 2 8 - 1 )

氷冷下、化合物 1 - 1 0 3 の 1 - [ 2 - ( アセチルアミノ ) エチル ] - 1 - [ 2 - ( 1 - アダマンチル ) エチル ] - 3 - [ 3 - ( 4 - ピリジル ) プロピル ] ウレア ( 1 . 0 2 g , 2 . 3 9 m m o l ) のメタノール ( 1 0 m l ) 溶液に 6 N 塩酸 ( 1 5 m l ) を加えてから 9 0 ° で 3 日間加熱、攪拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m l ) で

10

20

30

40

50

中和し、クロロホルム (50 ml)、水 (10 ml) を加えて分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物 200 mg (21.7%) が油状物で得られた。

【0495】

IR (neat): 3306, 2902, 2846, 1629, 1605, 1537, 753  $\text{cm}^{-1}$

【0496】

実施例 29

4 - [2 - [N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルカルボニルメトキシ] エトキシ] ピリジン N - オキシド (化合物 29 - 1)

10

氷冷下、ジグリコリルクロライド (0.31 ml、2.6 mmol) とトリエチルアミン (0.70 ml、5.1 mmol) の無水ジクロロメタン (6 ml) 溶液に、中間体 1 - 1 の 2 - (1 - アダマンチル) - N - ペンチルエチルアミン塩酸塩 (0.50 g、1.7 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応液にメタノール (5 ml) を加え 3 時間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、酢酸エチルと水 (各 15 ml) で分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 2 - メトキシカルボニルメトキシ酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチルアミド 0.39 g (60%) が油状物として得られた。

20

【0497】

つぎに、氷冷下、N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチルアミド (0.37 g、0.96 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.18 g、4.8 mmol) を加え、室温下一晩攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加えて 10 分攪拌した後、水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) 酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチルアミド 74 mg (22%) が油状物として得られた。

【0498】

30

つぎに、室温下、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) 酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 1 - ペンチルアミド (60 mg、0.17 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 ml) 溶液に、4 - ニトロピリジン N - オキシド (24 mg、0.17 mmol) と炭酸カリウム (28 mg、0.20 mmol) を加え、60 で 2 日攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより標的化合物 39 mg が油状物として得られた。

【0499】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.87-0.93 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 1.47-1.60 (m, 8H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.97 (br s, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 4H), 6.81-6.86 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H)

40

【0500】

実施例 30

2 - [2 - (4 - ピリジルオキシ) エトキシ] 酢酸 N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルアミド (化合物 30 - 1)

窒素雰囲気室温下、化合物 29 - 1 の 4 - [2 - [N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - N - ペンチルカルボニルメトキシ] エトキシ] ピリジン N - オキシド (39 mg、0.088 mmol) と無水酢酸 (20  $\mu\text{l}$ 、0.18 mmol) のメタノール (0.4 ml) と酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に、触媒量の 10% パラジウムオンカーボン

50



を加え、水素雰囲気下4日攪拌した。セライトろ過後、反応液を減圧下溶媒留去し、酢酸エチル(20 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(10 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去により得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより標的化合物16 mg(42%)が油状物として得られた。

【0501】

IR(neat): 2903, 1651, 1592  $\text{cm}^{-1}$

【0502】

実施例31

1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-オキソ-3-(4-ピリジル)プロピル]-1-ペンチルウレア(化合物31-1) 10

氷冷下、化合物14-11-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)プロピル]-1-ペンチルウレア(100 mg, 0.234 mmol)の無水ジクロロメタン(2 ml)溶液に1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン(221 mg, 0.520 mmol)を加えて、室温に戻して1時間攪拌した。再び氷冷下とし、酢酸エチル(10 ml)、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)を加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 ml)、水(10 ml)で分配し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(25 ml)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去すると、標的化合物が87.3 mg(87.8%)無色結晶で得られた。

【0503】

IR(KBr): 3328, 2901, 2847, 1710, 1619, 1540  $\text{cm}^{-1}$

mp: 103.5 - 104.0

【0504】

[C]製剤例

本化合物の経口剤および注射剤としての一般的な製剤例を以下に示す。

【0505】

1)錠剤

処方1(100 mg中)

本化合物	1	mg
乳糖	66.4	mg
トウモロコシデンプン	20	mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	6	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg

【0506】

上記処方の錠剤に、コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤)2 mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る(以下の処方の錠剤も同じ)。また、本化合物および添加物の量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

【0507】

2)カプセル剤

処方1(150 mg中)

本化合物	5	mg
乳糖	145	mg

【0508】

本化合物および乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ること

10

20

30

40

50

ができる。

【 0 5 0 9 】

3 ) 注射剤

処方 1 ( 1 0 m l 中 )

本化合物 1 0 ~ 1 0 0 m g

塩化ナトリウム 9 0 m g

水酸化ナトリウム 適量

塩酸 適量

滅菌精製水 適量

【 0 5 1 0 】

10

本化合物および添加物の混合比を適宜変更することにより、所望の注射剤を得ることができる。

【 0 5 1 1 】

[ D ] 薬理試験

辻らの方法[Inflamm.res.46 (1997)193-198]に準じて、リポポリサッカライド ( L P S ) 刺激により引き起こされた T N F - の産生に対する抑制効果を in vivo 試験で検討した。

【 0 5 1 2 】

20

試験動物として体重約 2 0 0 g 、 8 週齢前後の雌性ラット ( 一群 5 匹 ) を使用した。サルモネラ菌由来の L P S を生理食塩水に溶解して L P S 溶液 ( 1 m g / m l ) を調製した。被験物質を 1 % メチルセルロース水溶液に溶解または均一に懸濁し、被験物質調製液を得た。

【 0 5 1 3 】

ラットに上記 L P S 溶液 ( 0 . 5 m l / k g ) を足蹠投与した。L P S 投与後直ちに、被験物質調製液 ( 被験物質 1 0 m g / k g または 3 m g / k g を含む ) を経口投与した。L P S 投与 2 時間後、腹部大動脈より採血し、これを 4 、 3 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。得られた血漿中の T N F - レベルをラット T N F - 特異 E L I S A キットで測定した。なお、L P S - 非投与群 ( コントロール ) では血漿中に T N F - の産生を認められなかった。

30

【 0 5 1 4 】

被験物質の T N F - の産生抑制率は、下記の式により求めた。

【 0 5 1 5 】

【 数 1 】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

40

【 0 5 1 6 】

A : 被験物質非投与群の血漿中の T N F - レベル

B : 被験物質投与群の血漿中の T N F - レベル

【 0 5 1 7 】

( 結果 )

被験物質 ( 1 0 m g / k g または 3 m g / k g ) をラットに経口投与したときの T N F

50

- の産生抑制率（％）を算出したところ、本化合物の多くは高い産生抑制率を示した。  
10 mg / kg 経口投与時の代表的な試験結果を表 1 に、また、3 mg / kg 経口投与時の  
代表的な試験結果を表 2 にそれぞれ示す。

【表 1】

被験物質	抑制率（％）	被験物質	抑制率（％）
化合物 1－20	60.0	化合物 1－66	79.4
化合物 1－22	87.0	化合物 1－68	79.0
化合物 1－31	92.6	化合物 1－70	87.9
化合物 1－32	62.4	化合物 7－1	71.5
化合物 1－34	70.8	化合物 11－1	50.8
化合物 1－43	67.6		

10

【表 2】

被験物質	抑制率（％）
化合物 1－84	35.5
化合物 4－1	42.8
化合物 14－1	36.3
化合物 16－1	74.3
化合物 27－1	68.6
化合物 31－1	46.8

20

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 37/00 (2006.01) A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1

(72)発明者 須原 寛  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内  
 (72)発明者 堀内 正人  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内  
 (72)発明者 山本 悟功  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内  
 (72)発明者 榎本 裕志  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内  
 (72)発明者 井上 博行  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第00/007985(WO,A1)  
 国際公開第99/050238(WO,A1)  
 特開2000-351761(JP,A)  
 国際公開第97/024355(WO,A1)  
 国際公開第98/027069(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)  
 C 0 7 D 2 1 3 / 0 0 - 3 6  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 4 4 0 9