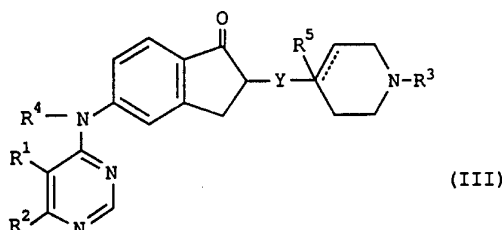
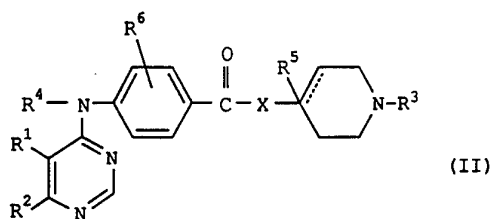




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

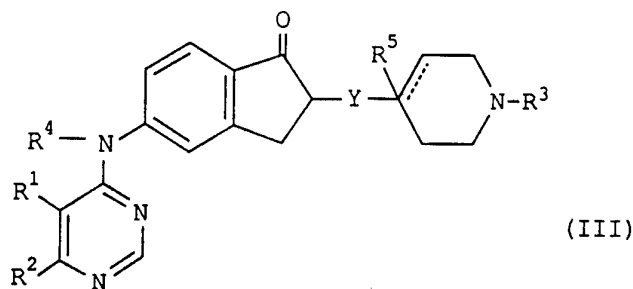
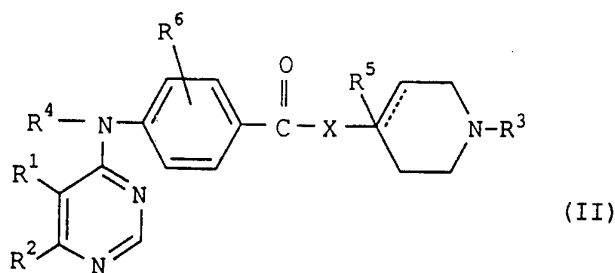
(51) 国際特許分類 5 C07D 401/12, 401/14, 405/14 C07D 409/14, 413/14, 417/14	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/07890 (43) 国際公開日 1994年4月14日 (14.04.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01412 (22) 国際出願日 1993年10月1日 (01. 10. 93) (30) 優先権データ 特願平4/266353 1992年10月5日 (05. 10. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒755 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 Yamaguchi, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 木村富美夫 (KIMURA, Tomio) [JP/JP] 黒木良明 (KUROKI, Yoshiaki) [JP/JP] 藤原 寛 (FUJIWARA, Hiroshi) [JP/JP] 安平次重治 (ANPEIJI, Shigeharu) [JP/JP] 〒755 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi, (JP) (74) 代理人 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime) 〒107 東京都港区赤坂2丁目10番8号 第一信和ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) . 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title : PYRIMIDINE COMPOUND**(54) 発明の名称** ビリミジン化合物**(57) Abstract**

A pyrimidine derivative represented by general formula (II) or (III) and a salt thereof, both having selective acetylcholine esterase inhibitor and type A monoamine oxidase inhibitor effects, thus being useful as antidepressant and senile dementia remedy. In said formulae, R¹ and R² represent each H, halogen, amino, nitro, (un)substituted alkyl, alkoxy or alkoxy carbonyl, provided that R¹ and R² may be combined together to represent (un)substituted alkylene; R³ represents aralkyl or heteroaryl-alkyl; R⁴ represents H or acyl; R⁵ represents H, OH or alkoxy; R⁶ represents H, halogen, alkyl or alkoxy; X represents -CH=, -CH=CH-(CH₂)_p-, -CH₂- or -CH₂CH₂-(CH₂)_p-; Y represents =CH-(CH₂)_p-, -CH₂-(CH₂)_p-, single bond or double bond; p represents 0 or 1; and symbol represents either single or double bond.

(57) 要約

一般式 (II) 又は (III)



(式中、 R^1 及び R^2 は H、ハロゲン、アミノ、ニトロ、非置換又は置換アルキル、アルコキシ又はアルコシカルボニルを表すか、 R^1 と R^2 が一緒になって非置換又は置換アルキレンを表し； R^3 はアラルキル又は複素芳香環式-アルキルを表し、 R^4 は H 又はアシルを表し、 R^5 は H、OH 又はアルコキシを表し、 R^6 は H、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表し、X は $-CH=$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-(CH_2)_p-$ を表し、Y は $=CH-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_p-$ 、単結合又は二重結合を表し、p は 0 又は 1 を表し、 $\cdots$ は単結合又は二重結合を表す) で示される
ピリミジン誘導体及びその塩は、選択的なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的な A 型モノアミンオキシダーゼ阻害作用を有し、抗うつ薬及び老人性痴呆症治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパamフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド		

明 細 書

ピリミジン化合物

技術分野

本発明は、優れた選択的なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的なA型モノアミンオキシダーゼ阻害作用を併せ有し、抗うつ薬及び老人性痴呆症治療薬として有用なピリミジン誘導体及びその塩に関する。

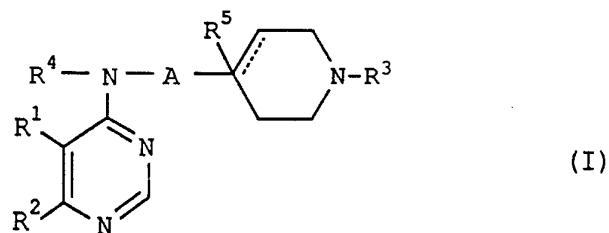
背景技術

老人性痴呆症では、脳内のアセチルコリンが欠乏することから、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が研究され、例えば特開昭64-79151号では1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン等が、特開平3-173867号(US 5177087)では1-ベンジル-4-[2-(4-ピロリジノベンゾイル)エチル]ピペリジン等が抗痴呆薬として開示されている。しかし、老人性痴呆症は通常抑うつ、意欲低下等の症状を伴うため、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のみによっては老人性痴呆症の諸症状を十分に改善することはできない。一方抑うつにはモノアミン(ノルアドレナリン、セロトニン)が関与しており、A型モノアミンオキシダーゼ阻害作用を有する抗うつ薬として、例えば特開昭57-203072号(US 4450162)に開示された4-(4-シアノアニリノ)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジンが知られている。

本発明者は、選択的なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的なA型モノアミンオキシダーゼ阻害作用を併せ有することによって、老人性痴呆症治療薬としてより改善された治療効果を有する医薬を開発するため、長年に亘り研究し、特定の構造を有するピリミジン誘導体が両酵素に選択的な阻害作用を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

本発明は、一般式(I)

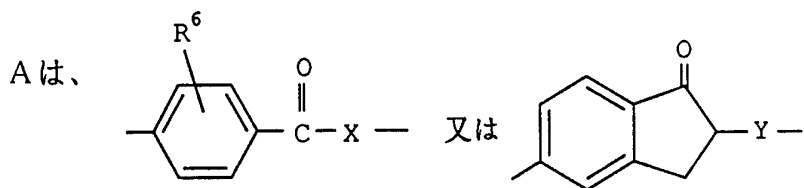


〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 が一緒になってアルキレン基を表し、該アルキル基及びアルキレン基にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ又はアシルオキシが置換されていてもよい。

R^3 は、アラルキル基又は複素芳香環式-アルキル基を表し、該アラルキル基のアリール部分及び複素芳香環式-アルキル基の複素芳香環部分にはハロゲン、アミノ、アルカノイルアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロゲノ低級アルキル又はハロゲノ低級アルコキシが置換されていてもよい。

R^4 は水素原子又はアシル基を表す。

R^5 は水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表す。

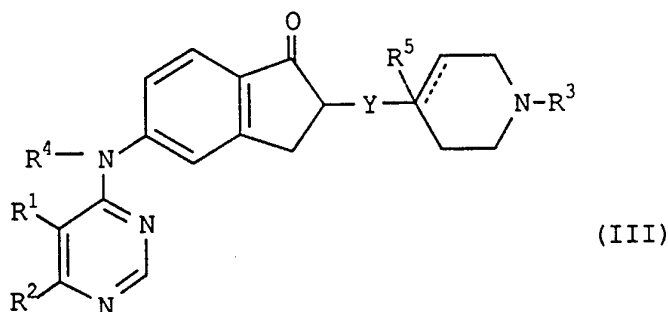
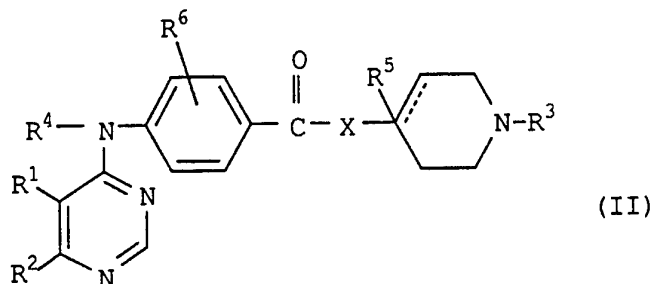


を表し、ここに R^6 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、 X は $-CH=$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-(CH_2)_p-$ を表し、 Y は $=CH-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_p-$ 、単結合又は二重結合を表し、 p は 0 又は 1 を表す。

また、 $-----$ は単結合又は二重結合を表し、 $=====$ が二重結合を表すかあるいは X が $-CH=$ 又は Y が二重結合を表すとき、 R^5 は存在しない]

で示されるピリミジン誘導体及びその塩である。

上記式 (I) は、大別して次の式 (II) 及び式 (III) の化合物を包含する。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 及び $\cdots$ は前記と同意義である)

R^1 及び R^2 のハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ；アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルのような C_{1-10} の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられ；低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシのような C_{1-4} の直鎖状又は分枝鎖状の低級アルコキシ基が挙げられ；低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルのような C_{2-5} のアルコキシカルボニル基が挙げられ； R^1 と R^2 が一緒になって形成するアルキレン基としては、トリメチレン、1-、2-もしくは3-メチルトリメチレン、

1, 2-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1, 3-ジメチルトリメチレン、テトラメチレン、1-もしくは2-メチルトetraメチレン、1, 2-ジメチルトetraメチレンのようなC₃₋₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

上記アルキル基及びアルキレン基は置換基を有していてもよく、該置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；ヒドロキシ基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシのようなC₁₋₄の直鎖状又は分枝鎖状の低級アルコキシ基；アリルオキシ、2-ブテニルオキシのようなC₃₋₄の低級アルケニルオキシ基；フェノキシ、ナフトキシのようなアリールオキシ基；ベンジルオキシ、フェネチルオキシのようなアラルキルオキシ基；ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシのようなC₁₋₁₀の脂肪族アシルオキシ基；フェニルアセトキシ、シンナモイルオキシのような芳香脂肪族アシルオキシ基；ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシのような芳香族アシルオキシ基が挙げられる。

R¹ 及び R² の好ましい基は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、C₁₋₇の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基及びトリメチレン基、テトラメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基であり、置換基を有する基としては、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、メトキシメチル基、フェノキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、アセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、1-もしくは2-ヒドロキシエチル基、1-もしくは2-フルオロエチル基、1-もしくは3-ヒドロシトリメチレン基、1-もしくは3-フルオロトリメチレン基、1-もしくは3-クロロトリメチレン基、1-もしくは3-ブロモトリメチレン基、1-もしくは3-メトシトリメチレン基、1-もしくは3-フェノシトリメチレン基、1-もしくは3-アセトシトリメチレン基、1, 3-ジヒドロシトリメチレン基及び1, 3-ジフルオロトリメチレン基である。特に R¹

及び R^2 の好ましい基は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、トリメチレン基、テトラメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基であり、置換基を有する基としては、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、1-もしくは3-ヒドロキシトリメチレン基、1-もしくは3-フルオロトリメチレン基、1-もしくは3-メトキシトリメチレン基、1-もしくは3-アセトキシトリメチレン基及び1, 3-ジフルオロトリメチレン基である。特に R^1 及び R^2 は、一緒になってトリメチレン基もしくはテトラメチレン基を形成しているか、あるいは一方が C_{1-4} のアルキル基であり、他方が水素原子、塩素原子又は C_{1-4} アルキル基であるものが好ましく、最も好ましくは、 R^1 と R^2 が一緒になってトリメチレン基を形成しているか、あるいは R^1 が C_{1-4} アルキル基であって、 R^2 が水素原子又は C_{1-4} アルキル基であるものである。

R^3 のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、sec-フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ジフェニルメチルのようなアリール C_{1-4} アルキル基が挙げられ；複素芳香環式-アルキル基としては、チエニルメチル、チエニルエチル、チエニルプロピル、チエニルブチル、フリルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、チアゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、2-ベンゾチアゾリルメチル、2-ベンゾオキサゾリルメチル、2-ベンゾイミダゾリルメチルのような複素芳香環式- C_{1-4} アルキル基が挙げられる。上記アラルキル基のアリール部分及び複素芳香環式-アルキル基の複素芳香環部分には置換基を有していてもよく、該置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルのような C_{1-4} の直鎖状又は分枝鎖状の低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシのような C_{1-4} の直鎖状又は分枝鎖状の低級アルコキシ基；ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメトキシのようなアラルキルオキシ基；メチレンジオキシ、エチレンジオキシのようなアルキレンジオキシ基；アミノ基；ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリル

アミノのようなC₁₋₄ アルカノイルアミノ基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ基；フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチルのようなC₁₋₄ のハロゲン低級アルキル基；フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシのようなC₁₋₄ のハロゲン低級アルコキシ基が挙げられる。

R³ の好ましい基は、ベンジル基、sec-フェネチル基、フルオロベンジル基、メトキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、ヒドロキシベンジル基、クロロベンジル基、メチルベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、アミノベンジル基、アセチルアミノベンジル基、ニトロベンジル基、シアノベンジル基、ジフェニルメチル基、ジ(4-フルオロフェニル)メチル基、チエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基、メチルピリジルメチル基及びピリミジニルメチル基である。R³ の特に好ましい基は、ベンジル基、sec-フェネチル基、2-, 3-もしくは4-フルオロベンジル基、2-, 3-もしくは4-クロロベンジル基、2-, 3-もしくは4-メトキシベンジル基、2-, 3-もしくは4-シアノベンジル基、2-, 3-もしくは4-ニトロベンジル基、2-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、2-ピリジルメチル基及び6-メチル-2-ピリジルメチル基である。

R⁴ のアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイルのようなC₁₋₁₀の脂肪族アシル基；フェニルアセチル、シンナモイルのような芳香脂肪族アシル基；ベンゾイル、ナフトイルのような芳香族アシル基が挙げられる。

R⁴ の好ましい基は水素原子、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基及びピバロイル基であり、特に水素原子及びアセチル基が好ましい。

R⁵ の低級アルコキシ基としては、R¹ 及びR² について前記したと同じ低級

アルコキシ基が挙げられる。

R^5 の好ましい基は水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基及びエトキシ基であり、特に水素原子が好ましい。

R^6 のハロゲン原子及び低級アルコキシ基としては、 R^1 及び R^2 について前記したと同じハロゲン原子及び低級アルコキシ基が挙げられ；低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルのような C_{1-4} の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

R^6 の好ましい基は水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基であり、特に水素原子、フッ素原子、塩素原子及びメトキシ基が好ましい。

式 (II) における X は、特に $-CH=$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 及び $-CH=CH-$ が好ましい。式 (III) における Y は、特に $-CH_2-$ 及び $=CH-$ が好ましい。式 (II) の化合物は本発明の目的のために好ましい。

..... は単結合であるものが好ましい。

式 (I)、式 (II) 及び式 (III) の化合物は、必要に応じて塩にすることができ、薬理上許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩；クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。また式 (I)、式 (II) 及び式 (III) の化合物又はその塩は、水和物としても存在することができる。

式 (II) の化合物を第1表（化合物II）に、式 (III) の化合物を第2表（化合物III）にそれぞれ例示する。

第1表 (化合物II)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-CH ₂ -		ベンジル
2	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
3	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
4	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
5	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
6	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
7	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-フルオロベンジル
8	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
9	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
10	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
11	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
12	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
13	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	3-フルオロベンジル
14	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
15	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
16	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
17	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
18	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-CH ₂ -		2-フルオロベンジル
20	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
21	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
22	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
23	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
24	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
25	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-メトキシベンジル
26	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
27	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
28	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
29	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
30	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
31	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	3-メトキシベンジル
32	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
33	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
34	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
35	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
36	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
37	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	2-メトキシベンジル

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -		2-メトキシベンジル
39	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
40	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
41	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
42	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
43	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-ヒドロキシベンジル
44	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
45	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
46	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
47	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
48	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
49	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-クロロベンジル
50	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
51	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
52	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
53	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
54	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
55	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	3-クロロベンジル
56	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
57	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -		3-クロロベンジル
58	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
59	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
60	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
61	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	2-クロロベンジル
62	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
63	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
64	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
65	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
66	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
67	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-メチルベンジル
68	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
69	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
70	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
71	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
72	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
73	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-ニトロベンジル
74	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
75	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
76	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-CH=		4-ニトロベンジル
77	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
78	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
79	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	4-トリフルオロメチルベンジル
80	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
81	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
82	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -		〃
83	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-	〃	〃
84	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
85	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	sec-フェネチル
86	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
87	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
88	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
89	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
90	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
91	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	ジフェニルメチル
92	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
93	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
94	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
95	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-CH=CH-		ジフェニルメチル
96	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
97	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	ジ(4-フルオロフェニル)メチル
98	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
99	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
100	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
101	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
102	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
103	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	2-チエニルメチル
104	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
105	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
106	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃
107	〃	〃	〃	〃	-CH=CH-		〃
108	〃	〃	〃	〃	-CH=CHCH ₂ -	〃	〃
109	〃	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	2-ピリジルメチル
110	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
111	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₃ -	〃	〃
112	〃	〃	〃	〃	-CH=		〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X		R ³
113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	-CH=CH-		2-ピリジルメチル
114	//	//	//	//	-CH=CHCH ₂ -	//	//
115	//	//	//	//	-CH ₂ -	//	4-ピリジルメチル
116	//	//	//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
117	//	//	//	//	-(CH ₂) ₃ -	//	//
118	//	//	//	//	-CH=		//
119	//	//	//	//	-CH=CH-		//
120	//	//	//	//	-CH=CHCH ₂ -	//	//
121	//	//	//	//	-CH ₂ -	//	2-ピリミジニルメチル
122	//	//	//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
123	//	//	//	//	-(CH ₂) ₃ -	//	//
124	//	//	//	//	-CH=		//
125	//	//	//	//	-CH=CH-		//
126	//	//	//	//	-CH=CHCH ₂ -	//	//
127	//	//	//	//	-CH ₂ -	//	4-ピリミジニルメチル
128	//	//	//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
129	//	//	//	//	-(CH ₂) ₃ -	//	//
130	//	//	//	//	-CH=		//
131	//	//	//	//	-CH=CH-		//

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
132	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH=CHCH ₂ -		4-ピリミジニルメチル
133	〃	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	4-ジフルオロメトキシ ベンジル
134	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3-ジフルオロメトキシ ベンジル
135	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2-ジフルオロメトキシ ベンジル
136	H	H	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	ベンジル
137	〃	CH ₃	〃	〃	〃	〃	〃
138	〃	C ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃	〃
139	〃	C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃
140	〃	i-C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃
141	〃	C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃
142	〃	sec-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃
143	〃	C ₆ H ₁₃	〃	〃	〃	〃	〃
144	〃	C ₈ H ₁₇	〃	〃	〃	〃	〃
145	〃	C ₁₀ H ₂₁	〃	〃	〃	〃	〃
146	〃	Cl	〃	〃	〃	〃	〃
147	〃	Br	〃	〃	〃	〃	〃
148	〃	OCH ₃	〃	〃	〃	〃	〃
149	〃	OC ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃	〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
150	CH ₃	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -		ベンジル
151	C ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃	〃	〃
152	C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃	〃
153	i-C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃	〃
154	C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
155	sec-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
156	i-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
157	C ₅ H ₁₁	〃	〃	〃	〃	〃	〃
158	C ₇ H ₁₅	〃	〃	〃	〃	〃	〃
159	C ₉ H ₁₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
160	Cl	〃	〃	〃	〃	〃	〃
161	Br	〃	〃	〃	〃	〃	〃
162	Cl	〃	〃	〃	-CH=CH-	〃	〃
163	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
164	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃	〃
165	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃	〃
166	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
167	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
168	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-	〃	〃	〃	〃	〃	〃

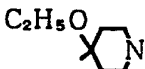
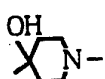
第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
169	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₂ H ₅)-		H	H	-(CH ₂) ₂ -		ベンジル
170	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₃ H ₇)-		//	//	//	//	//
171	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH=CH ₂)-		//	//	//	//	//
172	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ -C ₆ H ₅)-		//	//	//	//	//
173	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-		//	//	-CH=CH-	//	//
174	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOH)-		//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
175	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		//	//	-CH=CH-	//	//
176	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-		//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
177	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₂ H ₅)-		//	//	//	//	//
178	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₃ H ₇)-		//	//	//	//	//
179	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₅ H ₁₁)-		//	//	//	//	//
180	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₉ H ₁₉)-		//	//	//	//	//
181	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₂ -C ₆ H ₅)-		//	//	//	//	//
182	-CH ₂ CH ₂ CH(OCO-C ₆ H ₅)-		//	//	//	//	//
183	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		//	//	//	//	//
184	-CH ₂ CH ₂ CH(Cl)-		//	//	//	//	//
185	-CH ₂ CH ₂ CH(Br)-		//	//	//	//	//
186	-CH ₂ CH ₂ C(F) ₂ -		//	//	//	//	//
187	-CH(Br)CH ₂ CH(Br)-		//	//	//	//	//

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
188	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		H	H	-CH=CH-		ベンジル
189	CH ₃	H	//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
190	//	Cl	//	//	//	//	//
191	//	Br	//	//	//	//	//
192	//	CH ₂ OH	//	//	//	//	//
193	//	CH ₂ OCH ₃	//	//	//	//	//
194	//	CH ₂ OCOCH ₃	//	//	//	//	//
195	//	CH ₂ F	//	//	//	//	//
196	//	CH ₂ Cl	//	//	//	//	//
197	C ₂ H ₅	H	//	//	//	//	2-ピリミジニル メチル
198	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		//	//	//	//	ベンジル
199	CH ₃	CH ₃	//	//	-CH=CH-	//	//
200	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	//	//	//	//	//
201	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		//	//	//	//	//
202	CH ₃	H	//	//	//	//	//
203	C ₂ H ₅	//	//	//	//	//	//
204	C ₃ H ₇	//	//	//	//	//	//
205	C ₂ H ₅	//	//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
206	C ₃ H ₇	//	//	//	//	//	//

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X		R ³
207	-CH ₂ CH ₂ CH(O-C ₆ H ₅)-		H	H	-(CH ₂) ₂ -		ベンジル
208	-CH ₂ CH ₂ CH(O-1-C ₁₀ H ₇)-		//	//	//	//	//
209	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		//	//	-CH=CH-	//	3-ピリジルメチル
210	//		//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
211	//		//	//	-CH=CH-	//	2-メチルベンジル
212	//		//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
213	//		//	//	-CH=CH-	//	3-メチルベンジル
214	//		//	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
215	//		//	//	-CH ₂ -		ベンジル
216	//		//	//	//		//
217	//		//	//	//		//
218	//		//	//	-(CH ₂) ₂ -		4-シアノベンジル
219	CH ₃	H	//	//	-CH ₂ -	//	2-ピリジルメチル
220	//	//	//	//	//	//	ベンジル
221	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-COCH ₃	//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
222	-COOC ₂ H ₅	H	H	//	//	//	//
223	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	//	//	//	//	//
224	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		//	//	//	//	1-ナフチルメチル
225	//		//	//	//	//	3-シアノベンジル

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
226	CH ₃	H	H	2-F	-CH ₂ -		ベンジル
227	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
228	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
229	Cl	〃	〃	H	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
230	Br	〃	〃	〃	〃	〃	〃
231	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃	3, 4-メチレンジ オキシベンジル
232	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3-トリフルオロメ チルベンジル
233	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2, 3-ジメトキシ ベンジル
234	CH ₃	CH ₃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	ベンジル
235	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	3, 4-エチレンジ オキシベンジル
236	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	ベンジル
237	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
238	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	6-メチル-2-ピ リジルメチル
239	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3-ベンジルオキシ ベンジル
240	NO ₂	OCH ₃	〃	〃	〃	〃	ベンジル
241	NH ₂	Cl	〃	〃	〃	〃	〃

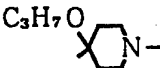
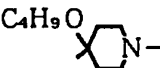
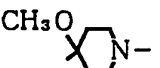
第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
242	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-(CH ₂) ₂ -		2-ニトロベンジル
243	〃		〃	〃	〃	〃	3-ニトロベンジル
244	〃		〃	〃	〃	〃	3-アミノベンジル
245	〃		〃	2-OCH ₃	-CH ₂ -	〃	ベンジル
246	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		〃	〃	〃	〃	〃
247	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		〃	2-Cl	〃	〃	〃
248	CH ₃	H	〃	H	-(CH ₂) ₂ -	〃	2-ピリジルメチル
249	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		〃	〃	〃	〃	2-アセチルアミノ ベンジル
250	CH ₃	H	〃	2-CH ₃	-CH ₂ -	〃	ベンジル
251	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
252	C ₂ H ₅	〃	〃	H	〃	〃	〃
253	C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃	〃
254	i-C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃	〃
255	C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
256	sec-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
257	i-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃	〃
258	CH ₃	〃	〃	〃	〃	〃	2-チエニルメチル
259	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3-チエニルメチル
260	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2-フリルメチル

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
261	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -		3-フリルメチル
262	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3-ピリジルメチル
263	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-ピリジルメチル
264	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2-ピリミジニルメチル
265	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-ピリミジニルメチル
266	〃	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	ベンジル
267	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		〃	H	〃	〃	3-チエニルメチル
268	〃		〃	〃	〃	〃	3-ピリジルメチル
269	〃		〃	〃	〃	〃	2-フリルメチル
270	〃		〃	〃	〃	〃	3-フリルメチル
271	〃		〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	4-アミノベンジル
272	〃		〃	〃	〃	〃	2-アミノベンジル
273	〃		〃	〃	〃	〃	4-アセチルアミノベンジル
274	〃		〃	〃	〃	〃	3-アセチルアミノベンジル
275	CH ₃	H	-COH	〃	-CH ₂ -	〃	ベンジル
276	〃	〃	-COC ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃
277	〃	〃	-COC ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
278	CH ₃	H	-COC ₄ H ₉	H	-CH ₂ -		ベンジル
279	〃	〃	-COC ₆ H ₁₃	〃	〃	〃	〃
280	〃	〃	-COC ₈ H ₁₇	〃	〃	〃	〃
281	〃	〃	-COC ₁₀ H ₂₁	〃	〃	〃	〃
282	〃	〃	H	〃	〃		〃
283	〃	〃	〃	〃	〃		〃
284	〃	〃	〃	〃	〃		〃
285	〃	〃	〃	3-Br	〃		〃
286	〃	〃	〃	3-C ₂ H ₅	〃	〃	〃
287	〃	〃	〃	3-C ₃ H ₇	〃	〃	〃
288	〃	〃	〃	3-OC ₂ H ₅	〃	〃	〃
289	〃	〃	〃	3-OC ₃ H ₇	〃	〃	〃
290	〃	〃	〃	3-OC ₄ H ₉	〃	〃	〃
291	〃	〃	〃	H	〃	〃	4-エトキシベンジル
292	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-ブトキシベンジル
293	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-セブチルベンジル
294	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-ジフルオロメチルベンジル

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
295	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -		4-(2-フルオロ エトキシ) ベンジル
296	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4-ブチリルアミノ ベンジル
297	H	OC ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	ベンジル
298	〃	OC ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃
299	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-		〃	〃	〃	〃	〃
300	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅)-		〃	〃	〃	〃	〃
301	CH ₃	H	〃	〃	〃	〃	フェネチル
302	〃	〃	〃	〃	〃	〃	ジフェニルメチル
303	C ₂ H ₅	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	ベンジル
304	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
305	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
306	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
307	〃	〃	〃	H	〃	〃	2-チエニルメチル
308	C ₃ H ₇	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	ベンジル
309	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
310	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
311	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
312	〃	〃	〃	H	〃	〃	2-チエニルメチル

第1表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
313	i-C ₃ H ₇	H	H	3-OCH ₃	-CH ₂ -		ベンジル
314	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
315	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
316	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
317	CH ₃	〃	〃	H	〃	〃	3-フェニルプロピ ル
318	〃	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	2-チエニルメチル
319	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
320	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
321	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
322	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	〃
323	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
324	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
325	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃
326	C ₂ H ₅	〃	〃	H	〃	〃	3-チエニルメチル
327	CH ₃	〃	〃	3-OCH ₃	〃	〃	〃
328	〃	〃	〃	3-F	〃	〃	〃
329	〃	〃	〃	3-Cl	〃	〃	〃
330	〃	〃	〃	3-CH ₃	〃	〃	〃

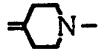
第2表 (化合物III)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		ベンジル
2	〃		〃	単結合		〃
3	〃		〃	=CH-	〃	〃
4	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
5	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
6	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
7	〃		〃	二重結合		4-フルオロベンジル
8	〃		〃	単結合		〃
9	〃		〃	=CH-	〃	〃
10	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
11	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
12	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
13	〃		〃	二重結合		3-フルオロベンジル
14	〃		〃	単結合		〃
15	〃		〃	=CH-	〃	〃
16	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
17	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
18	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		2-フルオロベンジル
20	〃		〃	単結合		〃
21	〃		〃	=CH-	〃	〃
22	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
23	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
24	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
25	〃		〃	二重結合		4-メトキシベンジル
26	〃		〃	単結合		〃
27	〃		〃	=CH ₂ -	〃	〃
28	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
29	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
30	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
31	〃		〃	二重結合		3-メトキシベンジル
32	〃		〃	単結合		〃
33	〃		〃	=CH-	〃	〃
34	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
35	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
36	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
37	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		4-ヒドロキシベンジル
38	//		//	単結合		//
39	//		//	=CH-	//	//
40	//		//	-CH ₂ -	//	//
41	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
42	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
43	//		//	二重結合		4-クロロベンジル
44	//		//	単結合		//
45	//		//	=CH-	//	//
46	//		//	-CH ₂ -	//	//
47	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
48	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
49	//		//	二重結合		3-クロロベンジル
50	//		//	単結合		//
51	//		//	=CH-	//	//
52	//		//	-CH ₂ -	//	//
53	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
54	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
55	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		2-クロロベンジル
56	〃	〃	〃	単結合		〃
57	〃	〃	〃	=CH-	〃	〃
58	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	〃
59	〃	〃	〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
60	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
61	〃	〃	〃	二重結合		4-メチルベンジル
62	〃	〃	〃	単結合		〃
63	〃	〃	〃	=CH-	〃	〃
64	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	〃
65	〃	〃	〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
66	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
67	〃	〃	〃	二重結合		4-ニトロベンジル
68	〃	〃	〃	単結合		〃
69	〃	〃	〃	=CH-	〃	〃
70	〃	〃	〃	-CH ₂ -	〃	〃
71	〃	〃	〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
72	〃	〃	〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
73	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		4-トリフルオロメチル ベンジル
74	//		//	単結合		//
75	//		//	=CH-	//	//
76	//		//	-CH ₂ -	//	//
77	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
78	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
79	//		//	二重結合		sec-フェネチル
80	//		//	単結合		//
81	//		//	=CH-	//	//
82	//		//	-CH ₂ -	//	//
83	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
84	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//
85	//		//	二重結合		ジフェニルメチル
86	//		//	単結合		//
87	//		//	=CH-	//	//
88	//		//	-CH ₂ -	//	//
89	//		//	=CHCH ₂ -	//	//
90	//		//	-(CH ₂) ₂ -	//	//

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
91	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		ジ(4-フルオロフェニル)メチル
92	〃		〃	単結合		〃
93	〃		〃	=CH-	〃	〃
94	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
95	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
96	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
97	〃		〃	二重結合		2-チエニルメチル
98	〃		〃	単結合		〃
99	〃		〃	=CH-	〃	〃
100	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
101	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
102	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
103	〃		〃	二重結合		2-ピリジルメチル
104	〃		〃	単結合		〃
105	〃		〃	=CH-	〃	〃
106	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
107	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
108	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
109	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	二重結合		4-ピリジルメチル
110	〃		〃	単結合		〃
111	〃		〃	=CH-	〃	〃
112	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
113	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
114	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
115	〃		〃	二重結合		2-ピリミジニルメチル
116	〃		〃	単結合		〃
117	〃		〃	=CH-	〃	〃
118	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
119	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
120	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃
121	〃		〃	二重結合		4-ピリミジニルメチル
122	〃		〃	単結合		〃
123	〃		〃	=CH-	〃	〃
124	〃		〃	-CH ₂ -	〃	〃
125	〃		〃	=CHCH ₂ -	〃	〃
126	〃		〃	-(CH ₂) ₂ -	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
127	H	H	H	-CH ₂ -		ベンジル
128	〃	CH ₃	〃	〃	〃	〃
129	〃	C ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃
130	〃	C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃
131	〃	i-C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃
132	〃	C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃
133	〃	sec-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃
134	〃	C ₆ H ₁₃	〃	〃	〃	〃
135	〃	C ₈ H ₁₇	〃	〃	〃	〃
136	〃	C ₁₀ H ₂₁	〃	〃	〃	〃
137	〃	Cl	〃	〃	〃	〃
138	〃	Br	〃	〃	〃	〃
139	〃	OCH ₃	〃	〃	〃	〃
140	〃	OC ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃
141	CH ₃	CH ₃	〃	〃	〃	〃
142	C ₂ H ₅	〃	〃	〃	〃	〃
143	C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃
144	i-C ₃ H ₇	〃	〃	〃	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
145	C ₄ H ₉	CH ₃	H	-CH ₂ -		ベンジル
146	sec-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃
147	i-C ₄ H ₉	〃	〃	〃	〃	〃
148	C ₅ H ₁₁	〃	〃	〃	〃	〃
149	C ₇ H ₁₅	〃	〃	〃	〃	〃
150	C ₉ H ₁₉	〃	〃	〃	〃	〃
151	Cl	CH ₃	〃	〃	〃	〃
152	Br	〃	〃	〃	〃	〃
153	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃
154	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃
155	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	〃	〃	〃	〃	〃
156	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	〃	〃	〃	〃	〃
157	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-	〃	〃	〃	〃	〃
158	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-	〃	〃	〃	〃	〃
159	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₂ H ₅)-	〃	〃	〃	〃	〃
160	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₃ H ₇)-	〃	〃	〃	〃	〃
161	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH=CH ₂)-	〃	〃	〃	〃	〃
162	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ -C ₆ H ₅)-	〃	〃	〃	〃	〃
163	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOH)-	〃	〃	〃	〃	〃

第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
164	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-		H	-CH ₂ -		ベンジル
165	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₂ H ₅)-		〃	〃	〃	〃
166	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₃ H ₇)-		〃	〃	〃	〃
167	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₅ H ₁₁)-		〃	〃	〃	〃
168	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₉ H ₁₉)-		〃	〃	〃	〃
169	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₂ -C ₆ H ₅)-		〃	〃	〃	〃
170	-CH ₂ CH ₂ CH(OCO-C ₆ H ₅)-		〃	〃	〃	〃
171	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		〃	〃	〃	〃
172	-CH ₂ CH ₂ CH(Cl)-		〃	〃	〃	〃
173	-CH ₂ CH ₂ CH(Br)-		〃	〃	〃	〃
174	-CH ₂ CH ₂ C(F) ₂ -		〃	〃	〃	〃
175	-CH(Br)CH ₂ CH(Br)-		〃	〃	〃	〃
176	CH ₃	Cl	〃	〃	〃	〃
177	〃	Br	〃	〃	〃	〃
178	〃	CH ₂ OH	〃	〃	〃	〃
179	〃	CH ₂ OCH ₃	〃	〃	〃	〃
180	〃	CH ₂ OCOCH ₃	〃	〃	〃	〃
181	〃	CH ₂ F	〃	〃	〃	〃
182	〃	CH ₂ Cl	〃	〃	〃	〃

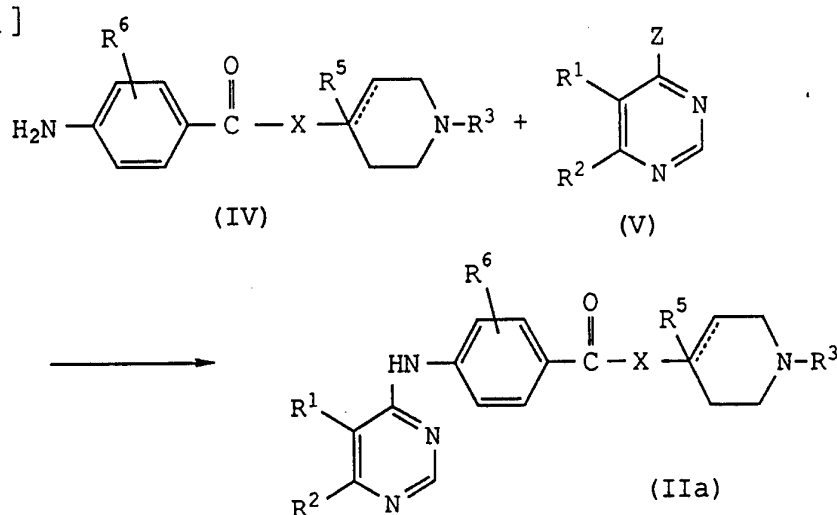
第2表 (つづき)

No.	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
183	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	-CH ₂ -		2-ピリミジニルメチル
184	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		//	//	//	ベンジル
185	-CH ₂ CH ₂ CH(O-C ₆ H ₅)-		//	//	//	//

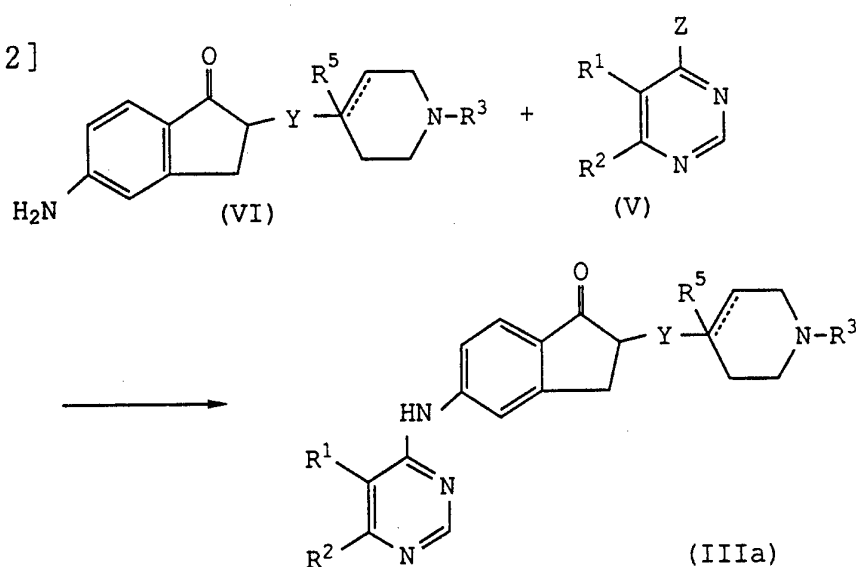
式 (II) において R^4 が水素原子である化合物 (IIa~e) は以下に示す
 [製法 1-1]、[製法 2-1]、[製法 3-1] 又は [製法 4-1] の方法により、また式 (III) において R^4 が水素原子である化合物 (III a~e) は [製法 1-2]、[製法 2-2]、[製法 3-2] 又は [製法 4-2] の方法により製造される。

一方、式 (II) において R^4 がアシル基である化合物 (II f) は [製法 5-1] の方法により、また式 (III) において R^4 がアシル基である化合物 (III f) は [製法 5-2] の方法により製造される。

[製法 1-1]



[製法 1-2]



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、X、Y及び.....は前述と同じであり、Zはハロゲン原子を表す)

〔製法 1-1〕又は〔製法 1-2〕において、化合物 (IV) 又は (VI) と 1、乃至 5 倍モル量、好ましくは 1 乃至 2 倍モル量の化合物 (V) とを、溶媒中で、酸の存在下又は不存在下に反応させることにより、化合物 (IIa) または (III a) が製造される。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類が挙げられる。好ましくは前記アルコール類、ハロゲン化炭化水素類及び非プロトン性極性溶媒である。

使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのブレンステッド酸；塩化第一スズ、塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸が挙げられ、好ましくは塩酸、塩化第一スズ、塩化第二スズ、塩化亜鉛である。その使用量は、通常化合物 (V) に対して 0.01 乃至 10 倍モル量、好ましくは 0.1 乃至 5 倍モル量である。

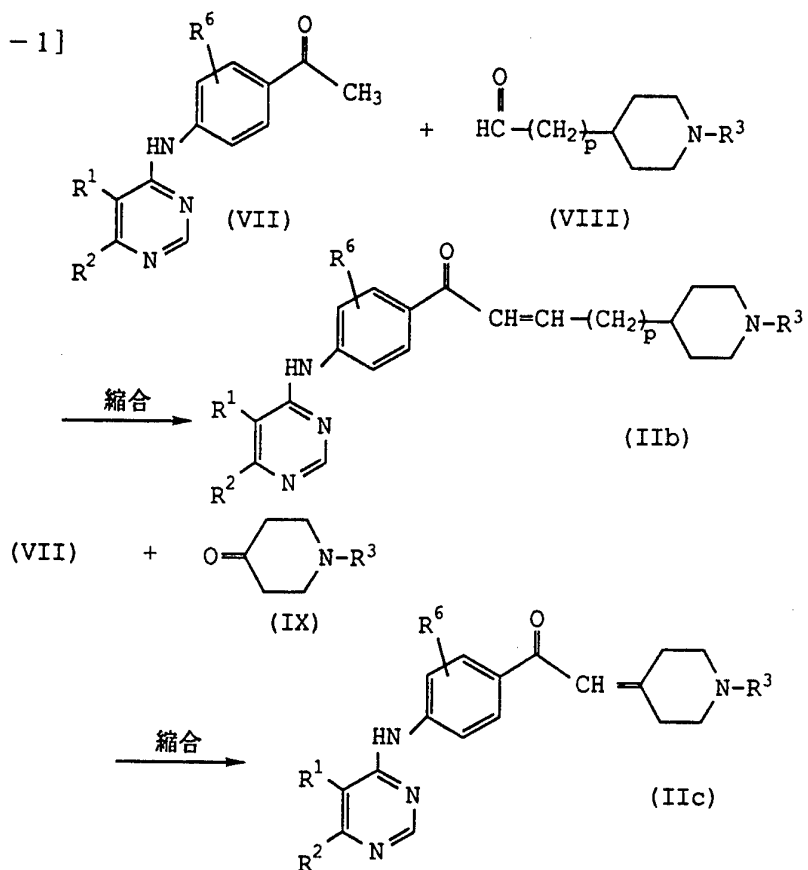
反応温度は、0 乃至 200℃、好ましくは 0 乃至 150℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常 5 分乃至 24 時間、好ましくは 10 分乃至 12 時間で行われる。

なお、化合物 (IV) は、通常フリー体として用いられるが、上記のブレンステッド酸との塩やルイス酸とのコンプレックスを用いてもよい。その場合、新たに反応系に上記ブレンステッド酸やルイス酸を加えなくとも反応は円滑に進行する。

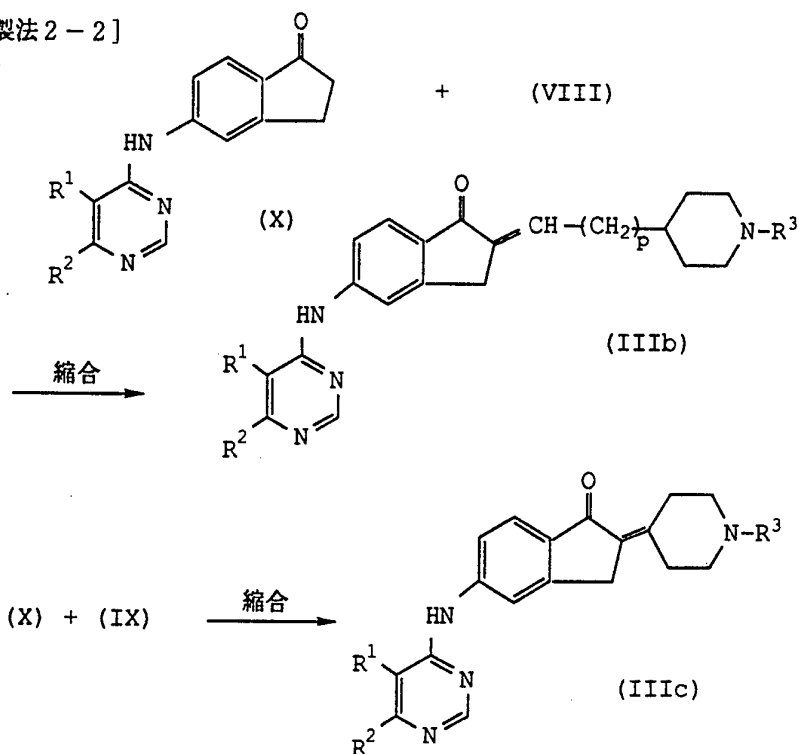
また、R⁵ がヒドロキシ基である化合物 (IV) 又は (VI) を、上記アルコール中で酸の存在下で反応させた場合には、生成物である (IIa) 又は (III a) として、R⁵ がヒドロキシ基である化合物の他にヒドロキシ基が溶媒のアルコールと置換してできる R⁵ がアルコキシ基である化合物（例えばエタノール中の反応で

は、 R^5 がエトキシ基である化合物) と脱水生成物である二重結合を有する化合物とを得ることができる。

[製法 2-1]



[製法 2-2]



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び p は前述と同じ)

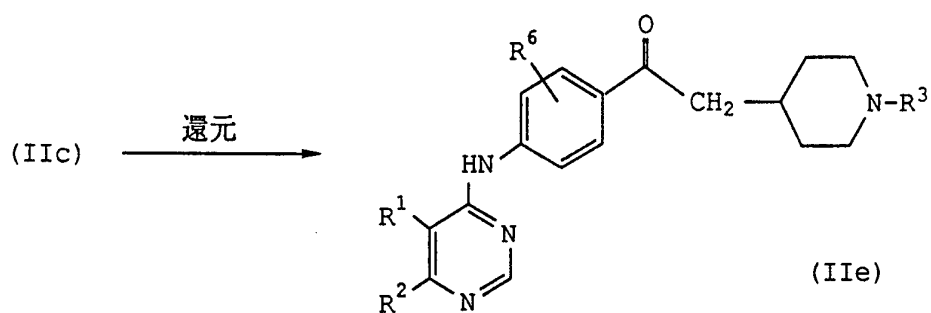
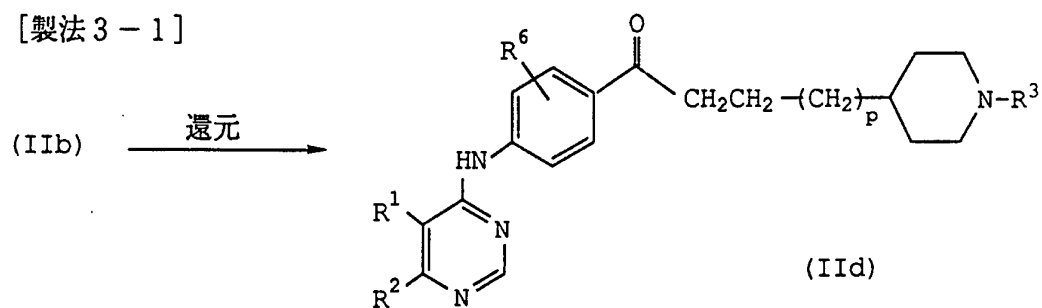
〔製法 2-1〕又は〔製法 2-2〕において、化合物 (VII) 又は (X) と 1 乃至 5 倍モル量、好ましくは 1 乃至 2 倍モル量の化合物 (VIII) 又は (IX) とを、溶媒中で塩基の存在下に縮合反応させることにより化合物 (IIb)、(IIc)、(III b) 又は (III c) が製造される。

使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミドなどの非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルなどのニトリル類；酢酸エチルなどのエステル類が挙げられる。好ましくは前記アルコール類、エーテル類、ニトリル類である。

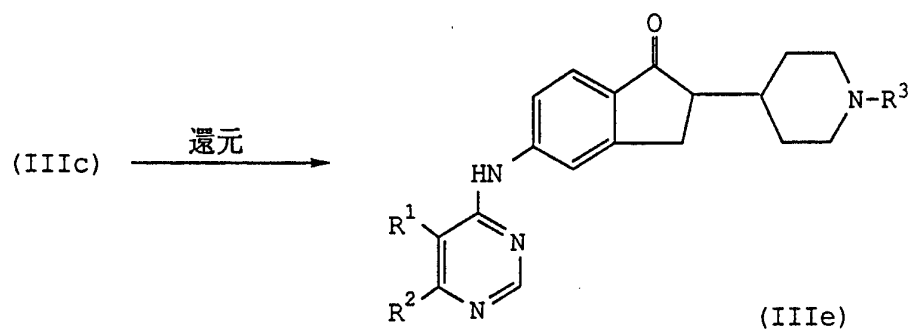
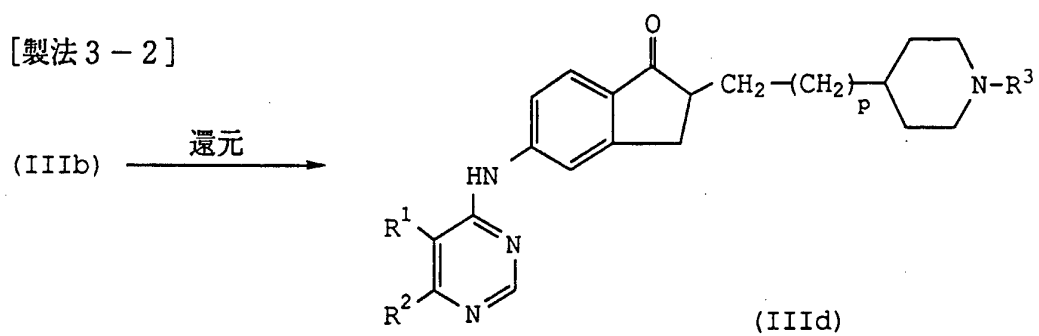
使用される塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム α -ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類；ブチルリチウム、 α -ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類；水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジンなどのアミン類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。好ましくは前記アルカリ金属アルコキシド類、アルキルリチウム類、アルカリ金属水素化物、アミン類である。その使用量は、通常化合物 (VII) 又は (X) に対して 1 乃至 10 倍モル量、好ましくは 1 乃至 5 倍モル量である。

反応温度は、 -70 乃至 150°C 、好ましくは -50 乃至 100°C の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常 15 分乃至 100 時間、好ましくは 30 分乃至 72 時間かけて行われる。

[製法 3 - 1]



[製法 3 - 2]



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び p は前述と同じ)

〔製法 3-1〕又は〔製法 3-2〕において、化合物 (IIb)、(IIc)、(III b) 又は (III c) を、溶媒中で触媒の存在下、水素ガスによって接触還元するか又は、還元剤によって還元して化合物 (II d)、(II e)、(III d) 又は (III e) が製造される。

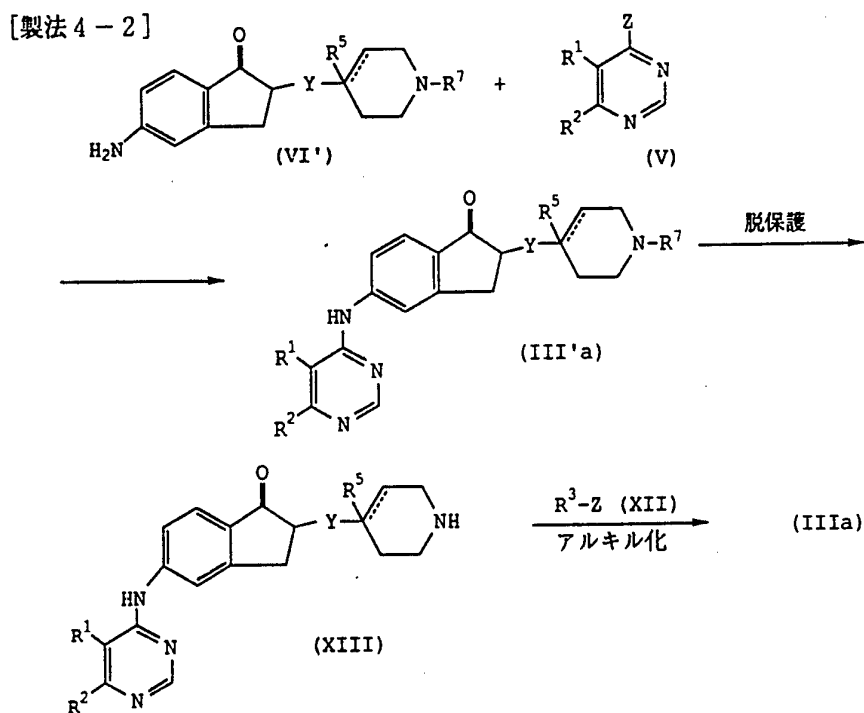
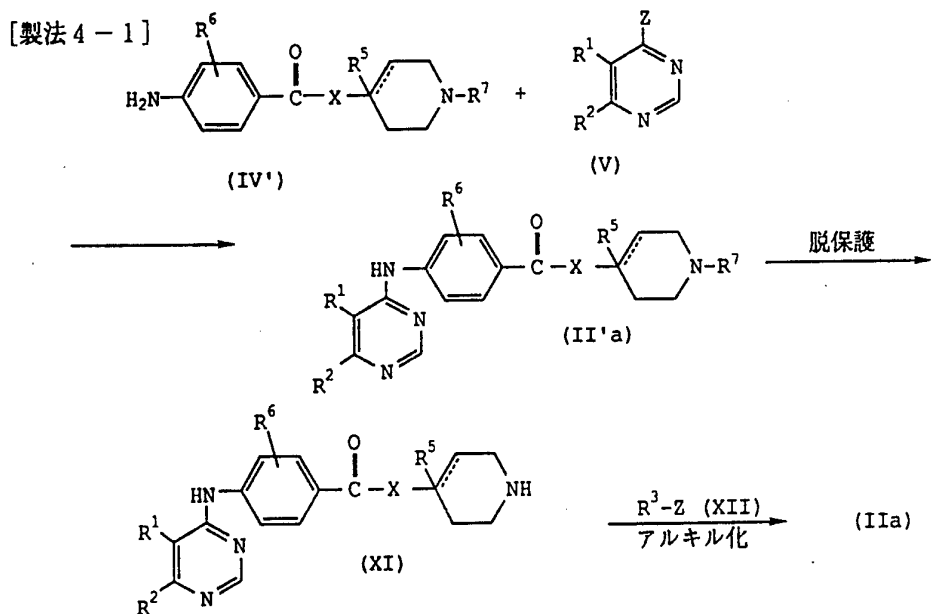
水素ガスによって接触還元する場合に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；水；酢酸が挙げられる。好ましくは前記アルコール類である。化合物 (IIb)、(IIc)、(III b) 又は (III c) が前記の溶媒に溶けにくい場合には、これらの溶媒を混合したり、少量の塩酸を添加するなどの方法で溶解を促進し、反応を速めることもできる。

使用される触媒としては、例えば、酸化白金、パラジウム-炭素、白金-炭素などの貴金属系触媒が挙げられる。好ましくは酸化白金、パラジウム-炭素である。触媒の使用量は、通常化合物 (IIb)、(IIc)、(III b) 又は (III c) に対して 0.01 乃至 50 wt%、好ましくは 0.1 乃至 50 wt% である。

水素ガスは、常圧で反応液に通じてもよいし、100 kg/cm²までの加圧下オートクレーブ中で反応させてもよい。好ましくは常圧乃至 50 kg/cm²である。

反応温度は、0 乃至 200℃、好ましくは 0 乃至 150℃の範囲で行われ、反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常 10 分乃至 24 時間、好ましくは 15 分乃至 12 時間かけて行われる。

一方、還元剤を用いて還元する場合、還元剤としては金属リチウム-アンモニア、トリエチルシラントリフルオロ酢酸、水素化トリフェニルスズ、水素化リチウムアルミニウム-ヨウ化第一銅などの $\alpha\beta$ -不飽和ケトンの還元に応用される還元剤が好ましい。これらの反応は、例えば、日本化学会編「新実験化学講座」14 巻 (I) 5 ページ記載の条件下で行うことができる。



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 及び.....は前述と同じであり、 R^7 はtertブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基のような保護基を示す)

[製法 4-1] 又は [製法 4-2] において、保護基 R^7 を有する化合物

(IV') 又は (VI') と化合物 (V) とを反応させて、化合物 (II' a) 又は (III' a) とし、次いで保護基を除去した後、アルキル化することによっても化合物 (IIa) 又は (III a) が製造される。

保護基 R' としては、通常アミノ基の保護基として用いられるものであればよく、例えば t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基のような保護基が挙げられる。

化合物 (IV') と (V) から化合物 (II' a)、及び化合物 (VI') と (V) から化合物 (III' a) を得る反応は、[製法 1-1] 及び [製法 1-2] について前記したのと同じ方法によって行われる。

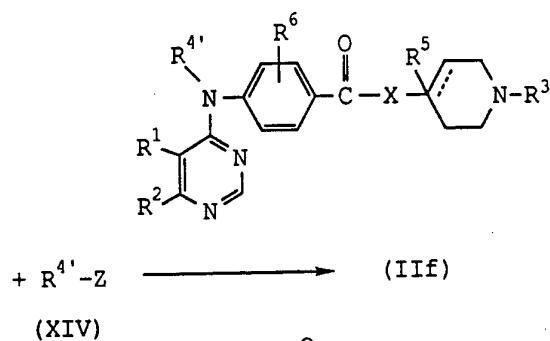
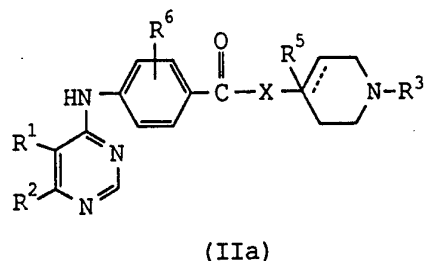
化合物 (II' a) から化合物 (XI)、あるいは化合物 (III' a) から化合物 (XIII) を得る脱保護反応は、文献 (例えば T. W. Greene 著 "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons) に記載の方法、例えば酸、アルカリあるいは水素還元による方法などを適宜選択して行われる。

また化合物 (XI) から化合物 (IIa)、及び化合物 (XIII) から化合物 (III a) を得るアルキル化反応において、使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばアセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。

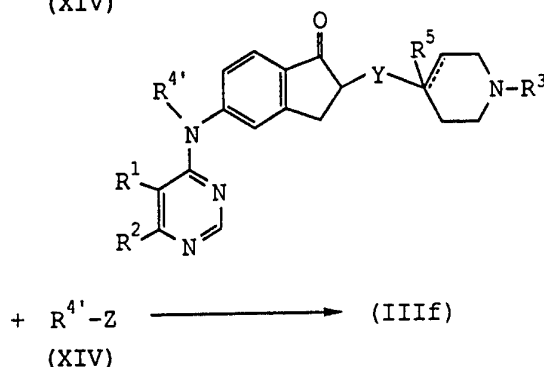
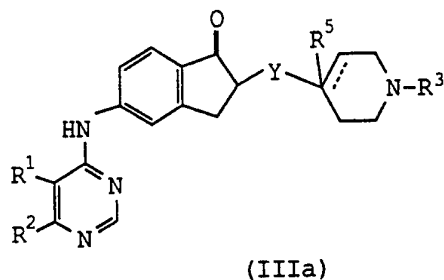
本反応は、通常塩基の存在下で行うのが望ましく、塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリンなどのアミン類が挙げられる。

反応温度は 0～150℃、好ましくは 0～100℃ の範囲で行われる。反応時間は通常 15 分～72 時間、好ましくは 30 分～24 時間かけて行われる。

[製法 5-1]



[製法 5-2]



(上記式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、X、Y、Z及び.....は前述と同じであり、R^{4'}はR⁴について述べたと同じアシル基を示す)

〔製法 5-1〕及び〔製法 5-2〕において、化合物(IIa)又は(IIIa)と1乃至5倍モル量、好ましくは1乃至2倍モル量のアシルハライド(XIV)とを塩基の存在下に反応させることにより化合物(II f)又は(III f)が製造される。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリルなどのニトリル類が挙げられる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性極性溶媒である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロ

ピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジンなどのアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、好ましくはアミン類である。その使用量は通常アシルハライドに対して1乃至10倍モル量、好ましくは1乃至5倍モル量である。

反応温度は -70 乃至 150°C 、好ましくは -50 乃至 100°C の範囲で行われる。反応時間は条件によって異なるが、通常15分乃至100時間、好ましくは30分乃至72時間かけて行われる。

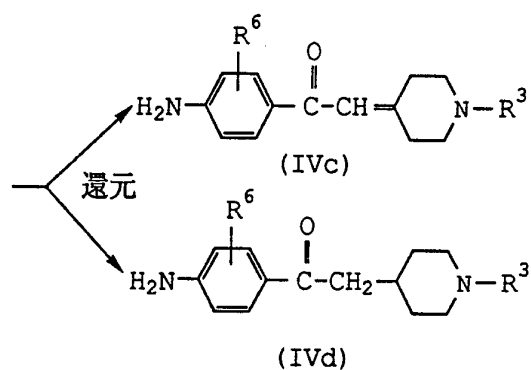
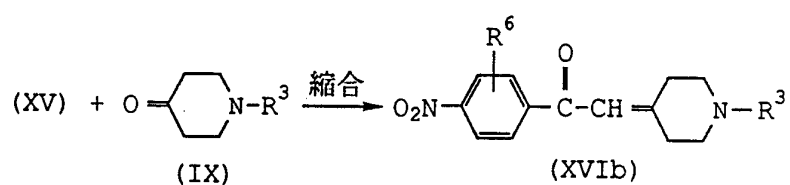
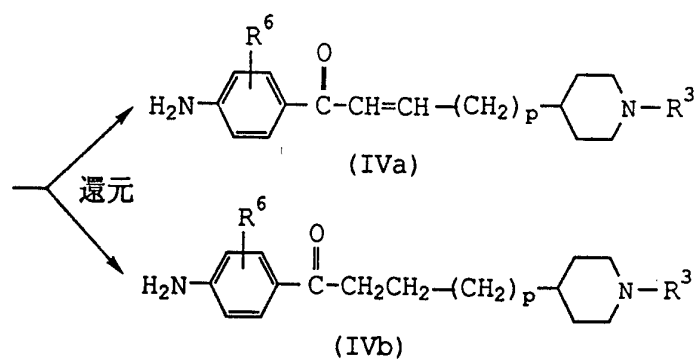
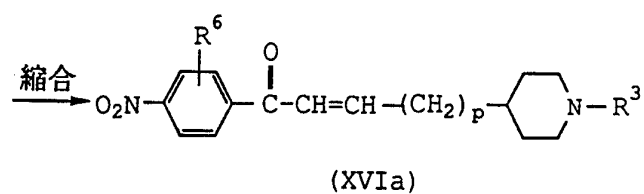
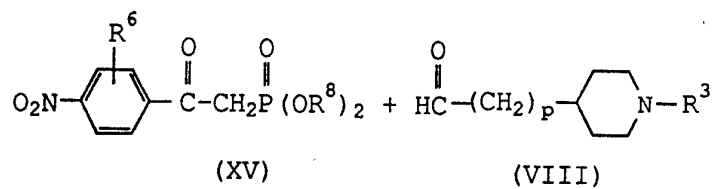
なお、化合物(II)または(III)において、 R^1 、 R^2 及び R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基あるいはアミノ基などの官能基を有する場合には、これらを公知の方法により、例えばアシル化反応に付すことにより、それぞれアシルオキシ基あるいはアシルアミノ基などに変換することができる。またニトロ基を有する場合には、還元反応により、アミノ基に変換することもできる。

上記の【製法2-1】及び【製法2-2】で使用される化合物(VIII)及び(IX)は、公知化合物であるか、公知化合物から常法によって容易に製造される化合物である。

【製法1-1】、【製法1-2】、【製法2-1】、【製法2-2】、【製法4-1】及び【製法4-2】において出発物質として使用される化合物(V)、(VII)及び(X)は、公知の方法に準じて容易に製造される(特開昭57-203072号公報、特開昭62-70号公報参照)。

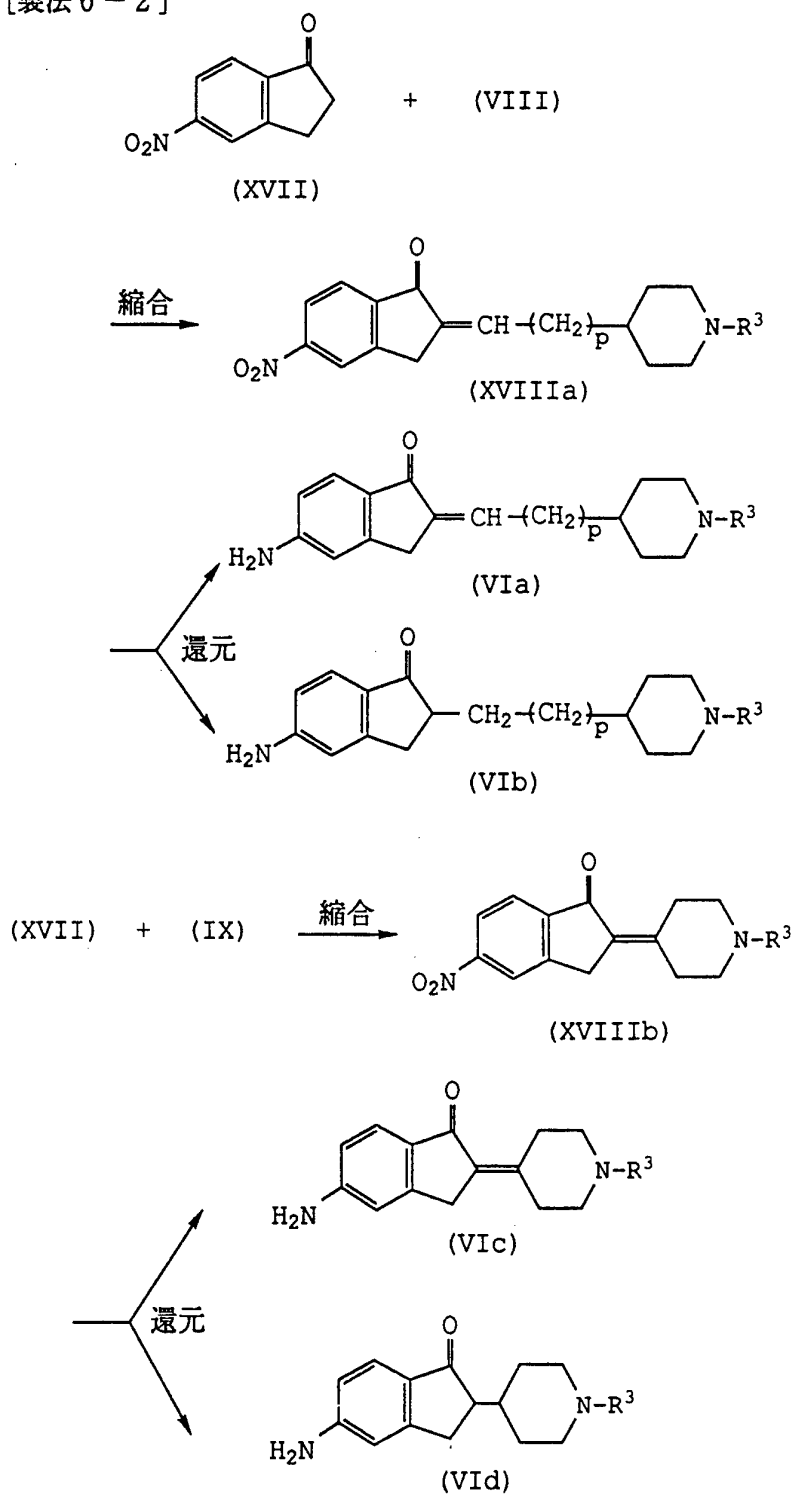
【製法1-1】、【製法1-2】、【製法4-1】及び【製法4-2】において出発物質として使用される化合物(IV)、(VI)、(IV')及び(VI')は、以下に示す【製法6-1】、【製法6-2】、【製法8-1】、【製法8-2】、【製法9-1】及び【製法9-2】によって製造される。

[製法 6-1]



(上記式中、 R^3 、 R^6 及び p は前述と同じであり、 R^8 はメチル基、エチル基又はフェニル基を表す)

[製法 6-2]



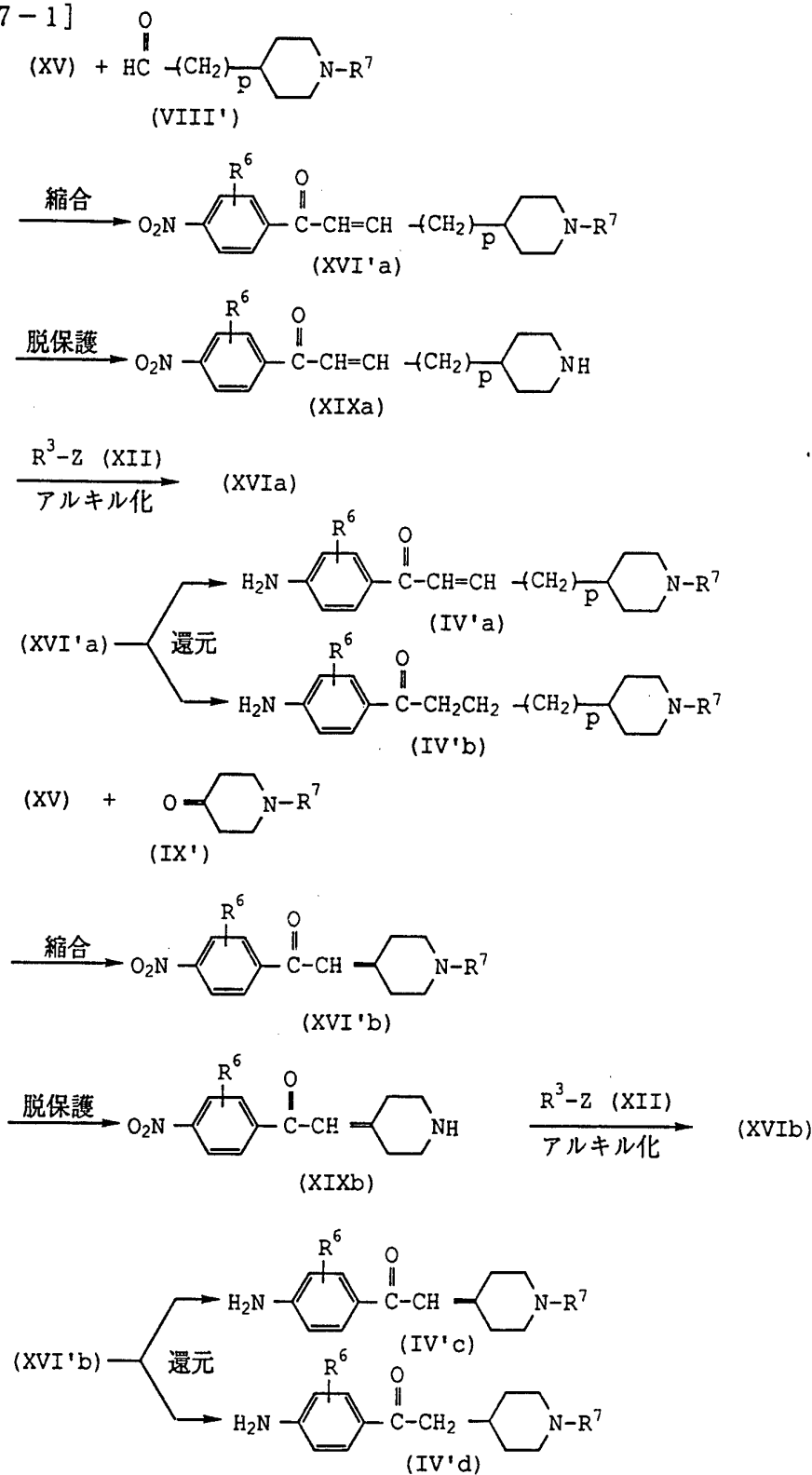
【製法 6-1】及び【製法 6-2】の縮合反応は、【製法 2-1】及び【製法 2-2】について前述したと同じ方法によって行われ、また Horner-Wadsworth-Emmons 反応として知られる公知の方法（例えば M.A. Blanchette ら、Tetrahedron Letters vol 25, 2183 参照）によっても行われる。

【製法 6-1】及び【製法 6-2】の還元反応において、化合物 (XVI a) から化合物 (IV a)、化合物 (XVI b) から化合物 (IV c)、化合物 (XVIII a) から化合物 (VI a) 及び化合物 (XVIII b) から化合物 (VI c) を得る部分的還元反応は、酸性条件下で、塩化第一スズ、スズ、亜鉛又は鉄、好ましくは塩化第一スズ又はスズを用いるか、中性あるいはアルカリ性条件下で、亜鉛を用いる方法によって行われる。その際使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類のほかに、アセトニトリル、酢酸、水などが挙げられ、好ましくはアルコール類、酢酸、水である。これらを混合して用いてもよい。また使用される酸としては、塩酸、硫酸、リン酸のような鉱酸類あるいは酢酸、プロピオン酸のような有機酸類が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、酢酸である。アルカリとしては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物が挙げられる。反応温度は、通常 0 乃至 200℃、好ましくは 0 乃至 150℃の範囲で、30 分乃至 72 時間、好ましくは 1 時間乃至 24 時間かけて行われる。

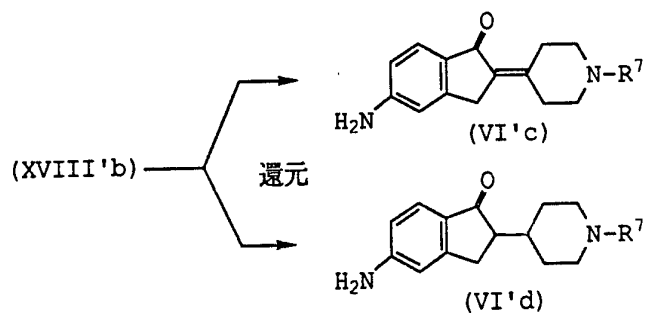
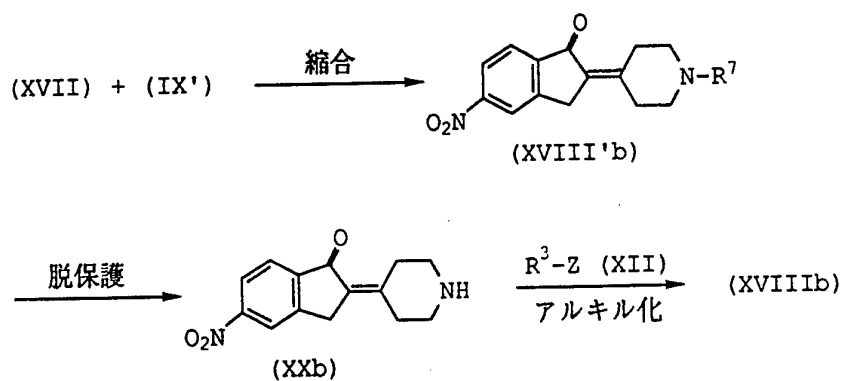
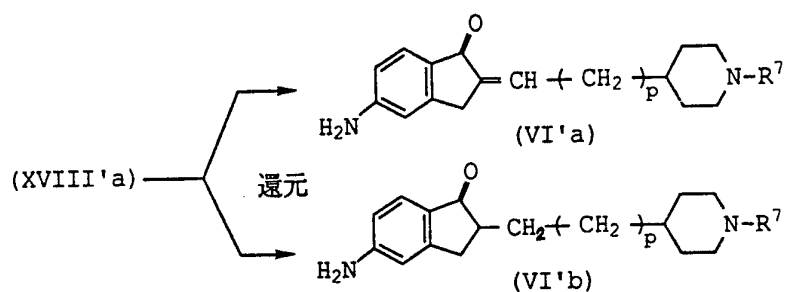
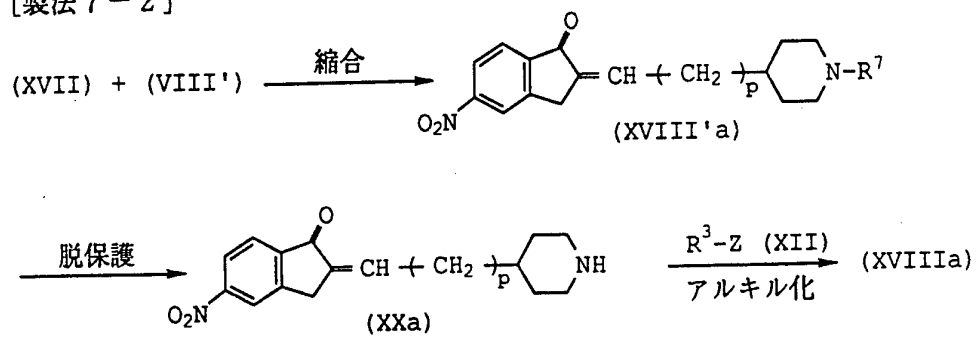
一方【製法 6-1】及び【製法 6-2】の還元反応において、化合物 (XVI a) から化合物 (IV b)、化合物 (XVI b) から化合物 (IV d)、化合物 (XVIII a) から化合物 (VI b) 及び化合物 (XVIII b) から化合物 (VI d) を得る、ニトロ基と二重結合の同時還元反応は、【製法 3-1】及び【製法 3-2】について前記したのと同じ方法によって行われる。

【製法 6-1】及び【製法 6-2】における、中間体であるニトロ化合物 (XVI a)、(XVI b)、(XVIII a) 及び (XVIII b)、また【製法 4-1】及び製法【4-2】における原料物質である化合物 (IV') (即ち IV' a、IV' b、IV' c、IV' d) 及び化合物 (VI') (即ち VI' a、VI' b、VI' c、VI' d) は、以下に示す【製法 7-1】及び【製法 7-2】によっても製造される。

[製法 7-1]

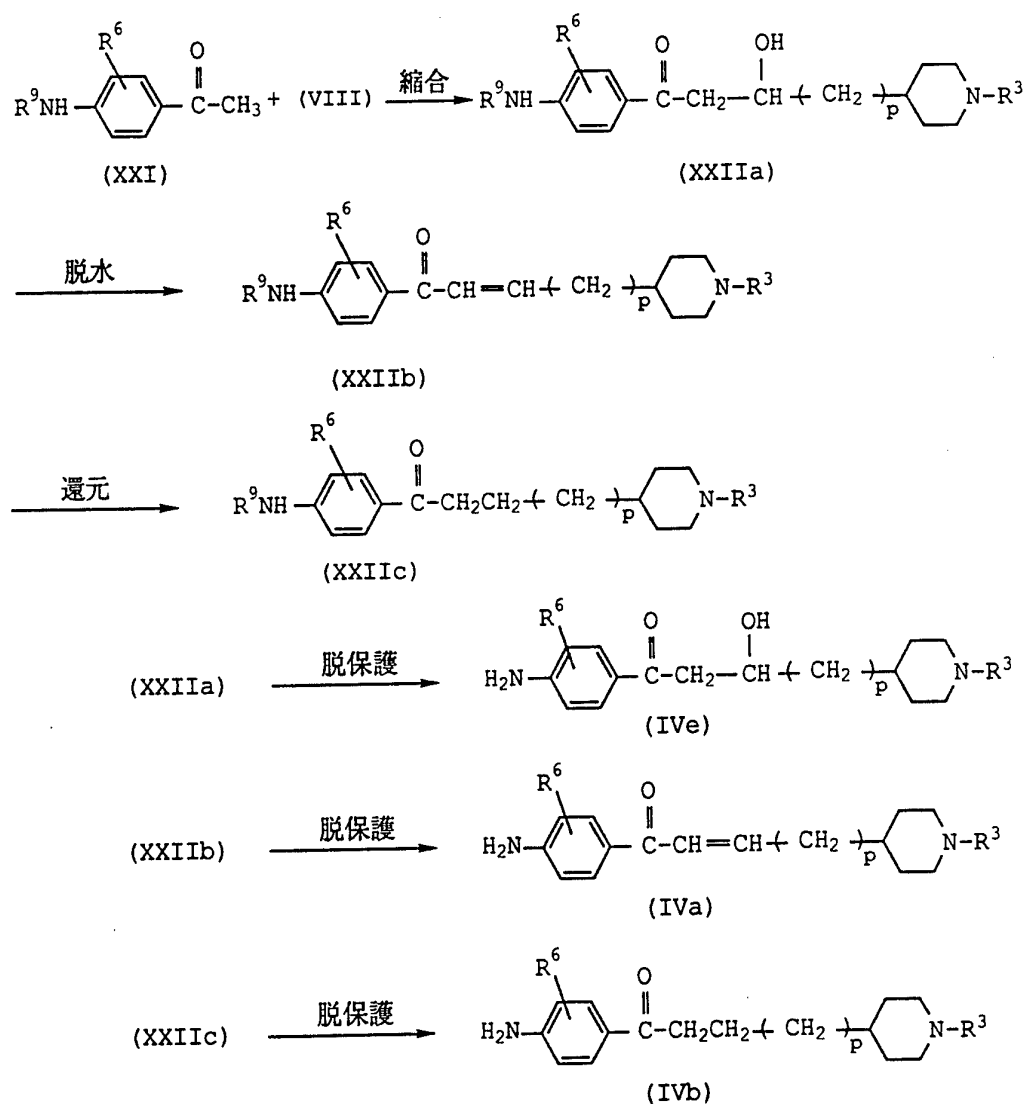
(上記式中、R³、R⁶、R⁷、Z 及び p は前述と同じ)

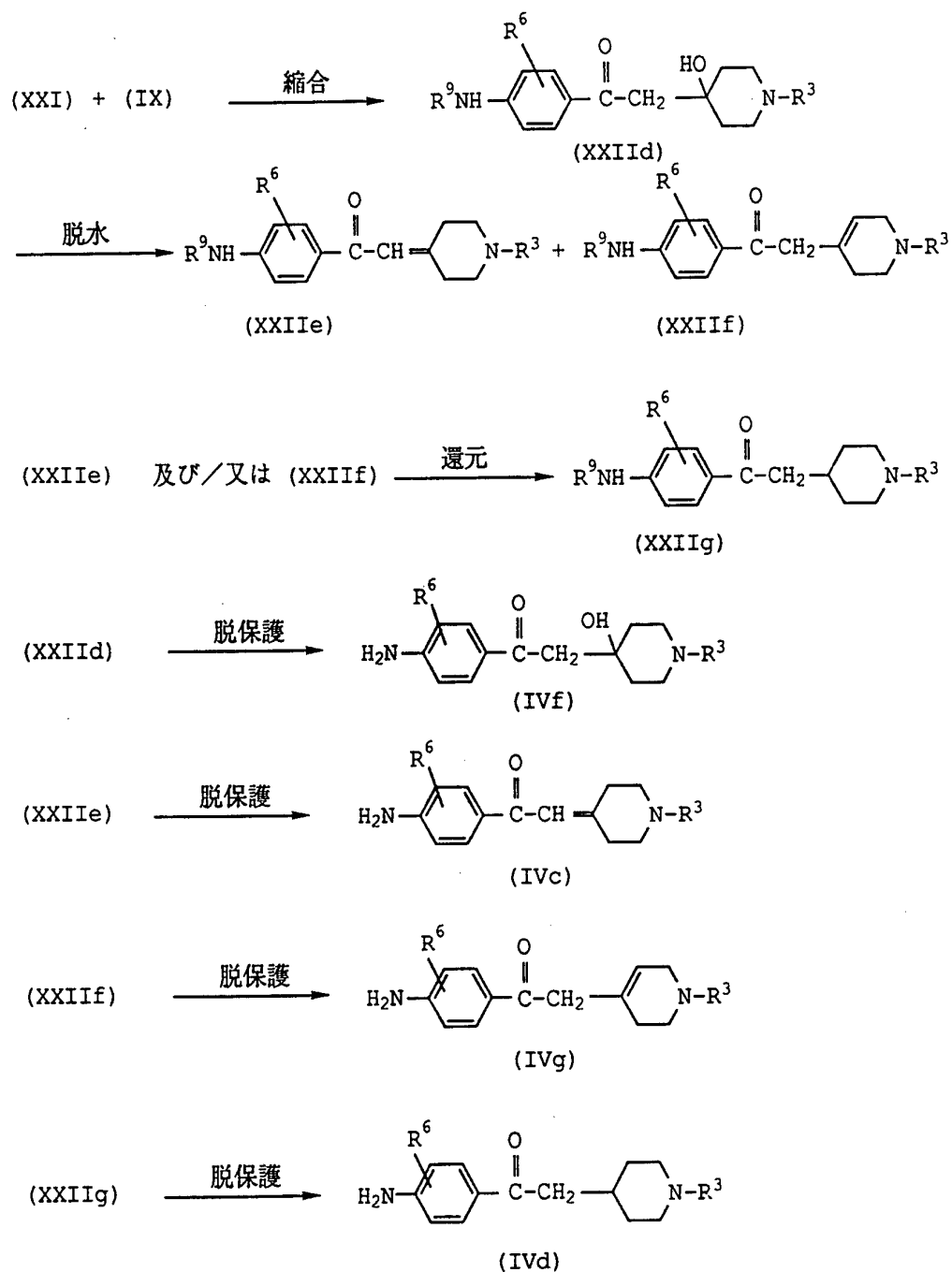
[製法 7-2]

(上記式中、 R^3 、 R^7 及び p は前述と同じ)

【製法 7-1】及び【製法 7-2】の縮合反応は、【製法 6-1】及び【製法 6-2】について前記したのと同じ方法によって行われ、脱保護反応は、【製法 4-1】及び【製法 4-2】と同様に酸、アルカリあるいは水素還元によるなど、公知の方法を適宜選択して行われる。同様に化合物 (XII) による N-アルキル化反応も【製法 4-1】及び【製法 4-2】で前記したのと同じ方法によって行われ、化合物 (XVI' a)、(XVI' b)、(XVIII' a) 及び (XVIII' b) の還元反応も、【製法 6-1】及び【製法 6-2】で前記したのと同じ方法によって行われる。

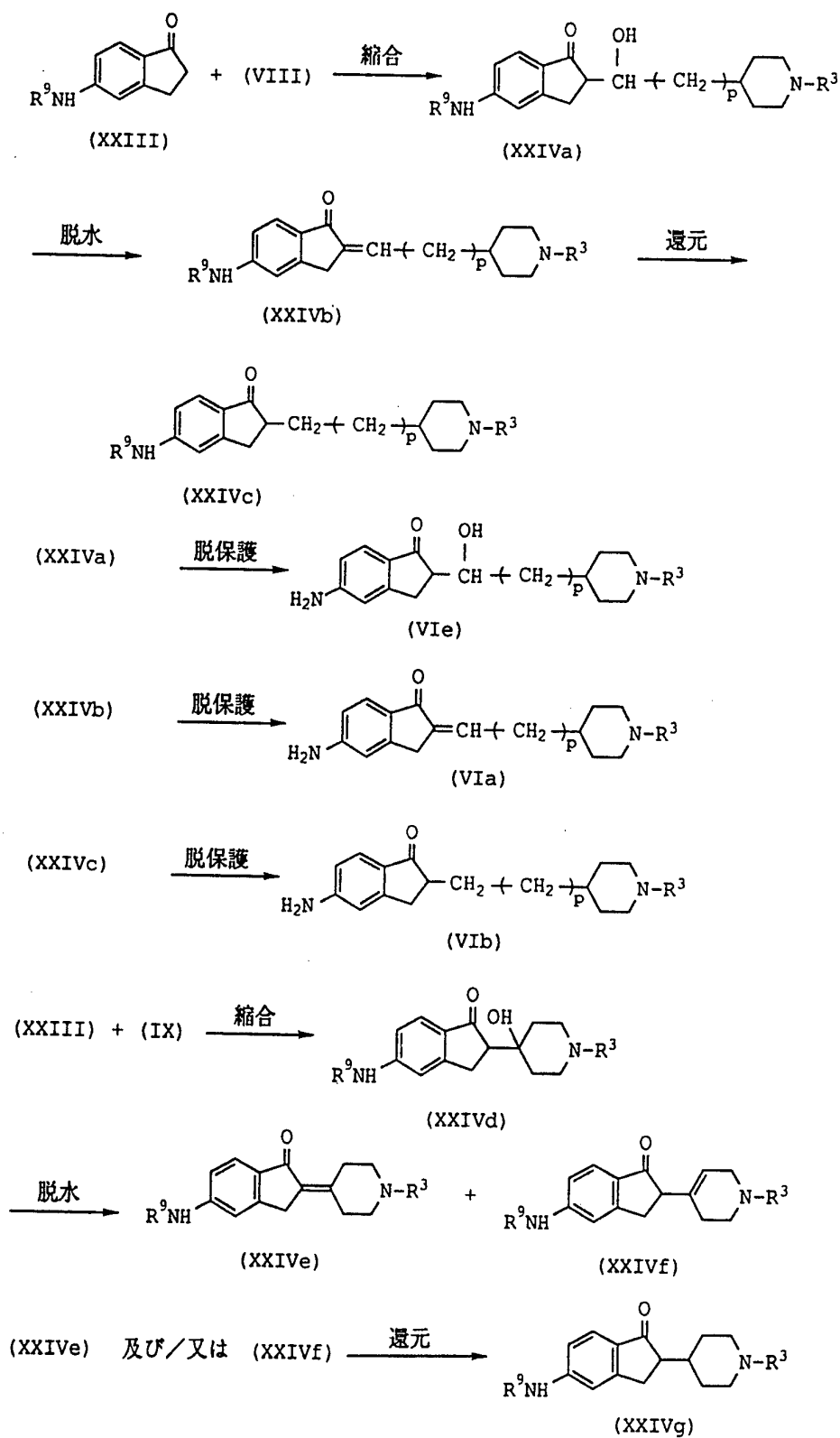
【製法 8-1】

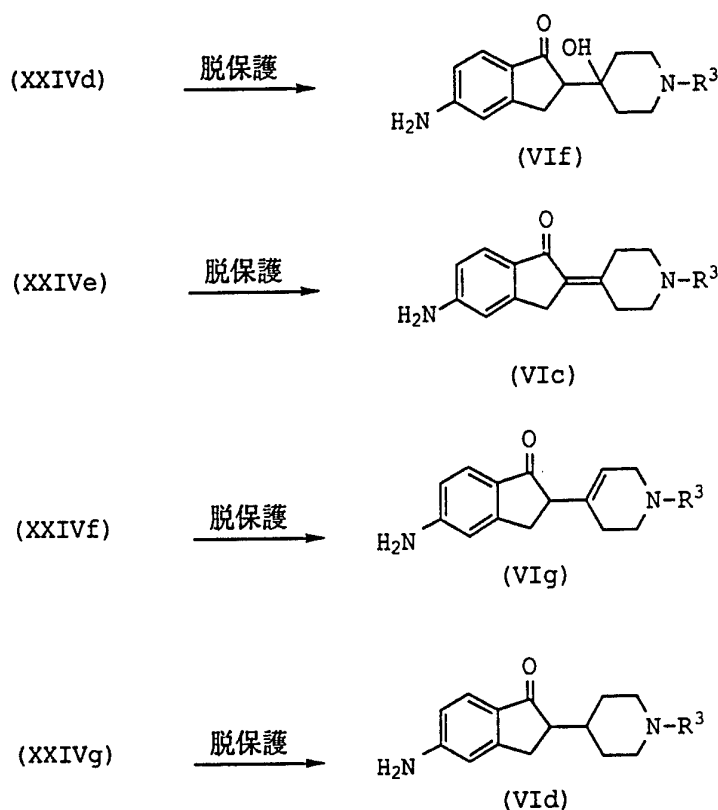




(上記式中、 R^3 、 R^6 及び p は前述と同じ。 R^9 は α -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基のような保護基を示す)

[製法 8 - 2]





(上記式中、 R^3 、 R^9 及び p は前述と同じ)

〔製法 8-1〕及び〔製法 8-2〕において、化合物 (XXI) 又は (XXIII) と 1 乃至 5 倍モル量、好ましくは 1 乃至 2 倍モル量の化合物 (VIII) 又は (IX) とを、溶媒中で強塩基の存在下に縮合反応させることにより、化合物 (XXII a)、(XXII d)、(XXIV a) 又は (XXIV d) が製造される。

保護基としての R^9 は、この反応条件下で安定なものであれば特に限定されないが、 t -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基などが好ましい。

使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの脂肪族及び芳香族炭化水素類；ヘキサメチルリン酸トリアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒が挙げられ、またこれらの溶媒を混合して用いてもよい。

使用される強塩基としては、 n -ブチルリチウム、 t -ブチルリチウムなどの

アルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジトリメチルシリルアミド、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物が好ましい。その使用量は通常化合物 (XXI) 又は (XXIII) に対して 1 乃至 5 倍モル量、好ましくは 2 乃至 3 倍モル量である。

反応温度は -70 乃至 100°C 、好ましくは -70 乃至 50°C の範囲で行われる。

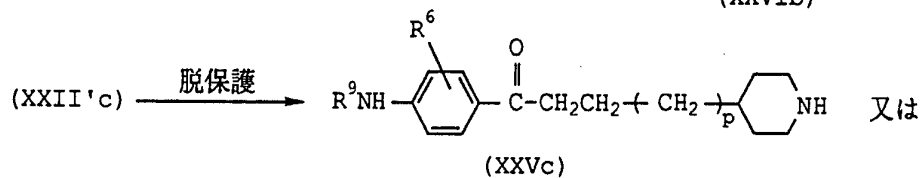
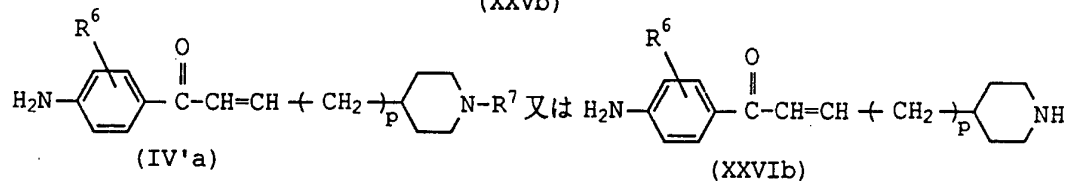
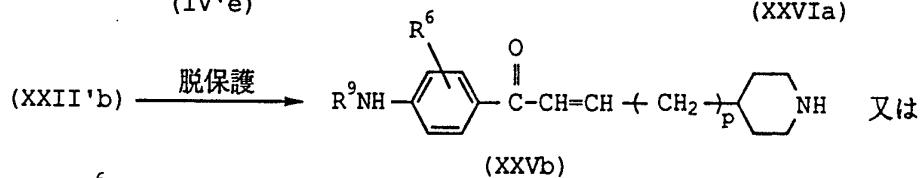
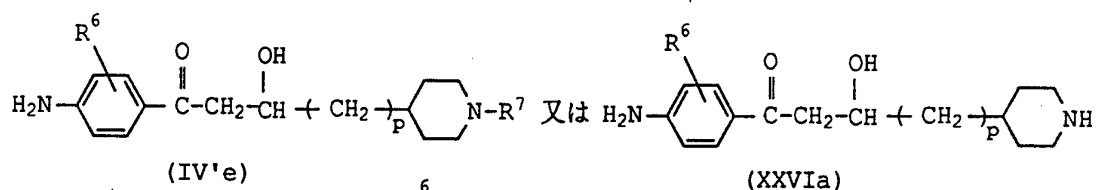
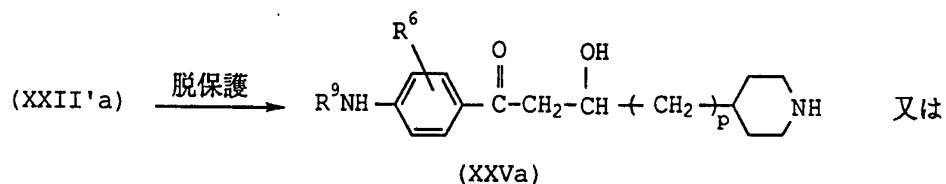
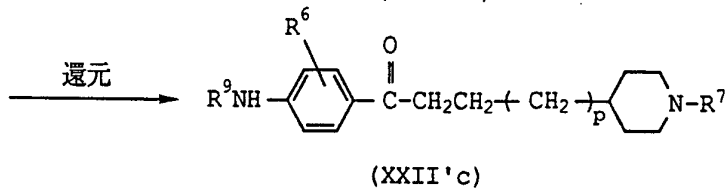
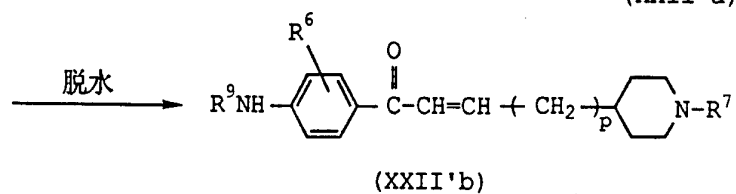
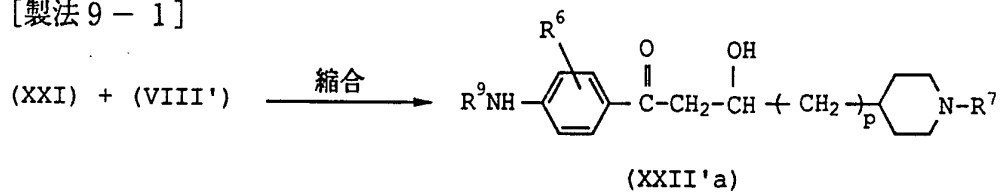
〔製法 8-1〕及び〔製法 8-2〕の脱水反応は、一般的に、アルコールからオレフィンを合成する際に用いられる種々の公知の方法を適宜選択して行われる。例えば塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸；p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸を用いる酸性条件下での脱水方法、あるいは塩化チオニル、オキシ塩化リン、メタンスルホン酸クロリド、メタンスルホン酸無水物、無水酢酸などの脱水剤と、ピリジン、ピコリン、ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、トリエチルアミンなどの有機塩基との共存下での脱水方法などが挙げられる。特に保護基 R^9 が酸性条件下で不安定な場合には後者の方法が好ましい。

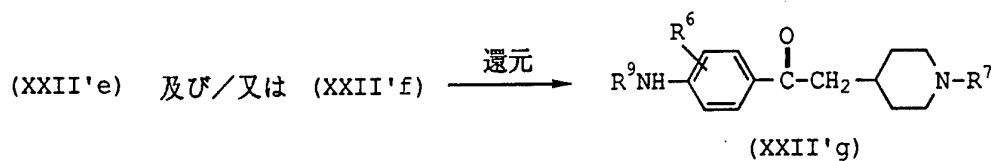
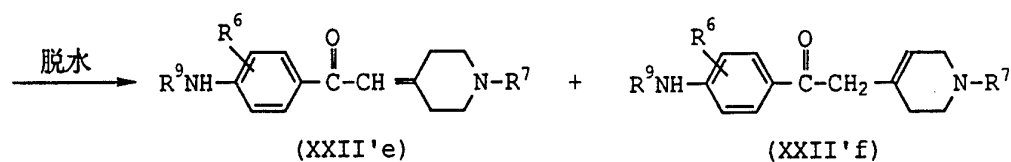
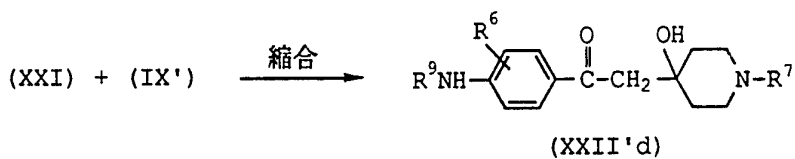
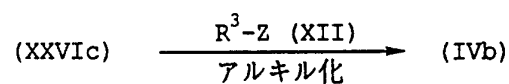
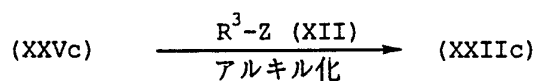
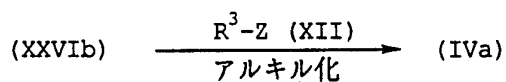
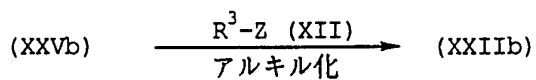
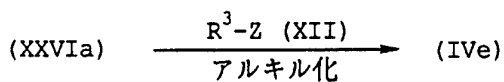
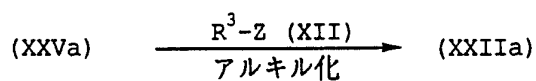
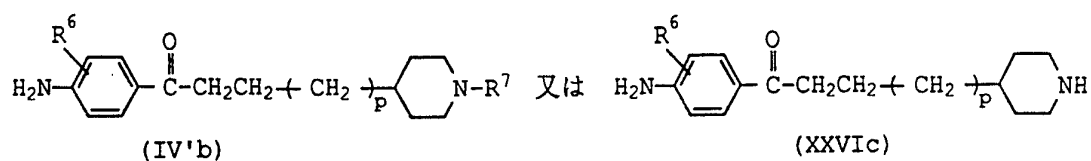
なお、本脱水反応においては、化合物 (XXIIe)、(XXII f) 及び (XXIVe)、(XXIV f) の例のように、二重結合の位置異性体が生成する場合がある。これらは分離して使用してもよいし、また、還元反応に使用する場合には、混合物のまま使用してもよい。

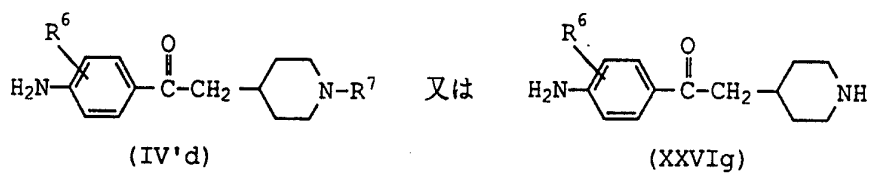
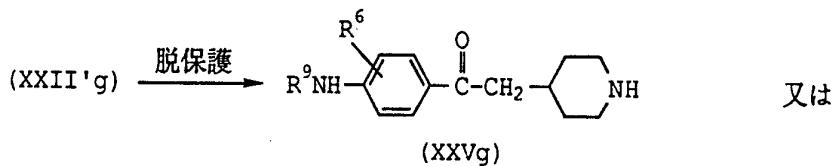
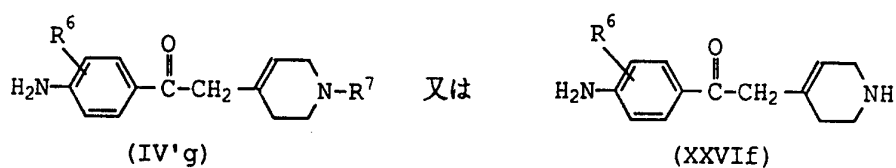
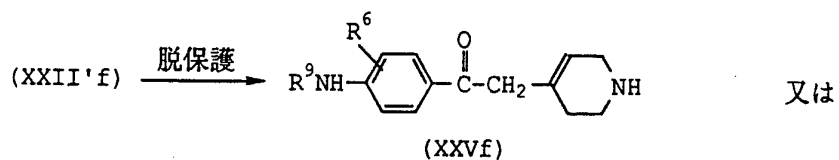
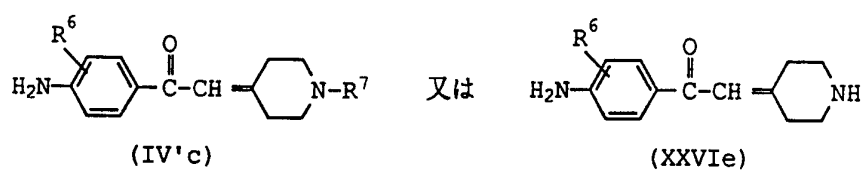
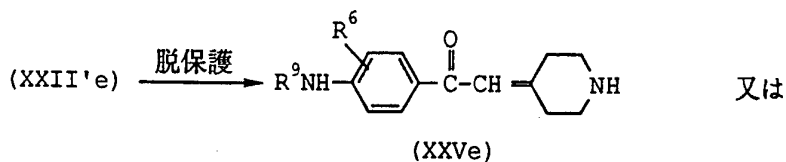
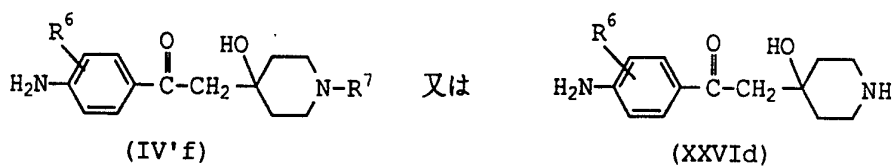
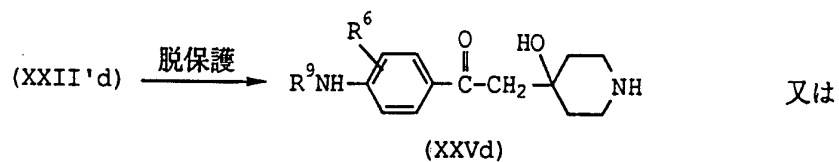
〔製法 8-1〕及び〔製法 8-2〕の還元反応は、〔製法 3-1〕及び〔製法 3-2〕について前記したのと同じ方法によって行われる。

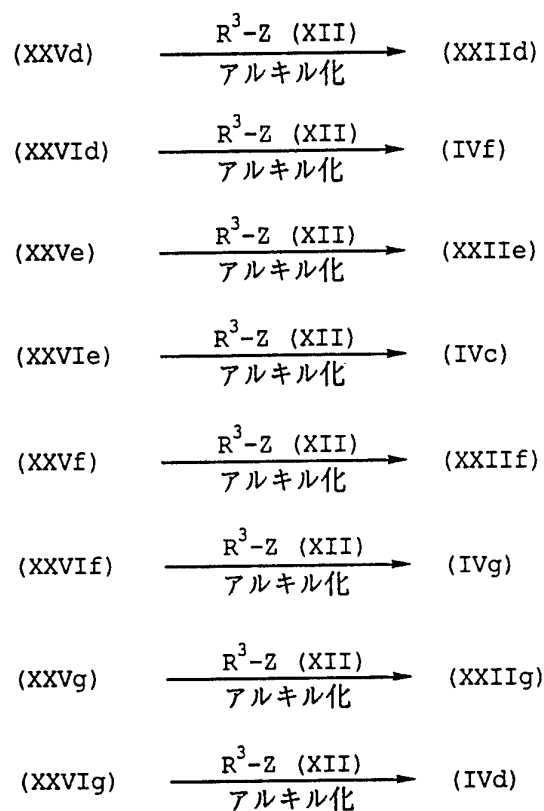
上記の化合物 (XXIIa)、(XXIIb)、(XXIIc)、(XXIId)、(XXIIe)、(XXII f)、(XXIIg)、(XXIVa)、(XXIVb)、(XXIVc)、(XXIVd)、(XXIVe)、(XXIV f) 及び (XXIVg) を脱保護することにより、それぞれ化合物 (IVe)、(IVa)、(IVb)、(IVf)、(IVc)、(IVg)、(IVd)、(VIe)、(VIa)、(VIb)、(VI f)、(VIc)、(VIg) 及び (VI d) が製造される。脱保護反応は〔製法 4-1〕及び〔製法 4-2〕について前記したのと同じ方法によって行われる。

[製法 9 - 1]



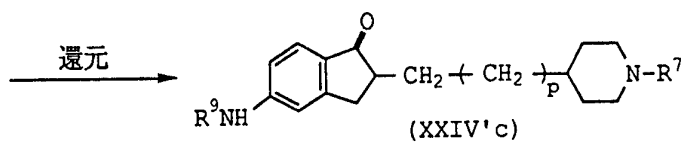
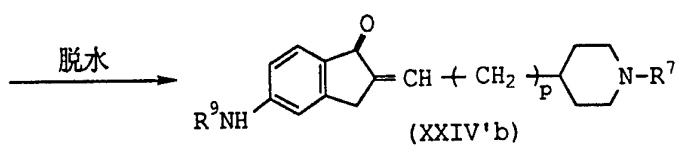
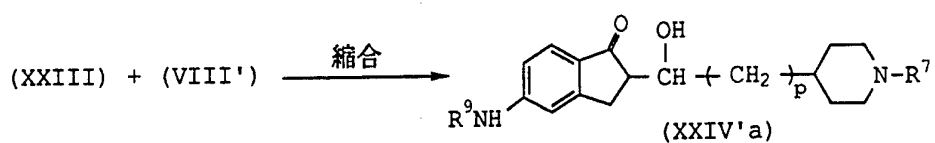


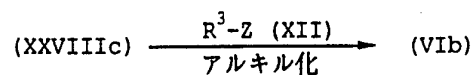
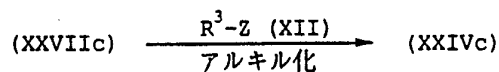
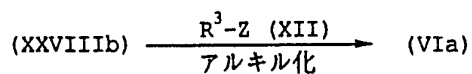
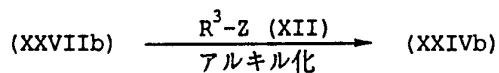
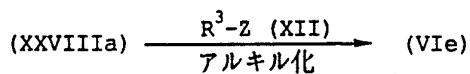
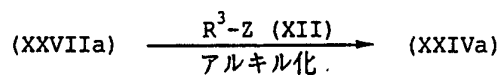
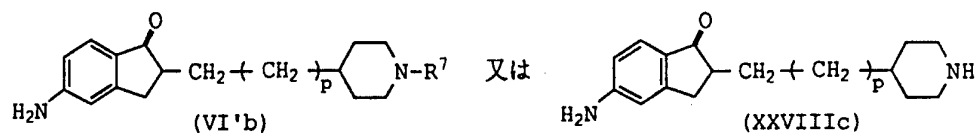
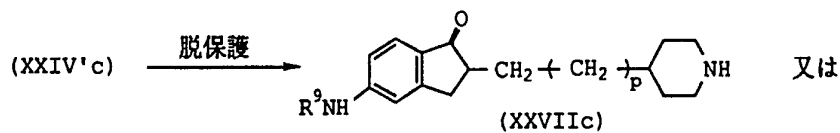
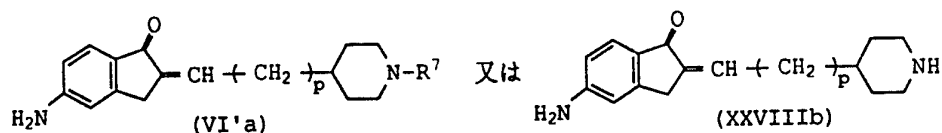
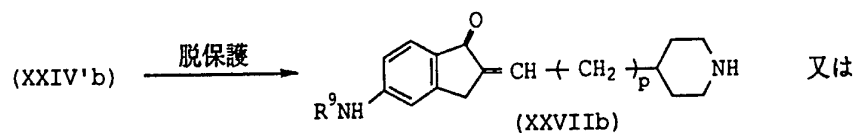
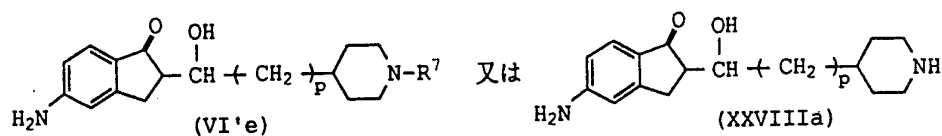
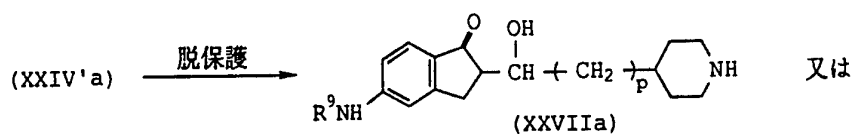


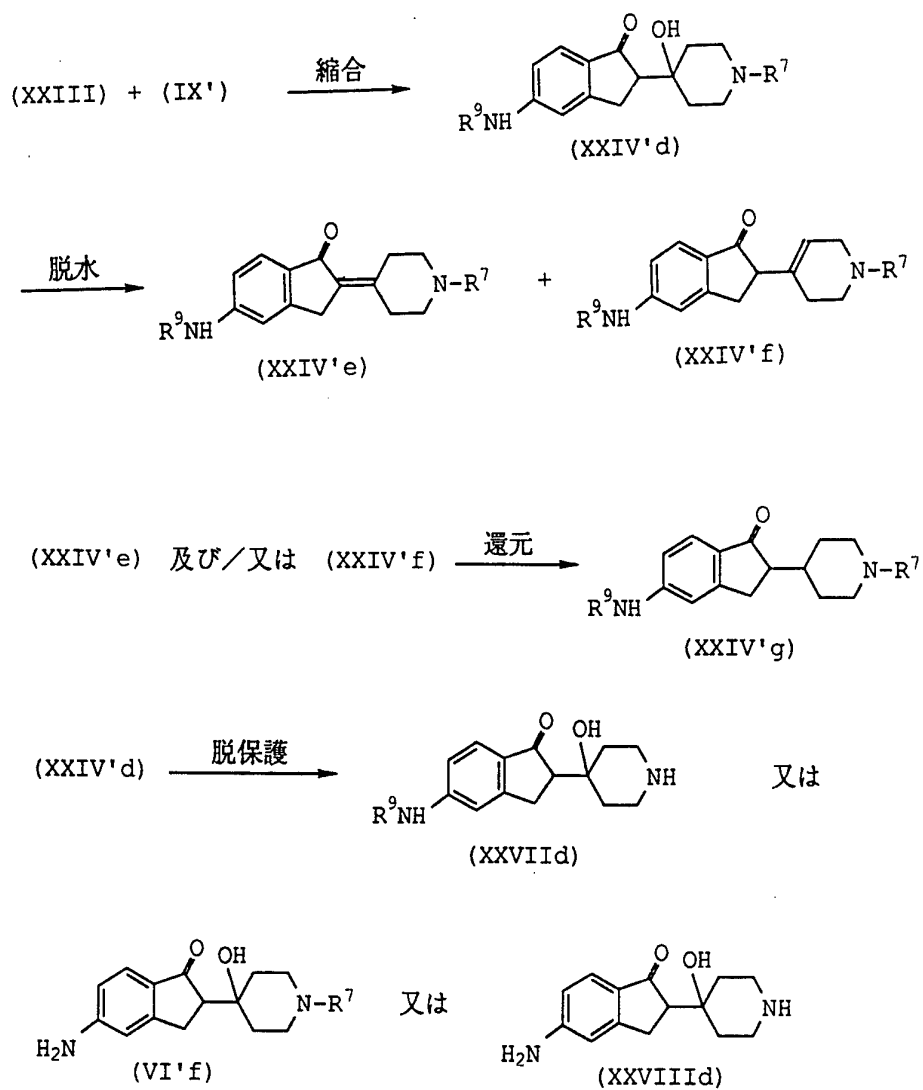


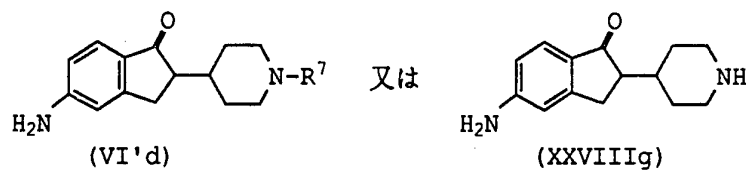
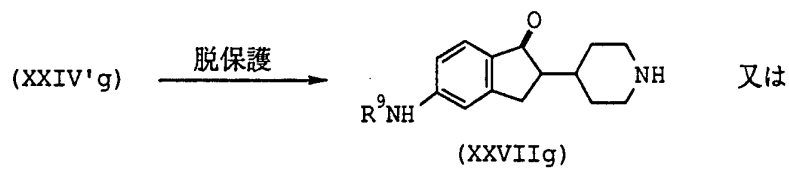
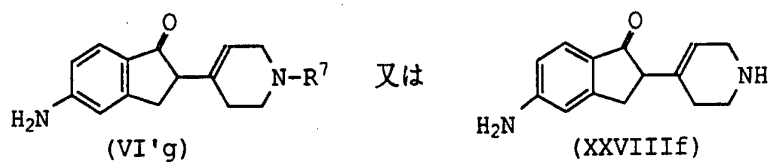
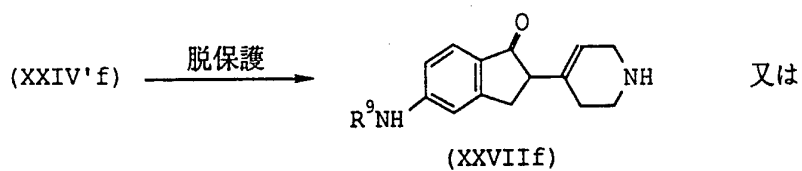
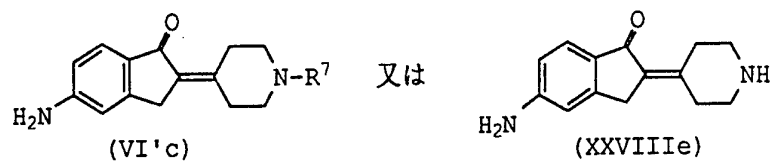
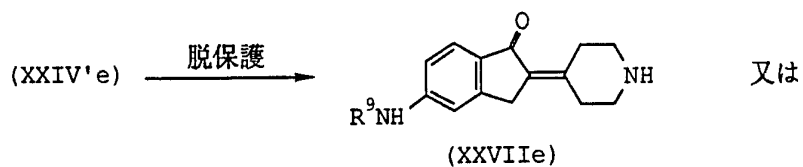
(上記式中、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、Z及びpは前述と同じ)

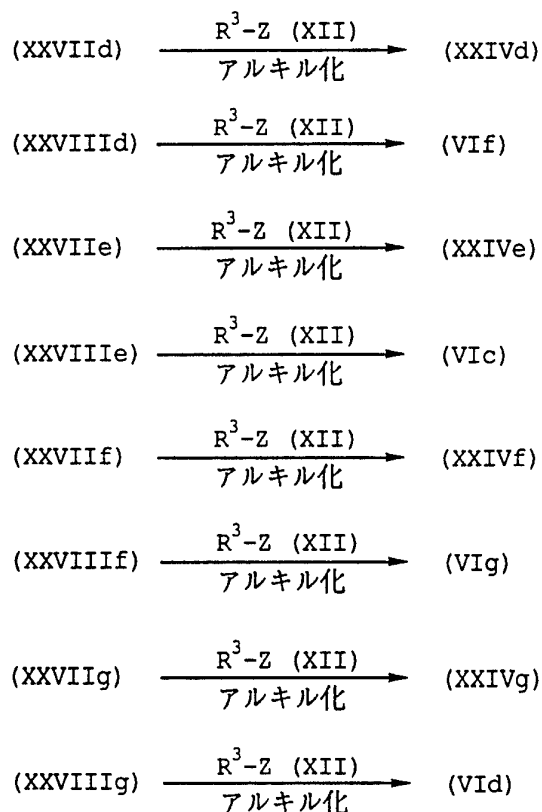
[製法9-2]











(上記式中、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、Z及びpは前述と同じ)

〔製法9-1〕及び〔製法9-2〕において、縮合反応、脱水反応及び還元反応は、〔製法8-1〕及び〔製法8-2〕に述べたと同じ方法によって行われる。

保護基としての R^7 及び R^9 は、異なってもよいし、同じであってもよい。〔製法9-1〕及び〔製法9-2〕の各反応で得られる各化合物は、それぞれ脱保護反応に供せられる。この場合、 R^7 と R^9 の2つの保護基の種類を適当に選択するか、もしくは脱保護条件を適当に選択することにより、 R^7 と R^9 のいずれか一方を選択的に除去することができる。また両方を同時に除去することもできる。これら R^7 、 R^9 及び脱保護条件の選択は、文献、例えば T. W. Greene 著 "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sonsを

参考にして行うことができる。

こうして得られた化合物 (XXV a)、(XXVI a)、(XXV b)、(XXVI b)、(XXV c)、(XXVI c)、(XXV d)、(XXVI d)、(XXV e)、(XXVI e)、(XXV f)、(XXVI f)、(XXV g)、(XXVI g)、(XXVII a)、(XXVIII a)、(XXVII b)、(XXVIII b)、(XXVII c)、(XXVIII c)、(XXVII d)、(XXVIII d)、(XXVII e)、(XXVIII e)、(XXVII f)、(XXVIII f)、(XXVII g) 及び (XXVIII g) は、それぞれ [製法 4-1] 及び [製法 4-2] で前記したと同様の方法で、化合物 (XII) (R^3-Z) を用いてアルキル化することにより、それぞれ (XXII a)、(IV e)、(XXII b)、(IV a)、(XXII c)、(IV b)、(XXII d)、(IV f)、(XXII e)、(IV c)、(XXII f)、(IV g)、(XXII g)、(IV d)、(XXIV a)、(VI e)、(XXIV b)、(VI a)、(XXIV c)、(VI b)、(XXIV d)、(VI f)、(XXIV e)、(VI c)、(XXIV f)、(VI g)、(XXIV g) 及び (VI d) に導くことができる。

反応終了後、各反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物を処理することによって得られ、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また本発明の式 (I)、式 (II) 及び式 (III) の化合物は、必要に応じて常法に従って所望の塩に変換される。

このようにして製造される式 (I)、式 (II) 及び式 (III) の化合物には、光学異性体又は幾何 (シス、トランス又は E、Z) 異性体が存在する場合がある。そのような場合には、所望により光学分割又は分離された原料化合物を用いて上記の反応を行うことによって、対応する目的化合物の光学異性体又は幾何異性体を得ることができる。また光学異性体又は幾何異性体混合物を、通常の光学分割法又は分離法に従って処理し、それぞれの異性体を得ることも可能である。

式 (I)、式 (II) 及び式 (III) においては、光学異性体、幾何異性体のそれぞれ及び混合物が全て単一の式で示されているが、本発明がそれらの各異性体及びその混合物を含むものであることは言うまでもない。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

(E)-N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-199)

4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]ニトロベンゼン 1.27 g を酢酸 10 ml と塩酸 2 ml の混合溶液に加え、次いで氷冷下で塩化第一スズ 1.38 g を加えた。さらに反応途中に塩化第一スズ 0.69 g を 2 回追加しながら 24 時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して (E)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン粗製物を得た。次いでこれをエタノール 15 ml に溶解し、4-クロロ-5, 6-ジメチルピリミジン 0.67 g を加えた後、60℃で30分加熱反応させた。冷却下で28%のナトリウムメチラート・メタノール溶液を加えて中和し、固形物を濾別した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.02 g を淡黄色粉末として得た。

m.p. 188-190℃ (分解)

Mass; m/z=426 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃); 1.45-1.87 (4H, m)、1.96-2.13 (2H, m)、2.13-2.40 (1H, m)、2.22 (3H, s)、2.49 (3H, s)、2.86-3.02 (2H, m)、3.52 (2H, s)、6.62 (1H, s, br)、6.87 (1H, d, J=15.6Hz)、7.03 (1H, dd, J=15.6Hz, J=6.5Hz)、7.18-7.43 (5H, m)、7.74 (2H, d, J=8.8Hz)、7.96 (2H, d, J=8.8Hz)、8.58 (1H, s)

実施例 2

N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-150)

実施例 1 で得られた (E)-N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニ

リン 0.82 g をエタノール 30 ml とジオキサン 40 ml の混合溶媒に加え、次いで酸化白金 0.05 g を加えた後、水素気流中、室温で 3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.39 g を淡黄色粉末として得た。

m.p. 168 – 170 °C

Mass ; m/z = 428 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃) ; 1.20-1.46 (3H, m)、1.60-1.85 (4H, m)、1.85-2.07 (2H, m)、2.22 (3H, s)、2.49 (3H, s)、2.83-3.04 (4H, m)、3.50 (2H, s)、6.60 (1H, s, br)、7.20-7.40 (5H, m)、7.72 (2H, d, J=8.8Hz)、7.96 (2H, d, J=8.8Hz)、8.58 (1H, s)

実施例 3

N – (5 – クロロ – 6 – メチルピリミジン – 4 – イル) – 4 – [3 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イル) プロパノイル] アニリン・2 HCl (第 1 表の化合物 II – 160 の 2 HCl 塩)

実施例 1 と同様にして得た N – (5 – クロロ – 6 – メチルピリミジン – 4 – イル) – 4 – [3 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イル) プロパノイル] アニリン 0.29 g を酢酸エチル 10 ml とエタノール 5 ml の混合溶媒に溶かし、塩化水素ガスの飽和酢酸エチル溶液を pH = 3 となるまで添加した。析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物 0.21 g を白色粉末として得た。

(1 / 2 H₂O 付加物として)

m.p. 217 – 220 °C

Mass ; m/z = 448 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.70-1.90 (7H, m)、2.71 (3H, s)、2.82-3.23 (4H, m)、3.34-3.42 (2H, m)、4.28 (2H, d, J=4.9Hz)、7.43-7.46 (3H, m)、7.67-7.69 (2H, m)、7.83 (2H, d, J=8.8Hz)、8.00 (2H, d, J=8.8Hz)、8.71 (1H, s)、10.24 (1H, s)、11.15 (1H, s, br)

実施例 1、実施例 2 又は実施例 3 と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例 4

(E) – N – (5 – クロロ – 6 – メチルピリミジン – 4 – イル) – 4 – [3 –

(1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロパノイル] アニリン (第1表の化合物II-162)

白色粉末

m.p. 164-166°C

Mass; $m/z = 446$ (M^+)

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.49-1.70(2H, m)、1.73-1.88(2H, m)、1.98-2.10(2H, m)、2.18-2.36(1H, m)、2.59(3H, s)、2.90-2.98(2H, m)、3.52(2H, s)、6.87(1H, d, $J=15-16$ Hz)、7.04(1H, dd, $J=15-16$ Hz, $J=6-7$ Hz)、7.41(1H, s)、7.79(2H, d, $J=8-9$ Hz)、7.98(2H, d, $J=8-9$ Hz)、8.58(1H, s)

実施例5

N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロパノイル] アニリン・HCl (第1表の化合物II-146のHCl塩)

(1/2 H_2O 付加物として)

淡黄色粉末

m.p. 246-260°C (分解)

Mass; $m/z = 434$ (M^+)

NMR(δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1.40-1.72(4H, m)、1.72-2.03(3H, m)、2.77-3.20(6H, m)、4.22(2H, d, $J=4.9$ Hz)、6.95(1H, s)、7.38-7.49(3H, m)、7.38-7.63(2H, m)、7.83(2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.93(2H, d, $J=8.8$ Hz)、8.52(1H, s)、10.05(1H, br)、10.28(1H, s)

実施例6

(E)-N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロパノイル] アニリン (第1表の化合物II-5)

淡黄色粉末

m.p. 212-214°C

Mass; $m/z = 438$ (M^+)

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.46-1.87(4H, m)、1.93-2.38(5H, m)、2.78-3.06(6H, m)、

3.52(2H, s)、6.61(1H, s, br)、6.87(1H, d, J=15.6Hz)、7.04(1H, dd, J=15.6Hz, J=6.4Hz)、7.20-7.40(5H, m)、7.77(2H, d, J=8.8Hz)、7.96(2H, d, J=8.8Hz)、8.65(1H, s)

実施例 7

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-2)

淡黄色粉末

m.p. 203-205℃

Mass; m/z=440 (M⁺)

NMR(δ , CDCl₃); 1.23-1.41(3H, m)、1.63-1.77(4H, m)、1.88-1.99(2H, m)、2.14-2.26(2H, m)、2.78-3.07(8H, m)、3.49(2H, s)、6.49(1H, s)、7.20-7.30(2H, m)、7.20-7.26(3H, m)、7.76(2H, d, J=8.8Hz)、9.96(2H, d, J=8.8Hz)、8.65(1H, s)

実施例 8

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン・2HCl(第1表の化合物II-2の2HCl塩)

(H₂O付加物として)

灰白色結晶

m.p. 198-201℃(分解)

Mass; m/z=440 (M⁺)

NMR(δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1.52-2.21(7H, m)、2.20-2.42(2H, m)、2.68-3.55(10H, m)、4.21(2H, d, J=4.9Hz)、7.38-7.52(3H, m)、7.60-7.80(2H, m)、7.80-8.03(4H, m)、8.60(1H, s)、11.53-11.80(1H, m, br)

実施例 9

(E)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-175)

白色結晶

m.p. 171 – 172 °C

Mass (CI) ; $m/z = 453 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.52-2.15(10H, m)、2.18-2.36(1H, m)、2.56-2.60(2H, m)、2.82-2.88(2H, m)、2.92-3.13(2H, m)、3.55(2H, s)、6.56(1H, s)、6.87(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、7.04(1H, dd, $J=6.4$, $J=15.6\text{Hz}$)、7.25-7.35(5H, m)、7.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.97(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.60(1H, s)

実施例 10

N – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロキナゾリン – 4 – イル) – 4 – [3 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イル) プロパノイル] アニリン (第1表の化合物II – 163)

(3 / 4 H_2O 付加物として)

白色結晶

m.p. 156 – 157 °C

Mass (CI) ; $m/e = 455 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.22-1.44(3H, m)、1.61-1.74(4H, m)、1.90-2.00(6H, m)、2.52-2.58(2H, m)、2.79-2.98(6H, m)、3.48(2H, s)、6.52(1H, s)、7.25-7.32(5H, m)、7.74(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.96(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.59(1H, s)

実施例 11

(E) – N – (7 – メトキシ – 5, 6 – ジヒドロ – 7 H – シクロペンタ [d] ピリミジン – 4 – イル) – 4 – [3 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イル) プロパノイル] アニリン (第1表の化合物II – 173)

(1 / 4 H_2O 付加物として)

白色結晶

m.p. 193 – 195 °C (分解)

Mass ; $m/z = 468 (M^+)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.50-1.82(4H, m)、2.00-2.38(4H, m)、2.40-2.56(1H, m)、2.64-2.80(1H, m)、2.90-3.12(3H, m)、3.54(2H, s)、3.58(3H, s)、4.72-4.77(1H, m)、6.59(1H, s)、6.87(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、7.04(1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$)

15.6Hz)、7.26-7.34(5H, m)、7.79(2H, d, J=8.8Hz)、7.97(2H, d, J=8.8Hz)、
8.75(1H, s)

実施例 1 2

N-(7-メトキシ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-168)

(1/4 H₂O 付加物として)

白色結晶

m.p. 178-180°C

Mass; m/z=470 (M⁺)

NMR(δ , CDCl₃); 1.19-1.45(3H, m)、1.60-1.81(4H, m)、1.88-2.01(2H, m)、
2.07-2.24(1H, m)、2.39-2.60(1H, m)、2.64-2.78(1H, m)、2.85-3.02(5H, m)、
3.48(2H, s)、3.58(3H, s)、4.71-4.76(1H, m)、6.52(1H, s)、7.21-7.28
(5H, m)、7.76(2H, d, J=8.8Hz)、7.96(2H, d, J=8.8Hz)

実施例 1 3

(E)-N-(7-フルオロ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-188)

淡黄色粉末

Mass; m/z=456 (M⁺)

NMR(δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1.47-1.90(4H, m)、1.96-2.16(2H, m)、1.86
-2.16(1H, m)、2.16-2.76(3H, m)、2.76-3.23(4H, m)、3.54(2H, s)、5.70
-5.78 及び 5.96-6.06(計1H, 各m)、6.89(1H, d, J=15-16Hz)、7.02(1H, dd,
J=15-16Hz, J=5-6Hz)、7.18-7.40(5H, m)、7.86-8.04(4H, m)、8.46(1H, s)、
8.74(1H, s)

実施例 1 4

N-(7-フルオロ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン・2HCl(第1表の化合物II-183の2HCl塩)

(1/2 H₂O 付加物として)

白色結晶

m.p. 173 - 175 °C

Mass ; m/z = 458 (M⁺)

NMR(δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.55-1.98(7H, m)、2.16-2.80(2H, m)、2.80-3.47(8H, m)、4.30(2H, d, J=4.9Hz)、5.95-6.02 及び 6.20-6.31(計1H, 各m)、7.36-7.53(3H, m)、7.59-7.76(2H, m)、7.90-8.12(4H, m)、8.88(1H, s)、10.70(1H, s)、10.88(1H, br)

実施例 15

(E)-N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロペノイル}アニリン(第1表の化合物II-29)

(1/2 H₂O 付加物として)

白色粉末

m.p. 198 - 199.5 °C

Mass ; m/z = 468 (M⁺)

NMR(δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.50-1.68(2H, m)、1.76-1.82(2H, m)、2.00-2.28(5H, m)、2.88-3.04(6H, m)、3.47(2H, s)、3.80(3H, s)、6.80-6.95(3H, m)、7.01(1H, dd, J=15.1Hz, J=6.4Hz)、7.23(2H, d, J=8.3Hz)、7.57(1H, s)、7.84(2H, d, J=8.8Hz)、7.94(2H, d, J=8.8Hz)、8.61(1H, s)

実施例 16

(E)-N-(5,6-ジエチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロペノイル]アニリン(第1表の化合物II-200)

淡黄色粉末

Mass (CI) ; m/z = 455 (M⁺+1)

NMR(δ, CDCl₃) ; 1.20-1.38(6H, m)、1.46-1.88(4H, m)、1.96-2.16(2H, m)、2.15-2.40(1H, m)、2.60-2.84(4H, m)、2.88-3.02(2H, m)、3.51(2H, s)、6.71(1H, s, br)、6.88(1H, d, J=15-16Hz)、7.04(1H, dd, J=15-16Hz, J=6-7Hz)、

7.20-7.45 (5H, m)、7.35 (2H, d, J=8-9Hz)、7.97 (2H, d, J=8-9Hz)、8.64 (1H, s)

実施例 17

(E) - N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - {3 - [1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロパノイル} アニリン (第1表の化合物II-11)

(1/2 H₂O 付加物として)

白色粉末

m.p. 209 - 210.5 °C

Mass ; m/z = 456 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃); 1.52-1.64 (2H, m)、1.80-1.84 (2H, m)、2.05-2.10 (2H, m)、2.13-2.22 (2H, m)、2.23-2.31 (1H, m)、2.90-3.02 (6H, m)、3.49 (2H, s)、6.90 (1H, d, J=15.1Hz)、6.92-7.03 (3H, m)、7.28-7.30 (2H, m)、7.85 (1H, s)、7.88 (2H, d, J=8.8Hz)、7.94 (2H, d, J=8.8Hz)、8.60 (1H, s)

実施例 18

N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - {3 - [1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロパノイル} アニリン (第1表の化合物II-8)

(1/2 H₂O 付加物として)

淡黄色粉末

m.p. 179 - 181 °C

Mass ; m/z = 458 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃); 1.29-1.45 (3H, m)、1.66-1.80 (4H, m)、1.94-2.10 (2H, m)、2.15-2.26 (2H, m)、2.82-3.05 (8H, m)、3.56 (2H, s, br)、6.46 (1H, s)、6.96-7.05 (2H, m)、7.25-7.36 (2H, m)、7.78 (2H, d, J=8.8Hz)、7.96 (2H, d, J=8.8Hz)、8.66 (1H, s)

実施例 19

(E) - N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - {3 - [1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル]

プロペノイル} アニリン (第1表の化合物II-17)

白色粉末

m.p. 210-211°C

Mass (CI) ; m/z = 457 ($M^+ + 1$)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.51-1.85 (4H, m), 2.02-2.30 (5H, m), 2.83-3.06 (6H, m), 3.52 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.95-7.12 (4H, m), 7.23-7.35 (1H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.66 (1H, s)

実施例20

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル} アニリン・2HCl (第1表の化合物II-14の2HCl塩)

(3/2H₂O付加物として)

白色粉末

m.p. > 252°C (分解)

Mass (CI) ; 459 ($M^+ + 1$)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.24-1.40 (3H, m), 1.54-1.77 (4H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.82-2.91 (4H, m), 2.91-3.05 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.65 (1H, s)

実施例21

4-[1-オキソ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチレンインダノ-5-イル]アミノ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン (第2表の化合物III-3)

4-(1-オキソインダノ-5-イル)アミノ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン 1.96g のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下で28%ナトリウムメトキシド・メタノール溶液 1.70g を加え、次いで1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 1.80g を滴下した。1.5時間攪拌後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧

下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、クロロホルムで再結晶して、標題化合物 1.35 g を淡黄色結晶として得た。

(1/2 H₂O 付加物として)

m.p. > 260° (分解)

Mass; m/z = 450 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃); 1.45-1.85 (4H, m)、1.96-2.46 (5H, m)、2.80-3.10 (6H, m)、3.56 (2H, s)、3.70 (2H, s)、6.55 (1H, s)、6.70 (1H, d, J=9.8Hz)、7.24-7.41 (6H, m)、7.82 (1H, d, J=5.3Hz)、8.18 (1H, s)、8.66 (1H, s)

実施例 22

4-[1-オキソ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチルインダ-5-イル]アミノ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン (第2表の化合物III-4)

4-[1-オキソ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチレンインダ-5-イル]アミノ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン 1.35 g のテトラヒドロフラン 60 ml、エタノール 60 ml 及び酢酸 1 ml の混合溶液に、酸化白金 0.53 g を加えた後、水素気流下で、室温にて 8 時間攪拌した。触媒を濾別後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.31 g を淡黄色粉末として得た。

m.p. 200-202°C

Mass; m/z = 452 (M⁺)

NMR (δ, CDCl₃); 1.18-2.12 (9H, m)、2.12-2.30 (2H, m)、2.62-3.08 (8H, m)、3.25-3.44 (1H, m)、3.55 (2H, s)、6.49 (1H, s)、7.20-7.41 (6H, m)、7.71 (1H, d, J=8.3Hz)、8.10 (1H, d, J=1-2Hz)、8.66 (1H, s)

実施例 23

N-(5-エチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-205)

4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン 0.23 g と 4-クロロ-5-エチルピリミジン 0.13 g をエタノール 10 ml に加え、次いで塩酸のエタノール溶液 2 ml (塩酸 0.071 g を含む) を加えた

後還流下で2時間反応させた。冷却後、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液を加えてアルカリ性とした後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物0.18gを淡黄色結晶として得た。

m.p. 136.5 - 138°C

Mass (CI); $m/z = 429 (M^+ + 1)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.24-1.43 (3H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.56-1.80 (4H, m), 1.87-2.05 (2H, m), 2.61 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.81-3.00 (4H, m), 3.51 (2H, s), 6.63 (1H, s, br), 7.18-7.37 (5H, m), 7.77 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.71 (1H, s)

実施例 24

N - (5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-イル) - 4 - {3 - [1 - (2-ニトロベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (第1表の化合物 II - 242)

(1) N - (5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-イル) - 4 - [3 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) プロパノイル] アニリン

4 - [3 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) プロパノイル] アニリン 4.53g と 4-クロロ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [d] ピリミジン 3.83g をクロロホルム 80ml に加え、次いで塩酸のクロロホルム溶液 (塩酸 0.9g を含む) 10ml を加えた後、5時間加熱還流した。反応終了後氷冷下で28%ナトリウムメトキシドを加えてアルカリ性とし、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 6.16g を茶色粉末として得た。

Mass; $m/z = 392 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1.00-1.27 (2H, m), 1.52-1.87 (5H, m), 2.05 (3H, s), 2.03-2.23 (2H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 2.87-3.11 (6H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 4.46-4.58 (1H, m), 7.86-7.96 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.70 (1H, s)

(2) N - (5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-

イル) - 4 - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパノイル] アニリン・
2 HCl 塩

N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イ
ル) - 4 - [3 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) プロパノイル] アニ
リン 6.16 g に濃塩酸 30 ml を加え、7 時間加熱還流した後、減圧下で濃縮
した。得られた残渣をメタノールで洗浄し、標題化合物 3.38 g を黄色粉末と
して得た。

Mass; $m/z = 350 (M^+)$

NMR (δ , CD_3OD); 1.36-1.56 (2H, m)、1.64-1.83 (3H, m)、1.95-2.09 (2H, m)、
2.92-3.24 (8H, m)、3.35-3.46 (2H, m)、7.08-7.25 (1H, m)、7.90 (2H, d,
J=9.2Hz)、8.08 (2H, d, J=9.2Hz)、8.75 (1H, s)

(3) N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 -
イル) - {3 - [1 - (2 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アセチ
ル} アニリン

N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)
- 4 - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパノイル] アニリン・2 HCl 塩
1.00 g にアセトン 30 ml、炭酸カリウム 7.12 g 及び 2 - ニトロベンジル
ブロマイド 0.62 g を加え、室温で 2 時間攪拌し、一晩放置した。次いで固体
を濾別し、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーに付し、標題化合物 0.72 g を白色粉末として得た。

m.p. 164 - 166 °C

Mass (SIMS); $m/z = 486 (M^+ + 1)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.16-1.40 (3H, m)、1.52-1.77 (4H, m)、1.94-2.08 (2H, m)、
2.09-2.27 (2H, m)、2.72-3.06 (8H, m)、3.75 (2H, s)、6.47 (1H, s)、7.32-
7.43 (1H, m)、7.48-7.59 (1H, m)、7.60-7.68 (1H, m)、7.76 (2H, d, J=8.5Hz)、
7.74-7.83 (1H, m)、7.96 (2H, d, J=9.2Hz)、8.65 (1H, s)

実施例 25

N - (5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 - [(1 - ベンジルピペリ
ジン - 4 - イル) アセチル] アニリン (第 1 表の化合物 II - 220)

4 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アセチル] アニリン・2 HCl
塩 7.00 g と 4 - クロロ - 5 - メチルピリミジン 8.38 g をクロロホルム
70 ml に加え、更に塩酸のエタノール溶液 10 ml (塩酸 1.7 g を含む) を加え
た後、還流下で 5 時間反応させた。反応後、28% ナトリウムメチラートのメタ
ノール溶液を加えてアルカリ性とした後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 5.30 g を淡黄色結晶
として得た。

m.p. 211 - 213 °C

Mass; m/z = 400 (M⁺)

NMR (δ , CDCl₃); 1.26-1.47 (2H, m)、1.63-1.80 (3H, m)、1.89-2.08 (2H, m)、
2.25 (3H, s)、2.76-2.93 (4H, m)、3.48 (2H, s)、6.58 (1H, s, br)、7.17-7.38
(5H, m)、7.78 (2H, d, J=8.6Hz)、7.97 (2H, d, J=8.6Hz)、8.24 (1H, s)、8.70
(1H, s)

実施例 26

N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イ
ル) - 4 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アセチル] アニリン (第 1
表の化合物 II - 1)

(1) N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イ
ル) - 4 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) アセチル] アニリン

4 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) アセチル] アニリン・トリフル
オロ酢酸塩 6.63 g と 4 - クロロ - 5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ
[d] ピリミジン 3.01 g をクロロホルム 50 ml に加え、次いで塩酸のクロロ
ホルム溶液 10 ml (塩酸 0.6 g を含む) を加えた後、還流下で 3 時間反応させ
た。反応後、冷却下で 28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液を加えて
アルカリ性とした。固形物をろ別後、減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 6.08 g を黄白色粉末とし
て得た。

m.p. 225 - 227 °C

Mass (CI); m/z = 379 (M⁺+1)

NMR(δ , CDCl_3); 1.12-1.33(2H, m)、1.72-1.92(2H, m)、2.04-2.35(3H, m)、2.09(3H, s)、2.52-2.68(1H, m)、2.68-2.93(4H, m)、2.93-3.18(3H, m)、3.94-4.12(1H, m)、4.55-4.70(1H, m)、6.65(1H, s, br)、7.79(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.65(1H, s)

(2) N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(ピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン・2HCl塩

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン
6.08gに濃塩酸50mlを加えて加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を熱エタノールで洗浄し、標題化合物5.13gを黄白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 337 (M^+ + 1)$

NMR(δ , CDCl_3 -DMSO- d_6); 1.48-1.69(2H, m)、1.84-2.00(2H, m)、2.10-2.35(3H, m)、2.72-3.21(8H, m)、3.21-3.38(2H, m)、7.92(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.84(1H, s)、10.64(1H, s)

(3) N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(ピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン1.34gにアセトン50mlと炭酸カリウム1.14gとベンジルブロマイド0.4mlを加え、室温で4時間攪拌した。固体を濾別した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物1.05gを黄白色粉末として得た。

m.p. 212-214°C (分解)

Mass; $m/z = 426 (M^+)$

NMR(δ , CDCl_3); 1.28-1.48(2H, m)、1.67-1.80(2H, m)、1.90-2.09(3H, m)、2.12-2.28(2H, m)、2.79-2.90(6H, m)、2.98-3.05(2H, m)、3.49(2H, s)、6.42(1H, s)、7.20-7.38(5H, m)、7.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.96(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.66(1H, s)

実施例 27

N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル}アニリン(第1表の化合物II-219)

実施例26の(1)、(2)、(3)における4-クロロ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジンの代わりに4-クロロ-5-メチルピリミジンを用い、ベンジルブロマイドの代わりに2-クロロメチルピリジンを用いた他は、実施例26-(1)、(2)、(3)と同様に反応させ、それぞれ以下の化合物を得た。

(1) N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

黄白色固体

Mass(CI); $m/z = 353 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.12-1.30(2H, m)、1.73-1.93(3H, m)、2.08(3H, s)、2.26(3H, s)、2.52-2.67(1H, m)、2.84-2.93(2H, m)、3.02-3.17(1H, m)、3.73-3.86(1H, m)、4.54-4.67(1H, m)、6.92(1H, s)、7.82(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.97(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.24(1H, s)、8.69(1H, s)

(2) N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[(ピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

黄白色固体

Mass(CI); $m/z = 311 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.46-1.70(2H, m)、1.82-1.98(3H, m)、2.42(3H, s)、2.83-3.09(2H, m)、3.02(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、3.21-3.38(2H, m)、7.85(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.02(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.43(1H, s)、8.86(1H, s)、10.36(1H, s)

(3) N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル}アニリン

白色結晶

m.p. 207-209°C

Mass(CI); $m/z = 402 (M^+ + 1)$

NMR (δ , CDCl_3); 1.33-1.50 (2H, m)、1.66-1.81 (2H, m)、1.81-1.94 (1H, m)、2.07-2.20 (2H, m)、2.52 (3H, s)、2.86 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、2.78-2.95 (2H, m)、3.64 (2H, s)、6.63 (1H, s)、7.11-7.20 (1H, m)、7.40 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、7.61-7.70 (1H, m)、7.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.98 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.25 (1H, s)、8.55 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$)、8.70 (1H, s)

実施例 28

(E)-N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ブテノイル]アニリン (第1表の化合物II-6)

4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシブタノイル]アニリン・トリフルオロ酢酸塩 1.21 g にエタノール 30 ml と 4-クロロ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン 0.58 g を加え、塩酸のエタノール溶液 1 ml (塩酸 0.29 g を含む) を加え、60℃で40分加熱攪拌した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.40 g を黄色粉末として得た。

m.p. 184-185℃

Mass(CI); $m/z = 453 (M^+ + 1)$

NMR (δ , CDCl_3); 1.24-1.60 (3H, m)、1.60-1.82 (2H, m)、1.88-2.05 (2H, m)、2.10-2.34 (4H, m)、2.80-2.98 (4H, m)、2.98-3.08 (2H, m)、3.50 (2H, s)、6.48 (1H, s, br)、6.90 (1H, d, $J=16.9\text{Hz}$)、6.98-7.12 (1H, m)、7.12-7.41 (5H, m)、7.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.66 (1H, s)

実施例 29

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブタノイル]アニリン (第1表の化合物II-3)

(E)-N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ブテノイル]

流下、室温で45分間攪拌した。固体を濾別した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物0.19gを白色粉末として得た。

m.p. 170-173°C

Mass(CI); $m/z = 455 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.14-1.38(5H, m)、1.56-1.83(6H, m)、1.83-2.01(2H, m)、2.14-2.27(2H, m)、2.85-2.96(4H, m)、2.96-3.06(2H, m)、3.49(2H, s)、6.42(1H, s, br)、7.19-7.35(5H, m)、7.76(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.97(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.65(1H, s)

実施例30

(a) N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン(第1表の化合物II-216)、

(b) N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジル-4-エトキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン(第1表の化合物II-215)及び

(c) N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アセチル]アニリン(第1表の化合物II-217)

4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン・トリフルオロ酢酸塩1.04gにエタノール30mlと4-クロロ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン0.59gを加え、次いで塩酸のエタノール溶液1ml(塩酸0.29gを含む)を加え、60°Cで45分間攪拌した。その後トリエチルアミン1mlと水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物(a)、(b)及び(c)をそれぞれ0.60g、0.23g及び0.05gを得た。

(a)の化合物

黄白色結晶

m.p. 193 - 195 °C

Mass(CI); $m/z = 443 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.62-1.88(4H, m)、2.12-2.30(2H, m)、2.42-2.58(2H, m)、
2.58-2.72(2H, m)、2.86(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、2.93-3.06(2H, m)、3.08(2H, s)、
3.56(2H, s)、4.14(2H, s)、6.49(1H, s, br)、7.21-7.38(5H, m)、7.79(2H, d,
 $J=8.6\text{Hz}$)、7.95(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.66(1H, s)

(b) の化合物

黄白色結晶

m.p. 142 - 143 °C

Mass(CI); $m/z = 471 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.13(3H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、1.74-1.95(4H, m)、2.13-2.28(2H,
m)、2.28-2.44(2H, m)、2.54-2.70(2H, m)、2.85(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、3.01(2H,
t, $J=7.9\text{Hz}$)、3.10(2H, s)、3.40-3.48(2H, m)、3.51(2H, s, br)、6.43(1H,
s)、7.18-7.38(5H, m)、7.76(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.96(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.65
(1H, s)

(c) の化合物

微黄色結晶

m.p. 165 - 167 °C

Mass; 424 (M^+)

NMR(δ , $CDCl_3$); 2.12-2.28(4H, m)、2.53-2.66(2H, m)、2.78-2.91(2H, m)、
2.91-3.08(4H, m)、3.60(2H, s)、3.61(2H, s)、5.54(1H, s, br)、6.47(1H,
s)、7.20-7.59(5H, m)、7.77(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.99(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.65
(1H, s)

実施例 31

N - (5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イ
ル) - 4 - [(1 - ベンジル - 4 - ピペリジニリデン) アセチル] アニリン (第
1 表の化合物 II - 4)

4 - [(1 - ベンジル - 4 - ピペリジニリデン) アセチル] アニリン 2.33

gと4-クロロ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン
 1.63gをクロロホルム40mlとエタノール20mlの混合溶媒に加え、更に塩酸のエタノール溶液6ml(塩酸0.4gを含む)を加えた後、50~60℃で3.5時間加熱攪拌した。次いで氷冷下に28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液を加えてアルカリ性とした後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物0.3gを黄白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 425 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 2.13-2.24(2H, m)、2.40-2.51(2H, m)、2.51-2.65(4H, m)、2.75-2.90(2H, m)、2.90-3.06(4H, m)、3.54(2H, s)、6.50(1H, s)、6.64(1H, s)、7.18-7.43(5H, m)、7.61(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.95(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.65(1H, s)

実施例32

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン・2HCl(第1表の化合物II-104の2HCl塩)

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン0.20gに1,2-ジクロロエタン30mlとトリエチルシラン0.07mlを加え、次いでトリフルオロ酢酸0.35mlを加えた後、50℃で3時間加熱攪拌した。反応後溶媒を減圧留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄土色固体を得た。固体をイソプロピルアルコールから再結晶化させた後、更に塩酸で処理することにより標題化合物0.05gを白色粉末として得た。

(3/4H₂O付加物として)

m.p. 187℃(分解)

Mass(CI); $m/z = 447 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.14-1.46(2H, m)、1.46-1.84(5H, m)、1.88-2.12(2H, m)、

2.12-2.20 (2H, m)、2.74-3.10 (8H, m)、3.70-3.85 (2H, m)、6.40 (1H, s)、6.87-7.02 (2H, m)、7.16-7.20 (6H, m)、7.76 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.65 (1H, s)

実施例 33

N-(7-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-167)

4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン 0.60 g と 7-アセトキシ-4-クロロ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン 0.51 g をエタノール 15 ml に加え、次いで塩酸のエタノール溶液 3 ml (塩酸 0.19 g を含む) を加えた後、還流下で 30 分反応させた。冷却後 28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液を加えてアルカリ性とした後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.49 g を白色結晶として得た。

m.p. 189-190°C

Mass; $m/z = 456 (M^+)$

NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6); 1.21-1.45 (3H, m)、1.56-1.81 (4H, m)、1.86-2.11 (3H, m)、2.47-3.08 (7H, m)、3.50 (2H, s)、4.83 (1H, br)、5.05-5.17 (1H, m)、7.16-7.38 (5H, m)、7.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.16 (1H, s)、8.68 (1H, s)

実施例 34

N-(7-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン(第1表の化合物II-236)

4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリンの代わりに 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリンを用いた他は、実施例 33 と同様に反応させて、標題化合物を白色結晶として得た。

m.p. 174-176°C

Mass; $m/z = 442 (M^+)$

NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6); 1.18-1.48(3H, m)、1.66-1.80(2H, m)、1.88-2.13(4H, m)、2.50-2.66(1H, m)、2.66-3.05(3H, m)、2.85(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、3.49(2H, s)、5.09-5.20(1H, m)、7.18-7.43(6H, m)、7.85(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.95(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.69(1H, s)

実施例 35

N-(7-アセトキシ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン(第1表の化合物II-237)

N-(7-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン 0.35 g にクロロホルム 20 ml と無水酢酸 0.65 ml を加え、4時間加熱還流した。次いで溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.16 g を白色結晶として得た。

(1/2 H_2O 付加物として)

m.p. 210-212°C

Mass; $m/z = 484 (M^+)$

NMR (δ , CDCl_3); 1.29-1.47(3H, m)、1.54-1.63(2H, m)、1.68-1.94(4H, m)、2.15(3H, s)、2.67-3.04(4H, m)、2.86(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、3.50(2H, s, br)、6.07-6.14(1H, m)、6.53(1H, s)、7.19-7.34(5H, m)、7.78(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.98(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.78(1H, s)

実施例 36

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-272)

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-ニトロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン 0.59 g にエタノール 20 ml、メタノール 40 ml、酢酸 5 ml 及び酸化白金 0.05 g を加え、水素気流下に室温で4時間攪拌した。次いで、固体を濾別し、溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をエタノールから再結晶し、標題化合物 0.32 g を淡褐色結晶として得た。

Mass; $m/z = 455 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.12-1.32 (3H, m)、1.56-1.77 (4H, m)、1.83-1.98 (2H, m)、2.14-2.28 (2H, m)、2.79-3.07 (8H, m)、3.47 (2H, s)、4.81 (2H, s, br)、6.43 (1H, s, br)、6.62-6.68 (2H, m)、6.97 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、7.05-7.11 (1H, m)、7.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.97 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.65 (1H, s)

実施例 37

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-アセチルアミノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物 II-249)

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン 0.17 g にクロロホルム 30 ml、無水酢酸 1 ml 及び 4-ジメチルアミノピリジン 0.38 g を加え、50℃で10分間攪拌した。次いで溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.06 g を白色結晶として得た。

m.p. 219-221.5℃

Mass; $m/z = 497 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.14-1.34 (2H, m)、1.34-1.50 (1H, m)、1.66-1.89 (4H, m)、1.96-2.10 (2H, m)、2.14 (3H, s)、2.11-2.28 (2H, m)、2.80-3.08 (8H, m)、3.57 (2H, s)、6.44 (1H, s)、6.94-7.01 (1H, m)、7.25 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$)、7.23-7.31 (1H, m)、7.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.97 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.27 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.65 (1H, s)、11.04 (1H, s)

実施例 38

N-アセチル-N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン・2HCl (第1表の化合物 II-221 の 2HCl 塩)

N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イ

ル) - 4 - [3 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) プロパノイル] アニリン 0.72 g のクロロホルム 10 ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 0.66 g と塩化アセチル 0.46 ml を加えた。氷冷下で 1 時間攪拌した後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物のフリー体を得た。これを酢酸エチルに溶解し、塩化水素ガスにより処理して、標題化合物 0.54 g を微褐色結晶として得た。

(H₂O 付加物として)

m.p. 128 - 131.5 °C

Mass(CI); m/z = 483 (M⁺+1)

NMR(δ, CDCl₃); 1.52-1.96(5H, m)、2.00-2.38(4H, m)、2.23(3H, s)、2.53-2.86(4H, m)、2.93-3.12(2H, m)、3.34-3.57(4H, m)、4.16(2H, d, J=4.4Hz)、7.35(2H, d, J=8.1Hz)、7.40-7.53(3H, m)、7.57-7.70(2H, m)、8.08(2H, d, J=8.1Hz)、8.83(1H, s)、12.25(1H, s, br)

実施例 39-78

実施例 1、2、3、23、24あるいは36と同様にして、以下の化合物を得た。

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
39	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン・2HCl (第1表の化合物II-20の2HCl塩)	(3/2H ₂ O 付加物として) 白色粉末 m.p. 205-209°C (分解)
40	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-50)	白色粉末 m.p. 213-216°C
41	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン・2HCl (第1表の化合物II-56の2HCl塩)	(1/4H ₂ O 付加物として) 黄色結晶 m.p. 189-191°C
42	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン・2HCl (第1表の化合物II-32の2HCl塩)	(1/2H ₂ O 付加物として) 黄白色粉末 m.p. 186-188°C
43	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-38)	黄白色粉末 m.p. 169.5-172°C
44	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-ベンジルオキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-239)	(1/2H ₂ O 付加物として) 黄白色粉末 m.p. 193-195°C
45	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン・HCl (第1表の化合物II-68のHCl塩)	黄白色粉末 m.p. 192-195°C (分解)

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
46	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-214)	(1/2H ₂ O 付加物として) 白色粉末 m.p. 116-117.5°C
47	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-80)	(1/4H ₂ O 付加物として) 黄白色結晶 m.p. 216-218°C
48	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-232)	黄色結晶 m.p. 209-211.5°C
49	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-シアノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-218)	白色粉末 m.p. 180-182.5°C
50	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-シアノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-225)	白色粉末 m.p. 188-190°C (分解)
51	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(1-ナフチルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-224)	白色粉末 m.p. 197-199°C
52	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(sec-フェネチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン (第1表の化合物II-86)	淡黄色結晶 m.p. 190-193°C (分解)

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
53	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-110)	黄色結晶 m.p. 181.5-183°C
54	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-210)	淡褐色結晶 m.p. 167-169°C
55	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-116)	(1/4H ₂ O 付加物として) 淡褐色結晶 m.p. 174-175°C
56	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(6-メチル-2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-238)	微黄色結晶 m.p. 200-201.5°C
57	(E)-N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-107)	黄白色結晶 m.p. 199-200°C
58	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-231)	白色結晶 m.p. 198.5-200°C
59	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3, 4-エチレンジオキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-235)	黄白色結晶 m.p. 185-186°C
60	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2, 3-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-233)	白色結晶 m.p. 179-181°C

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
61	N-(6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル]アニリン・2HCl (第1表の化合物II-198の2HCl塩)	(1/2H ₂ O 付加物として) 微黄色結晶 m.p. 225-227°C
62	N-(ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-136)	微黄色結晶 m.p. 149.5-151°C
63	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン・2HCl (第1表の化合物II-189の2HCl塩)	(1/2H ₂ O 付加物) 白色粉末 m.p. 180-184°C
64	N-(5,6-ジエチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-223)	白色針状結晶 m.p. 137-139°C
65	N-(5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-154)	白色粉末 m.p. 149.5-151°C
66	N-(5-エトキシカルボニルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-222)	淡黄色結晶 m.p. 117-118.5°C
67	N-(6-エトキシピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-149)	淡黄色結晶 m.p. 168-170°C
68	N-(6-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-190)	(1/2H ₂ O 付加物として) 白色針状結晶 m.p. 175-177°C
69	N-(5-クロロピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン (第1表の化合物II-229)	淡褐色結晶 m.p. 142-144°C

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
70	N-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-230)	淡黄色結晶 m.p. 151-153°C
71	N-(5-ニトロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-240)	黄色結晶 m.p. 126-128°C
72	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-248)	白色結晶 m.p. 142-143°C
73	N-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン(第1表の化合物II-241)	(1/4H ₂ O 付加物として) 黄橙色結晶 m.p. 163-165°C
74	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-74)	白色粉末 m.p. 200-202°C
75	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-243)	白色粉末 m.p. 184.5-186°C
76	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-271)	淡褐色粉末 m.p. 174-176.5°C
77	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(3-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}アニリン(第1表の化合物II-244)	(1/2H ₂ O 付加物として) 白色針状結晶 m.p. 187-188°C

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
78	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{3-[1-(4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル} アニリン (第1表の化合物II-44)	白色粉末 NMR (δ , CD ₃ OD); 1.20-1.49 (3H, m), 1.58-1.80 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.87-3.03 (8H, m), 3.59 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s)

実施例 79-91

実施例 3、25、26、27又は31と同様にして、以下の化合物を得た。

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
79	N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル] アニリン (第1表の化合物II-234)	白色結晶 m.p. 212-214°C
80	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]-2-メトキシアニリン・2HCl (第1表の化合物II-245の2HCl塩)	(3/2H ₂ O 付加物として) 白色結晶 m.p. 228-232°C
81	N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]-2-メトキシアニリン・2HCl (第1表の化合物II-246の2HCl塩)	(H ₂ O付加物として) 白色結晶 m.p. 215-219°C
82	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]-2-クロロアニリン (第1表の化合物II-247)	微黄色結晶 m.p. 128-130°C
83	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(4-フルオロベンジル)-4-ピペリジニリデン]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-10)	黄色結晶 m.p. 195-197°C (分解)

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
84	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-7)	白色結晶 m.p. 191-193°C
85	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-109)	白色結晶 m.p. 196-197.5°C
86	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-37)	黄白色結晶 m.p. 168-170°C
87	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-103)	白色結晶 m.p. 197-199°C
88	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-258)	白色結晶 m.p. 209-211°C
89	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[(1-フェネチルピペリジン-4-イル)アセチル] アニリン (第1表の化合物II-301)	白色結晶 m.p. 193-194°C
90	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[(1-ジフェニルメチルピペリジン-4-イル)アセチル] アニリン (第1表の化合物II-302)	白色結晶 m.p. 195.5-197°C
91	N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-{[1-(2-フリルメチル)ピペリジン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II-269)	白色結晶 m.p. 207-209°C

実施例	化 合 物	性 状 ・ 物 性
92	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4- -[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジ ン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の 化合物II-317)	黄白色結晶 m.p. 167.5-169°C
93	N-(5-エチルピリミジン-4-イル)-4- -[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセチル] アニリン (第1表の化合物II- 252)	白色結晶 m.p. 169-171°C
94	N-(5-プロピルピリミジン-4-イル)-4- -[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセチル] アニリン (第1表の化合物II- 253)	黄色結晶 m.p. 140.5-141.5°C
95	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4- -[1-(3-チエニルメチル)ピペリジ ン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化 合物II-259)	白色結晶 m.p. 212-214°C
96	N-(5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [d]ピリミジン-4-イル)-4- -[1-(3-チエニルメチル)ピペリジ ン-4-イル]アセチル} アニリン (第1表の化合物II- 267)	黄白色結晶 m.p. 193-195°C
97	N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4- -[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセチル]-3-メトキシアニリン (第1表の 化合物II-266)	淡褐色結晶 m.p. 168-170°C

参考例 1

4 - [3 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) プロペノイル] ニトロベンゼン

(4 - ニトロベンゾイルメチル) ホスホン酸ジエチル 3.03 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、氷冷下で 64% 水素化ナトリウム 0.40 g を加えた。約 10 分後、4 - ホルミル - 1 - ベンジルピペリジン 4.07 g を加えて、氷冷下で 30 分攪拌した後、室温で約 16 時間攪拌した。反応終了後、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.99 g を淡黄色結晶として得た。

Mass ; $m/z = 350 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$) ; 1.47-1.70 (2H, m)、1.70-1.87 (2H, m)、1.97-2.16 (2H, m)、2.16-2.40 (1H, m)、2.86-3.02 (2H, m)、3.53 (2H, m)、6.82 (1H, dd, $J=15.6\text{Hz}$, $J=-1\text{Hz}$)、7.09 (1H, dd, $J=15.6\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$)、7.21-7.37 (5H, m)、8.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.32 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 2

(E) - 4 - [3 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) プロペノイル] アニリン

(E) - 4 - [3 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) プロペノイル] ニトロベンゼン 1.27 g を酢酸 10 ml と塩酸 2 ml の混合液に加え、次いで、氷冷下で塩化第一スズ 1.38 g を加えて 24 時間攪拌した。反応途中塩化第一スズ 0.69 g を 2 回追加した。反応終了後、減圧下に濃縮して、標題化合物の粗製物 5.50 g を得た。これを精製することなくそのまま次の反応に用いた。

Mass ; $m/z = 320 (M^+)$

TLC Rf 値 ; 0.42 (メルク社シリカゲル ; 60 F_{254} 、溶媒 ; クロロホルム / メタノール = 9 / 1)

参考例 3

4 - [3 - (1 - α -ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロペノイル] ニトロベンゼン

(4-ニトロベンゾイルメチル)ホスホン酸ジエチル 2.0 g のアセトニトリル 20 ml 溶液に、塩化リチウム 0.28 g、ジイソプロピルエチルアミン 0.85 g 及び 4-ホルミル-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 2.13 g を加え、室温で約 3 日攪拌した。次いで水を加え、トルエンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.76 g を淡黄色結晶として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 261$ ($M^+ - 99$)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.37-1.53 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.77-1.86 (2H, m)、2.40-2.52 (2H, m)、2.74-2.87 (2H, m)、4.08-4.28 (2H, m)、6.85 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 15.6 Hz)、7.06 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 15.1 Hz)、8.05 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、8.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

参考例 4

(E)-4-[3-(ピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン

(E)-4-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン 2.52 g の塩化メチレン 20 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 3 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。その後、トリフルオロ酢酸 7 ml を追加し、3 時間攪拌した。次いで溶媒を留出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物 0.7 g を淡黄色粉末として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 261$ ($M^+ + 1$)

NMR (δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1.80-2.12 (4H, m)、2.30-2.70 (1H, m)、2.89-3.08 (2H, m)、3.44-3.68 (2H, m)、6.90 (1H, d, $J=15-16$ Hz)、7.04 (1H, dd, $J=15-16$ Hz, $J=6-7$ Hz)、8.06 (2H, d, $J=8-9$ Hz)、8.32 (2H, d, $J=8-9$ Hz)

参考例 5

(E)-4-{3-[1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]プロペノイル}ニトロベンゼン

(E)-4-[3-(ピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン 3.0 g のジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、室温で 3-フルオロベンジルブ

ロマイド 1. 11 g と炭酸カリウム 2. 53 g を加えて 2 時間攪拌した。反応終了後、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1. 06 g を淡黄色結晶として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 369 (M^+ + 1)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.46-1.88 (4H, m)、2.00-2.12 (2H, m)、2.18-2.40 (1H, m)、2.84-3.50 (2H, m)、3.51 (2H, s)、6.82 (1H, dd, $J = -1\text{Hz}$, 15.6Hz)、6.88-6.99 (1H, m)、7.03-7.14 (3H, m)、7.20-7.34 (1H, m)、8.04 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)、8.31 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

参考例 5 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 6

(E) - 4 - { 3 - [1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル]
プロパノイル } ニトロベンゼン

橙色粉末

Mass (CI) ; $m/z = 369 (M^+ + 1)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.45-1.88 (4H, m)、1.92-2.16 (2H, m)、2.16-2.40 (1H, m)、2.85-3.00 (2H, m)、3.47 (2H, s)、6.81 (1H, dd, $J = -1\text{Hz}$, 15.6Hz)、6.95-7.05 (2H, m)、7.07 (1H, dd, $J = 6.4\text{Hz}$, $J = 15.6\text{Hz}$)、7.24-7.31 (2H, m)、8.03 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)、8.31 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

参考例 7

(E) - 4 - { 3 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル]
プロパノイル } ニトロベンゼン

褐色油状物

Mass ; $m/z = 380 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.46-1.84 (4H, m)、1.97-2.10 (2H, m)、2.20-2.35 (1H, m)、2.91-2.99 (2H, m)、3.46 (2H, s)、3.82 (3H, s)、6.88-6.92 (3H, m)、7.10 (1H, dd, $J = 6-7\text{Hz}$, 15-16Hz)、7.22-7.35 (2H, m)、8.03 (2H, d, $J = 8-9\text{Hz}$)、8.32 (2H, d, $J = 8-9\text{Hz}$)

参考例 8

(E) - 4 - { 3 - [1 - (4 - ピコリル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ
イル } ニトロベンゼン

褐色結晶

Mass ; $m/z = 351$ (M^+)

NMR (δ , $CDCl_3$) ; 1.55-1.66 (2H, m)、1.78-1.85 (2H, m)、1.85-2.14 (2H, m)、
2.25-2.37 (1H, m)、2.87-2.97 (2H, m)、3.53 (2H, s)、6.83 (1H, d, $J=15.6$ Hz)、
7.08 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, $J=15.6$ Hz)、7.28 (2H, d, $J=5.9$ Hz)、8.05 (2H, d, $J=$
8.8Hz)、8.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、8.55 (2H, d, $J=5.9$ Hz)

参考例 9

4 - クロロ - 7 - フルオロ - 5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピ
リミジン

(1) 7 - アセトキシ - 4 - クロロ - 5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ
[d] ピリミジン 24.2 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に水酸化リチウ
ム・水和物 5.54 g を加えて、室温で約 20 時間攪拌した。反応後水を加え、
次いでクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られ
た残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ -
5, 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [d] ピリミジン 10.5 g を得た。

Mass ; $m/z = 170$

NMR (δ , $CDCl_3$) ; 2.00-2.23 (1H, m)、2.52-2.73 (1H, m)、2.79-3.02 (1H, m)、
3.02-3.24 (1H, m)、5.20 (1H, br)、5.30 (1H, t, $J=8.0$ Hz)、8.90 (1H, s)

(2) 上記で得られた 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 7 H -
シクロペンタ [d] ピリミジン 5.00 g のクロロホルム 40 ml 溶液に、氷冷下
で、ジエチルアミノサルファトリフルオライド (DAST) 3.9 ml を滴下し、
同温度で 10 分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、水を加え、酢酸エチル
で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 3.09 g を黄色油状
物として得た。

Mass ; $m/z = 172$ (M^+)

NMR (δ , $CDCl_3$) ; 2.23-2.77 (2H, m)、2.87-3.40 (2H, m)、5.78-5.89 及び

6.05-6.18 (合計1H, 各m)、9.01(1H, s)

参考例 10

4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン
(E)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン 2.00 g をエタノール 30 ml と酢酸 5 ml の混合溶媒に加え、次いで酸化白金 0.20 g を加えた後、水素気流中、室温で 7.5 時間攪拌した。反応後触媒を濾別し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.69 g を淡黄色結晶として得た。

Mass; $m/z = 322$ (M^+)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.32-1.54(3H, m)、1.63-1.78(4H, m)、2.14-2.25(2H, m)、2.86(2H, t, $J=7.3$ Hz)、3.09-3.18(2H, m)、3.77(2H, s)、6.63(2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.28-7.37(5H, m)、7.78(2H, d, $J=8.8$ Hz)

参考例 11

(E)-4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン

4-ホルミル-1- α -ブトキシカルボニルピペリジンの代わりに4-ホルミル-1-アセチルピペリジンを用いた他は、参考例3と同様に反応させ標題化合物を黄橙色固体として得た。

Mass; $m/z = 302$ (M^+)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.36-1.57(2H, m)、1.83-1.99(2H, m)、2.12(3H, s)、2.48-2.75(2H, m)、3.10-3.25(1H, m)、3.85-3.96(1H, m)、4.63-4.75(1H, m)、6.86(1H, d, $J=15.9$ Hz)、7.06(1H, dd, $J=15.8$ Hz, 6.7Hz)、8.06(2H, d, $J=9.2$ Hz)、8.32(2H, d, $J=9.2$ Hz)

参考例 12

4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン

(E)-4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロペノイル]ニトロベンゼン 6.74 g にメタノール 300 ml と酸化白金 0.30 g を加え、水素気流下、室温で 3 時間攪拌した。次いで固体を濾別し、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物

4. 81 gを茶白色粉末として得た。

Mass; $m/z = 274 (M^+)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.02-1.25(2H, m)、1.46-1.86(5H, m)、2.08(3H, s)、2.43-2.61(1H, m)、2.90(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、2.95-3.09(1H, m)、3.70-3.86(1H, m)、4.27(2H, s, br)、4.52-4.64(1H, m)、6.65(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.80(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

参考例 13

N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

4-アセチルアミノアセトフェノン10.00gのテトラヒドロフラン溶液140mlとヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)10mlの混合溶液をアルゴン気流下で -60°C に冷却し、次いでリチウムジイソプロピルアミドの1.5Mテトラヒドロフラン溶液83mlを滴下した。滴下終了後 $-35\sim-30^\circ\text{C}$ で20分間攪拌した後再び -60°C に冷却した。1-ベンジル-4-ピペリドン10.68gを滴下し、次いで徐々に温度を室温まで上げた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にクエンチし、析出した標題化合物3.62gを濾取した。更に濾液を酢酸エチルで抽出、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物8.28gを得た。

白色結晶

Mass(CI); $m/z = 349 (M^+ + 1 - H_2O)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.67-1.89(4H, m)、2.22(3H, s)、2.50-2.77(4H, m)、3.05(2H, s)、3.62(2H, s)、4.14(1H, s)、7.21-7.45(5H, m)、7.66(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.87(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.07(1H, s, br)

参考例 14

N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリン及びN-アセチル-4-[(1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アセチル]アニリン

N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン11.90gのクロロホルム溶液に氷冷下でピリジン

15 mlを加え、次いで塩化チオニル 3.8 mlを滴下した。滴下終了後室温で約6時間攪拌した。反応終了後氷水を加え、次いで1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物の混合物 7.11 gを得た。

褐色液体

Mass(CI); $m/z = 349 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 2.20(3H, s)、2.37-2.63、2.85-3.02 及び3.60 (合計8H, いずれもm)、3.53及び3.56 (合計2H, いずれもs)、5.52及び6.62 (合計1H, 各々m 及びs)、7.18-7.39(5H, m)、7.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.85-8.05 (3H, m)。

参考例 15

N-アセチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

参考例 14 で得た N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリンと N-アセチル-4-[(1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アセチル]アニリンとの混合物 7.10 g をエタノール 80 ml とトルエン 30 ml の混合液に溶解し、次いで酸化白金 0.10 g を加えた後、水素気流下で 5.5 時間攪拌した。反応後触媒を濾別し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物 5.54 g を得た。

淡黄色結晶

Mass(CI); $m/z = 351 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.25-1.44(2H, m)、1.63-1.77(2H, m)、1.88-2.07(3H, m)、2.19(3H, s)、2.76-2.92(4H, m)、3.48(2H, s)、7.18-7.38(5H, m)、7.62(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、7.89(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、8.13(1H, s, br)

参考例 16

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン・2HCl 塩

N-アセチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニ

リン 5.54 g をエタノール 15 ml と濃塩酸 20 ml の混合液に加えた後、還流下で 4.5 時間加熱した。反応後減圧下で濃縮し、得られた固体をエタノールで洗浄して、標題化合物 6.20 g を得た。

淡褐色結晶

Mass(CI); $m/z = 309 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1.68-1.97(4H, m)、2.07-2.28(1H, m)、2.82-3.10(4H, m)、3.29-3.43(2H, m)、4.27(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$)、7.18(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、7.31-7.51(3H, m)、7.58-7.76(2H, m)、7.87(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

参考例 17

N- ϵ -ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセチル] アニリン

N- ϵ -ブトキシカルボニル-4-アセチルアニリン 2.00 g にテトラヒドロフラン 30 ml を加え、アルゴン気流下に -78°C で 1.7 M ϵ -ブチルリチウム・ペンタン溶液 8.8 ml を加えた。次いで、1-ベンジル-4-ピペリドン 1.41 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かして滴下した。2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 2.07 g を白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 307 (M^+ - 118)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.53(9H, s)、1.60-1.75(2H, m)、1.75-1.83(2H, m)、2.43-2.53(2H, m)、2.56-2.65(2H, m)、3.06(2H, s)、3.54(2H, s)、4.10(1H, s, br)、6.74(1H, s, br)、7.23-7.35(5H, m)、7.45(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 18

4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセチル] アニリン・トリフルオロ酢酸塩

N- ϵ -ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセチル] アニリン 2.07 g にクロロホルム 30 ml を加え、トリフルオロ酢酸 8 ml を 3 回に分けて加え、室温で攪拌した。その後、溶媒を減

圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1. 14 g を赤白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 325 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.88-1.96(2H, m)、2.01-2.16(2H, m)、3.03(2H, s)、3.13-3.36(4H, m)、4.19(2H, s)、5.01(2H, br)、6.63(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.38-7.55(5H, m)、7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、12.07(1H, br)

参考例 19

(a) N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリン及び (b) N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アセチル]アニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン 14.9 g にクロロホルム 100 ml を加え、氷冷下にチオニルクロライド 3.1 ml を加えた後、トリエチルアミン 11.8 ml を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、水を加えクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物をそれぞれ得た。

(a) の化合物

白色粉末

Mass(CI); $m/z = 407 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.57(9H, s)、2.38-2.49(2H, m)、2.49-2.67(4H, m)、2.86-3.00(2H, m)、3.56(2H, s)、6.61(1H, s)、6.66(1H, s)、7.23-7.39(5H, m)、7.44(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.90(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(b) の化合物

白色粉末

Mass(CI); $m/z = 407 (M^+ + 1)$

NMR(δ , $CDCl_3$); 1.52(9H, s)、2.11-2.22(2H, m)、2.22-2.54(2H, m)、2.95-3.04(2H, m)、3.57(4H, s)、5.50-5.56(1H, m)、6.76(1H, s, br)、7.19-7.39(5H, m)、7.43(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 20

4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリン 4.12 g をクロロホルム 50 ml に加え、次いでトリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応後減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルムに溶かし、次いで 28% ナトリウムメチラート・メタノール溶液を加えて中和した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 2.33 g を青緑色粉末として得た。

Mass; $m/z = 306 (M^+)$

NMR (δ , $CDCl_3$); 2.29-2.69 (2H, m), 2.69-3.05 (2H, m), 3.31-3.86 (4H, m), 4.22 (2H, s), 6.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

参考例 21

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-アセチル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに 1-アセチル-4-ピペリドンを用いた他は、参考例 17 と同様に反応させ、標題化合物を白色固体として得た。

Mass (SIMS); 377 ($M^+ + 1$)

NMR (δ , $CDCl_3$); 1.37-1.62 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.75-1.95 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.47-3.67 (2H, m), 4.32-4.47 (2H, m), 7.07 (1H, s, br), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 22

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-アセチル-4-ピペリジニリデン)アセチル]アニリン及び N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-アセチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アセチル]アニリン

参考例 21 で得られた化合物を用いて、参考例 14 と同様に反応させ、標題化合物の混合物を得た。

黄白色粉末

Mass (CI); $m/z = 359 (M^+ + 1)$

NMR(δ , CDCl_3); 1.53(9H, s)、2.12 及び 2.16 (合計 3H, いずれも s)、1.98-2.30、2.38-2.57、2.85-3.01、3.38-3.82 及び 3.82-4.13 (合計 8H, いずれも m)、5.45-5.64 及び 7.01 (合計 1H, 各々 m 及び s)、6.75 及び 7.01 (合計 1H, 各々 s)、7.47(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.91(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 2 3

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

参考例 2 2 で得られた混合物を用いて、参考例 1 5 と同様に反応させ、標題化合物を白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 261$ (M^+-99)

NMR(δ , CDCl_3); 1.11-1.32(2H, m)、1.53(9H, s)、1.72-1.90(2H, m)、2.08(3H, s)、2.15-2.34(1H, m)、2.53-2.66(1H, m)、2.82-2.90(2H, m)、3.02-3.17(1H, m)、3.73-3.85(1H, m)、4.57-4.68(1H, m)、6.79(1H, s, br)、7.46(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 2 4

4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン 6.90 g にクロロホルム 50 ml を加え、発泡が起らなくなるまで室温でトリフルオロ酢酸を加えた。溶媒を減圧留去し、水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 3.56 g を黄色固体として得た。

Mass(CI); $m/z = 261$ (M^++1)

NMR(δ , CDCl_3); 1.10-1.30(2H, m)、1.68-1.91(2H, m)、2.08(3H, s)、2.12-2.34(1H, m)、2.48-2.68(1H, m)、2.68-2.93(2H, m)、3.00-3.17(1H, m)、3.72-3.85(1H, m)、4.54(1H, m)、6.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.80(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 2 5

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシブタノイル]アニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-4-アセチルアニリン 3.80 g にテトラヒドロフラン 50 ml を加え、アルゴン気流下に -78°C で 1.7 M tert-ブチルリチウム・ペンタン溶液 19.0 ml を滴下した後、(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセトアルデヒド 3.50 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶かした溶液を加え、室温まで攪拌した。次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 4.57 g を白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 453 (M^{+}+1)$

NMR(δ , CDCl_3); 1.15-1.42(4H, m)、1.42-1.72(4H, m)、1.53(9H, s)、1.72-1.86(1H, m)、1.86-2.08(2H, m)、2.84-2.95(2H, m)、3.50(2H, s)、4.23-4.38(1H, m)、6.86(1H, s, br)、7.13-7.40(5H, m)、7.45(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 26

4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシブタノイル] アニリン・トリフルオロ酢酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシブタノイル] アニリン 4.55 g にジクロロメタン 50 ml を加え、室温で発泡が起こらなくなるまでトリフルオロ酢酸を加えた。次いで溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.21 g を白色粉末として得た。

Mass(CI); $m/z = 353 (M^{+}+1)$

NMR(δ , CDCl_3); 1.22-2.08(7H, m)、2.62-2.84(2H, m)、2.94(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$)、3.42-3.62(2H, m)、4.20(3H, m, br)、6.63(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.36-7.55(5H, m)、7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 27-42

参考例 5 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 番号	化 合 物 (性状)	Mass (m/z)	NMR (δ , CDCl_3)
27	(E) - 4 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ イル } ニトロベンゼン (褐色液体)	368 (M^+)	1.54-1.67(2H, m)、1.77-1.86(2H, m)、 2.08-2.18(2H, m)、2.22-2.37(1H, m)、 2.92-3.01(2H, m)、3.62(2H, s)、6.82 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、7.00-7.17(3H, m)、7.21-7.30(1H, m)、7.35-7.43(1H, m)、8.03(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)
28	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 - クロロベ ンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ イル } ニトロベンゼン (褐色結晶)	384 (M^+)	1.46-1.71(2H, m)、1.75-1.89(2H, m)、 2.00-2.19(2H, m)、2.22-2.39(1H, m)、 2.85-3.04(2H, m)、3.52(2H, s)、6.83 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)、7.09(1H, dd, $J=15$ Hz, 6Hz)、7.15-7.41(4H, m)、8.04(2H, d, $J=9\text{Hz}$)、8.32(2H, d, $J=9\text{Hz}$)
29	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 - メトキシ ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ イル } ニトロベンゼン (黄褐色結晶)	381 (CI) (M^++1)	1.53-1.67(2H, m)、1.75-1.85(2H, m)、 2.01-2.13(2H, m)、2.24-2.37(1H, m)、 2.93-3.01(2H, m)、3.51(2H, s)、3.82 (3H, s)、6.82(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、6.80 -6.84(1H, m)、6.86-6.95(1H, m)、7.08 (1H, dd, $J=15.6\text{Hz}$, 8.7Hz)、7.22- 7.28(1H, m)、8.03(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、 8.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)
30	(E) - 4 - { 3 - [1 - (2 - メトキシ ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ イル } ニトロベンゼン (淡黄色結晶)	380 (M^+)	1.52-1.70(2H, m)、1.70-1.85(2H, m)、 2.05-2.20(2H, m)、2.20-2.38(1H, m)、 2.94-3.06(2H, m)、3.59(2H, s)、3.82 (3H, s)、6.81(1H, d, $J=15.3\text{Hz}$)、6.84 -6.99(2H, m)、7.08(1H, dd, $J=15.3$ Hz, 6.7Hz)、7.19-7.29(1H, m)、7.35 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、8.03(2H, d, $J=$ 8.5Hz)、8.31(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)
31	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 - メチルベ ンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノ イル } ニトロベンゼン (黄色結晶)	364 (M^+)	1.47-1.71(2H, m)、1.71-1.89(2H, m)、 1.96-2.13(2H, m)、2.21-2.40(1H, m)、 2.35(3H, s)、2.88-3.03(2H, m)、3.49 (2H, s)、6.82(1H, d, $J=16.9\text{Hz}$)、7.02 -7.29(5H, m)、8.03(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、 8.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

3 2	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 -トリフル オロメチルベンジル) ピペリジン - 4 - イ ル } プロペノイル } ニ トロベンゼン (褐色液 体)	418 (M ⁺)	1.49-1.70(2H, m)、1.70-1.87(2H, m)、 2.00-2.16(2H, m)、2.22-2.40(1H, m)、 2.85-2.97(2H, m)、3.57(2H, s)、6.83 (1H, d, J=15.9Hz)、7.09(1H, dd, J= 15.9Hz, 6.7Hz)、7.37-7.48(1H, m)、 7.48-7.58(2H, m)、7.60(1H, s)、8.04 (2H, d, J=9.2Hz)、8.31(2H, d, J=9.2 Hz)
3 3	(E) - 4 - { 3 - [1 - (4 -シアノベ ンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイ ル } ニトロベンゼン (黄色結晶)	375 (M ⁺)	1.48-1.70(2H, m)、1.75-1.87(2H, m)、 2.03-2.17(2H, m)、2.23-2.40(1H, m)、 2.82-2.97(2H, m)、3.56(2H, s)、6.83 (1H, d, J=15.4Hz)、7.08(1H, dd, J= 15.4Hz, 6.6Hz)、7.46(2H, d, J=8.1 Hz)、7.61(2H, d, J=8.1Hz)、8.04(2H, d, J=8.8Hz)、8.32(2H, d, 8.8Hz)
3 4	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 -シアノベ ンジル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイ ル } ニトロベンゼン (褐色液体)	375 (M ⁺)	1.47-1.70(2H, m)、1.75-1.89(2H, m)、 2.02-2.18(2H, m)、2.22-2.44(1H, m)、 2.82-2.96(2H, m)、3.59(2H, s)、6.84 (1H, d, J=15.4Hz)、7.09(1H, dd, J= 15.4Hz, 6.6Hz)、7.37-7.50(1H, m)、 7.50-7.62(2H, m)、7.66(1H, s)、8.05 (2H, d, J=8.8Hz)、8.32(2H, d, J=8.8 Hz)
3 5	(E) - 4 - { 3 - [1 - (1 -ナフチル メチル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイ ル } ニトロベンゼン (褐色液体)	400 (M ⁺)	1.46-1.66(2H, m)、1.71-1.85(2H, m)、 2.04-2.22(2H, m)、2.22-2.40(1H, m)、 2.93-3.07(2H, m)、3.91(2H, s)、6.80 (1H, d, J=16.3Hz)、7.07(1H, dd, J= 16.3Hz, 6.6Hz)、7.37-7.55(4H, m)、 7.74-7.89(2H, m)、8.02(2H, d, J=8.8 Hz)、8.30(3H, d, 8.8Hz)
3 6	(E) - 4 - { 3 - [1 - (β -フェネチ ル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイル } ニトロベンゼン (赤褐 色液体)	364 (M ⁺)	1.39(3H, d, J=6.6Hz)、1.43-2.13(6H, m)、2.13-2.32(1H, m)、2.81-2.93(1H, m)、3.04-3.17(1H, m)、3.46(1H, q, J=6.6Hz)、6.79(1H, d, J=15.4Hz)、 7.06(1H, dd, J=15.4Hz, 6.6Hz)、7.17 -7.39(5H, m)、8.02(2H, d, J=8.8Hz)、 8.30(2H, d, J=8.8Hz)
3 7	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3 -ピリジル メチル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイ ル } ニトロベンゼン (赤褐色結晶)	352 (CI) (M ⁺ +1)	1.49-1.68(2H, m)、1.74-1.88(2H, m)、 2.01-2.16(2H, m)、2.22-2.39(1H, m)、 2.83-2.99(2H, m)、3.54(2H, s)、6.83 (1H, d, J=15.9Hz)、7.08(1H, dd, J= 15.9Hz, 6.7Hz)、7.21-7.30(1H, m)、 7.63-7.72(1H, m)、8.04(2H, d, J=9.2 Hz)、8.31(2H, d, J=9.2Hz)、8.46-8.58 (2H, m)

38	(E) - 4 - { 3 - [1 - (6 - メチル - 2 - ピリジリメチル) ピペリジン - 4 - イ ル] プロペノイル } ニ トロベンゼン (黄褐色 結晶)	366 (CI) (M ⁺ +1)	1.53-1.72(2H, m)、1.74-1.86(2H, m)、 2.09-2.24(2H, m)、2.24-2.39(1H, m)、 2.55(3H, s)、2.93-3.03(2H, m)、3.65 (2H, s)、6.83(1H, d, J=15.3Hz)、7.03 (1H, d, J=7.9Hz)、7.09(1H, dd, J= 15.3Hz、6.7Hz)、7.55(1H, t, J=7.9 Hz)、8.04(2H, d, J=9.2Hz)、8.31(2H, d, J=9.2Hz)
39	(E) - 4 - { 3 - [1 - (2 - チエニル メチル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイ ル } ニトロベンゼン (黄色結晶)	357 (CI) (M ⁺ +1)	1.54-1.66(2H, m)、1.76-1.85(2H, m)、 2.03-2.15(2H, m)、2.23-2.36(1H, m)、 2.96-3.04(2H, m)、3.75(2H, s)、6.82 (1H, d, J=15.6Hz)、6.99-7.03(1H, m)、7.03-7.06(1H, m)、7.08(1H, dd, J=15.6Hz、6.4Hz)、7.24(1H, d, J= 6.4Hz)、8.02(2H, d, J=8.8Hz)、8.31 (2H, d, J=8.8Hz)
40	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3, 4 - メチ レンジオキシベンジ ル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイル } ニトロベンゼン (淡黄 色結晶)	394 (M ⁺)	1.48-1.67(2H, m)、1.74-1.87(2H, m)、 1.96-2.11(2H, m)、2.20-2.37(1H, m)、 2.88-3.00(2H, m)、3.43(2H, s)、5.94 (2H, s)、6.74(2H, s)、6.82(1H, d, J=15.9Hz)、6.85(1H, s)、7.08(1H, dd, J=15.9Hz、6.7Hz)、8.03(2H, d, J= 9.2Hz)、8.31(2H, d, J=9.2Hz)
41	(E) - 4 - { 3 - [1 - (3, 4 - エチ レンジオキシベンジ ル) ピペリジン - 4 - イル] プロペノイル } ニトロベンゼン (褐色液 体)	409 (CI) (M ⁺ +1)	1.49-1.72(2H, m)、1.72-1.84(2H, m)、 1.95-2.11(2H, m)、2.20-2.36(1H, m)、 2.89-2.99(2H, m)、3.41(2H, s)、4.25 (4H, s)、6.81(1H, d, J=15.3Hz)、6.79 -6.84(3H, m)、7.08(1H, dd, J=15.3 Hz、6.7Hz)、8.03(2H, d, J=9.2Hz)、 8.31(2H, d, 9.2Hz)
42	(E) - 4 - { 3 - [1 - (2, 3 - ジメ トキシベンジル) ピペ リジン - 4 - イル] プ ロペノイル } ニトロベ ンゼン (褐色液体)	410 (M ⁺)	1.46-1.66(2H, m)、1.73-1.85(2H, m)、 2.02-2.18(2H, m)、2.18-2.37(1H, m)、 2.94-3.03(2H, m)、3.57(2H, s)、3.83 (3H, s)、3.87(3H, s)、6.80(1H, d, J= 15.9Hz)、6.80-6.86(1H, m)、6.95-7.00 (2H, m)、7.07(1H, dd, J=15.3Hz, 6.7Hz)、8.03(2H, d, J=9.2Hz)、8.31 (2H, d, J=9.2Hz)

参考例 43-56

参考例 10 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 番 号	化 合 物 (性状)	Mass (m/z)	NMR (δ , CDCl_3)
43	4- {3- [1- (2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (淡黄色結晶)	340 (M^+)	1.19-1.40 (3H, m)、1.54-1.78 (4H, m)、 1.91-2.09 (2H, m)、2.77-2.96 (4H, m)、 3.57 (2H, s)、4.09 (2H, s, br)、6.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、6.95-7.13 (2H, m)、 7.16-7.29 (1H, m)、7.34-7.43 (1H, m)、 7.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)
44	4- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (白色結晶)	356 (M^+)	1.23-1.42 (3H, m)、1.63-1.75 (4H, m)、 1.85-2.04 (2H, m)、2.81-2.95 (4H, m)、 3.39-3.54 (2H, br)、4.09 (2H, br)、 6.64 (2H, d)、7.23-7.33 (4H, m)、7.80 (2H, d)
45	4- {3- [1- (2-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン・ HCl 塩 (黄褐色結晶)	352 (M^+)	(CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) 1.38-1.59 (1H, m)、 1.59-1.90 (6H, m)、2.38-2.62 (2H, m)、 2.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、3.16-3.33 (2H, m)、3.85 (3H, s)、4.01 (2H, s, br)、 4.69 (2H, s, br)、6.64 (2H, d, $J=8.6$ Hz)、6.90-7.03 (2H, m)、7.30-7.40 (1H, m)、7.54-7.63 (1H, m)、7.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)
46	4- {3- [1- (3-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (褐色液体)	428 (M^+)	1.20-1.39 (3H, m)、1.59-1.74 (4H, m)、 1.85-2.00 (2H, m)、2.79-3.01 (4H, m)、 3.46 (2H, s)、4.09 (2H, s, br)、5.06 (2H, s)、6.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、6.82- 6.91 (2H, m)、7.18 (1H, s)、7.19-7.27 (1H, m)、7.31-7.48 (5H, m)、7.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)
47	4- {3- [1- (3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (黄色結晶)	336 (M^+)	1.19-1.40 (3H, m)、1.53-1.77 (4H, m)、 1.84-2.01 (2H, m)、2.34 (3H, s)、2.76- 2.96 (4H, m)、3.44 (2H, s)、4.11 (2H, s, br)、6.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.00- 7.26 (4H, m)、7.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)
48	4- {3- [1- (3-トリフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (黄色結晶)	390 (M^+)	1.17-1.42 (3H, m)、1.56-1.80 (4H, m)、 1.88-2.04 (2H, m)、2.79-2.94 (4H, m)、 3.51 (2H, s)、4.12 (2H, s, br)、6.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.37-7.45 (1H, m)、 7.45-7.56 (2H, m)、7.57 (1H, s)、7.80 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

49	4- {3- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (淡褐色結晶)	347 (M ⁺)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1.13-1.40(3H, m)、1.51-1.78(4H, m)、1.87-2.05(2H, m)、2.69-2.92(4H, m)、3.52(2H, s)、4.98(2H, s, br)、6.63(2H, d, J=8.8Hz)、7.46(2H, d, J=8.1Hz)、7.60(2H, d, J=8.1Hz)、7.74(2H, d, J=8.8Hz)
50	4- {3- [1- (2-ナフチルメチル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン・HCl塩 (黄褐色結晶)	372 (M ⁺)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1.28-1.50(1H, m)、1.50-1.81(6H, m)、2.10-2.50(2H, m)、2.83(2H, t, J=7.3Hz)、2.93-3.27(2H, m)、3.81-4.27(2H, br)、5.29(2H, s)、6.61(2H, d, J=8.8Hz)、7.40-7.59(4H, m)、7.69(2H, d, J=8.8Hz)、7.76-7.92(2H, m)、8.23-8.34(1H, m)
51	4- {3- [1- (2-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (黄色結晶)	323 (M ⁺)	1.20-1.45(3H, m)、1.50-1.80(4H, m)、1.95-2.15(2H, m)、2.80-3.00(4H, m)、3.64(2H, s)、4.09(2H, s, br)、6.64(2H, d, J=8.8Hz)、7.10-7.20(1H, m)、7.38-7.47(1H, m)、7.60-7.69(1H, m)、7.81(2H, d, J=8.8Hz)、8.52-8.60(1H, m)
52	4- {3- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (淡黄色結晶)	323 (M ⁺)	1.13-1.40(3H, m)、1.54-1.78(4H, m)、1.84-2.03(2H, m)、2.75-2.93(4H, m)、3.48(2H, s)、4.19(2H, s, br)、6.64(2H, d, J=8.8Hz)、7.19-7.30(1H, m)、7.62-7.71(1H, m)、7.80(2H, d, J=8.8Hz)、8.45-8.58(2H, m)
53	4- {3- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (淡黄色結晶)	323 (M ⁺)	1.18-1.41(3H, m)、1.50-1.79(4H, m)、1.89-2.07(2H, m)、2.73-2.93(4H, m)、3.48(2H, s)、4.10(2H, s, br)、6.64(2H, d, J=8.8Hz)、7.27(2H, d, J=5.9Hz)、7.81(2H, d, J=8.8Hz)、8.52(2H, d, J=5.9Hz)
54	4- {3- [1- (6-メチル-4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] プロパノイル} アニリン (黄色結晶)	338 (CI) (M ⁺ +1)	1.26-1.46(3H, m)、1.62-1.76(4H, m)、1.97-2.13(2H, m)、2.54(3H, s)、2.83-2.95(4H, m)、3.61(2H, s)、4.10(2H, s, br)、6.64(2H, d, J=9.2Hz)、7.00(1H, d, J=7.3Hz)、7.21-7.30(1H, m)、7.49-7.58(1H, m)、7.81(2H, d, J=9.2Hz)

55	4 - { 3 - [1 - (3, 4-エチレンジ オキシベンジル) ピペ リジン-4-イル] プロ パノイル } アニリン (茶色液体)	380 (M ⁺)	1.24-1.38(3H, m)、1.61-1.74(4H, m)、 1.83-1.97(2H, m)、2.81-2.93(4H, m)、 3.37(2H, s)、4.10(2H, s, br)、4.24 (4H, s)、6.64(2H, d, J=9.2Hz)、6.78- 6.82(3H, m)、7.80(2H, d, J=9.2Hz)
56	4 - { 3 - [1 - (2, 3-ジメトキシ ベンジル) ピペリジン -4-イル] プロパノ イル } アニリン (茶色 液体)	382 (M ⁺)	1.20-1.37(3H, m)、1.62-1.74(4H, m)、 1.94-2.07(2H, m)、2.82-2.97(4H, m)、 3.54(2H, s)、3.82(3H, s)、3.86(3H, s)、4.12(2H, s, br) 6.64(2H, d, J= 8.6Hz)、6.82(1H, d, J=7.3Hz)、6.94- 7.05(2H, m)、7.80(2H, d, J=8.6Hz)

参考例 57-66

参考例 13、14、15及び16と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 番 号	化 合 物 (性状)	Mass (CI) (m/z)	NMR (δ , CDCl ₃)
57	N-トリフルオロアセ チル-4-[(1-ベン ジル-4-ピペリジ ニリデン) アセチル] アニリン (淡黄色結 晶)	403 (M ⁺ +1)	2.39-2.49(2H, m)、2.49-2.66(4H, m)、 2.87-3.00(2H, m)、3.54(2H, s)、6.63 (1H, s)、7.17-7.41(5H, m)、7.69(2H, d, J=8.5Hz)、7.97(2H, d, J=8.5Hz)、 8.38(1H, br)
58	N-トリフルオロアセ チル-4-[(1-ベン ジルピペリジン-4 -イル) アセチル] ア ニリン (淡黄色結晶)	405 (M ⁺ +1)	1.25-1.47(2H, m)、1.63-1.79(2H, m)、 1.87-2.08(3H, m)、2.76-2.94(4H, m)、 3.49(2H, s)、7.18-7.37(5H, m)、7.70 (2H, d, J=9.1Hz)、7.97(2H, d, J=9.1 Hz)
59	N-アセチル-4- [(1-ベンジル-4 -ヒドロキシピペリジ ン-4-イル) アセチ ル]-2-メトキシア ニリン (淡黄色結晶)	397 (M ⁺ +1)	1.56-1.90(4H, m)、2.23(3H, s)、2.40- 2.69(4H, m)、3.09(2H, s)、3.52(2H, s)、3.96(3H, s)、4.10(1H, s)、6.93 (1H, d, J=8.5Hz)、7.17-7.40(5H, m)、 7.67-7.80(2H, m)、8.99(1H, d, J=2.4 Hz)
60	N-アセチル-4- [(1-ベンジル-4 -ピペリジニリデン) アセチル]-2-メト キシアニリン (黄色結 晶)	379 (M ⁺ +1)	2.22(3H, s)、2.37-2.48(2H, m)、2.48- 2.65(4H, m)、2.88-2.99(2H, m)、3.53 (2H, s)、3.94(3H, s)、6.65(1H, s)、 6.93(1H, d, J=8.5Hz)、7.20-7.39(5H, m)、7.67-7.80(2H, m)、8.97(1H, d, J =2.4Hz)

6 1	N-アセチル-4-[(1-ベンジルピペリジン)-4-イル) アセチル]-2-メトキシアニリン (黄褐色液体)	381 (M ⁺ +1)	1.30-1.44 (2H, m)、1.60-1.78 (3H, m)、1.93-2.06 (2H, m)、2.22 (3H, s)、2.79-2.91 (4H, m)、3.49 (2H, s)、3.94 (3H, s)、6.92 (1H, d, J=8.8Hz)、7.20-7.36 (5H, m)、7.72 (1H, dd, J=8.8Hz、2.0 Hz)、7.76 (1H, s, br)、8.98 (1H, d, J=2.0Hz)
6 2	4-[(1-ベンジルピペリジン)-4-イル) アセチル]-2-メトキシアニリン・2 H C l 塩 (淡褐色結晶)	339 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1.66-1.72 (2H, m)、1.72-1.96 (2H, m)、2.09-2.23 (1H, m)、2.88-3.07 (4H, m)、3.29-3.40 (2H, m)、3.99 (3H, s)、4.27 (2H, d, J=4.9Hz)、7.20 (1H, d, J=8.8Hz)、7.39-7.46 (3H, m)、7.60-7.72 (2H, m)、7.92 (1H, dd, J=8.8Hz、2.0Hz)、7.98 (1H, d, J=2.0Hz)、10.82 (1H, br)
6 3	N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン)-4-イル) アセチル]-2-クロロアニリン (淡褐色液体)	382 (M ⁺ -18)	1.58-1.87 (4H, m)、2.82 (3H, s)、2.40-2.71 (4H, m)、3.05 (2H, s)、3.52 (2H, s)、3.80 (1H, s)、7.20-7.36 (5H, m)、7.78-7.90 (2H, m)、7.98 (1H, d, J=1.8 Hz)、8.56 (1H, d, J=9.1Hz)
6 4	N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン-アセチル-2-クロロアニリンとN-アセチル-4-{ (1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)-4-イル) アセチル]-2-クロロアニリンの混合物 (淡褐色液体)	383 (M ⁺ +1)	2.08-2.22、2.40-2.65、2.88-3.04 及び 3.3.-3.64 (合計10H)、2.28 (3H, s)、5.33及び6.6. (合計1H)、7.17- 7.39 (5H, m)、7.73-7.91 (2H, m)、7.96-8.03 (1H, m)、8.49-8.57 (1H, m)
6 5	N-アセチル-4-[(1-ベンジルピペリジン)-4-イル) アセチル]-2-クロロアニリン・H C l 塩 (淡黄色結晶)	385 (M ⁺ +1)	1.81-2.03 (2H, m)、2.03-2.35 (3H, m)、2.28 (3H, s)、2.59-2.80 (2H, m)、2.88-2.99 (2H, m)、3.34-3.53 (2H, m)、4.14 (2H, s)、7.40-7.50 (3H, m)、7.57-7.68 (2H, m)、7.77-7.88 (2H, m)、7.95 (1H, d, J=1.8Hz)、8.55 (1H, d, J=9.1Hz)
6 6	4-[(1-ベンジルピペリジン)-4-イル) アセチル]-2-クロロアニリン・2 H C l 塩 (淡褐色固体)	343 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1.82-2.00 (2H, m)、2.00-2.32 (3H, m)、2.61-2.90 (2H, m)、2.84 (2H, d, J=6.1Hz)、3.33-3.53 (2H, m)、4.15 (2H, d, J=4.9Hz)、6.89 (1H, d, J=8.6Hz)、7.35-7.52 (3H, m)、7.52-7.74 (3H, m)、7.83 (1H, d, J=2.4Hz)、12.22 (1H, br)

67	N-アセチル-4-[(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセチル] -3-メトキシアニリン (淡黄色液体)	397 (M ⁺ +1)	1.61-1.78(4H, m)、2.24(3H, s)、2.39-2.91(4H, m)、3.08(2H, s)、3.53(2H, s)、3.81(1H, s, br)、3.88(3H, s)、6.60(1H, dd, J=9.2Hz、2.4Hz)、7.16-7.40(5H, m)、7.80(1H, d, J=9.2Hz)、8.43(1H, d, J=2.4Hz)、11.95(1H, s, br)
68	N-アセチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセチル] -3-メトキシアニリン (淡黄色液体)	381 (M ⁺ +1)	1.27-1.46(2H, m)、1.64-1.78(2H, m)、1.83-2.09(3H, m)、2.23(3H, s)、2.75-2.94(2H, m)、2.84(2H, d, J=6.7 Hz)、3.49(2H, s)、3.87(3H, s)、6.60(1H, dd, J=9.2Hz、2.4Hz)、7.13-7.40(5H, m)、7.81(1H, d, J=8.6Hz)、8.42(1H, d, J=2.4Hz)、12.15(1H, s, br)
69	4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセチル] -3-メトキシアニリン・2HCl塩 (赤褐色固体)	339 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1.84-2.33(5H, m)、2.74-2.98(2H, m)、2.87(2H, d, J=6.1Hz)、3.31-3.50(2H, m)、3.82(3H, s)、4.21(2H, d, J=4.9Hz)、6.38(1H, dd, J=9.2Hz、2.4Hz)、6.52(1H, d, J=2.4Hz)、7.28-7.52(3H, m)、7.52-7.83(3H, m)、11.70(1H, br)

発明の効果

本発明の式(I)を有する化合物は、アセチルコリンエステラーゼ及びA型モノアミノオキシダーゼの両方に優れた選択的な阻害作用を有し、抗うつ薬及び老人性痴呆症治療薬として極めて有用である。

その目的のための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与、あるいは静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤などによる非経口投与があげられる。その投与量は年齢、体重、症状並びに投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日約1乃至1,000mgを1回又は数回に分けて投与する。

試験例1. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

酵素源としてラット大脳粗シナプトソーム画分を用いた。粗シナプトソーム画分は、ラット大脳を0.32Mショ糖溶液中でホモジナイズし、遠心分離操作の後、0.1Mリン酸緩衝液に懸濁することにより調製した。

アセチルコリンエステラーゼ活性測定は、Ellmanらの方法 (Ellman, G. L. et al., Biochem. Pharmacol., 7, 88 (1961)) を参考に一部改変して行った。すなわち、0.1 M リン酸緩衝液で適当に希釈したラット大脳粗シナプトソーム画分に、被験化合物と5, 5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)、(以下DTNBという) 及び基質としてアセチルチオコリンを添加し、25℃で一定時間インキュベート後、アセチルチオコリンとDTNBとの反応により生成する黄色アニオンの生成量を410 nmにおける吸光度として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

基質不存在下で反応した場合の吸光度をブランクとし、被験化合物不存在下での吸光度に対する各濃度の被験化合物存在下での吸光度から酵素活性阻害率を算出し、Hill解析によりIC₅₀値を算出した。

試験例2. ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用

酵素源としてラット血清を用いた。

ブチリルコリンエステラーゼ活性測定は、前記Ellmanらの方法を参考に一部改変して行った。すなわち、0.1 M リン酸緩衝液で適当に希釈したラット血清に、被験化合物とDTNB及び基質としてブチリルチオコリンを添加し、25℃で一定時間インキュベート後、ブチリルチオコリンとDTNBの反応により生成する黄色アニオンの生成量を410 nmにおける吸光度として測定し、ブチリルコリンエステラーゼ活性を求めた。

基質不存在下で反応した場合の吸光度をブランクとし、被験化合物不存在下での吸光度に対する各濃度の被験化合物存在下での吸光度から酵素活性阻害率を算出し、Hill解析によりIC₅₀値を算出した。

試験例3. A型およびB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用

酵素源として0.1 M リン酸緩衝液中でホモジナイズしたラット大脳を用いた。

モノアミンオキシダーゼ活性測定は、Da Pradaらの方法 (Da Prada, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 248 (1), 400 (1989)) を参考に一部改変して行った。すなわち、0.1 M リン酸緩衝液で適当に希釈したラット大脳ホモジネートと被験化合物を、37℃で30分間ブレインキュベートした後、¹⁴Cで

標識した基質（A型モノアミノキシダーゼ活性測定では終濃度 $200\text{ }\mu\text{M}$ の5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）、B型モノアミノキシダーゼ活性測定では終濃度 $20\text{ }\mu\text{M}$ の β -フェニルエチルアミン（ β -PEA）を使用）を加えて、 37°C で一定時間インキュベートした。塩酸（終濃度 1.2 M ）を添加して反応を停止した後、一定量の有機溶媒（A型モノアミノキシダーゼ活性測定ではジエチルエーテル、B型モノアミノキシダーゼ活性測定ではヘプタンを使用）とともに激しく攪拌して、脱アミノ化された代謝物を有機層に抽出した。遠心して二層に分離した後、有機層の一部を液体シンチレーションカクテルと混合し、有機層に抽出された放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、酵素活性を算出した。

ホモジネート不存在下で反応させた場合をブランクとし、被験化合物不存在下での酵素活性に対する各濃度の被験化合物存在下での酵素活性から阻害率を算出し、Hill解析により IC_{50} 値を算出した。

試験例1～3の結果を第3表に示す。

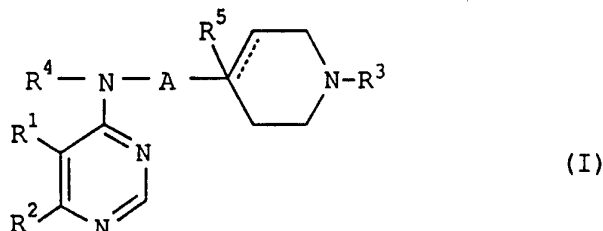
第3表

被 験 化 合 物	IC ₅₀ 値 (M)				
	アセチルコリン エステラーゼ阻害	ブチリルコリン エステラーゼ阻害	A型モノアミン オキシダーゼ阻害	B型モノアミン オキシダーゼ阻害	
実施例 1の化合物					
2	3.3 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	1.6 × 10 ⁻⁶	>10 ⁻⁵	
6	3.6 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	8.9 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	
8	3.1 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	2.2 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	
9	2.0 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	8.5 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	
10	1.4 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	1.4 × 10 ⁻⁶	>10 ⁻⁵	
21	1.1 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	3.2 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	
22	2.0 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	6.0 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	
25	7.3 × 10 ⁻⁹	>10 ⁻⁵	8.1 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	
26	2.5 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	3.4 × 10 ⁻⁷	6.8 × 10 ⁻⁶	
53	1.5 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	5.6 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	
87	1.7 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	8.5 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	
88	2.7 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	3.5 × 10 ⁻⁸	>10 ⁻⁵	
93	3.3 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	2.5 × 10 ⁻⁷	2.1 × 10 ⁻⁶	
化合物 A	2.0 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	4.2 × 10 ⁻⁷	7.2 × 10 ⁻⁶	
化合物 B	7.3 × 10 ⁻⁹	3.9 × 10 ⁻⁶	>10 ⁻⁵	>10 ⁻⁵	
	>10 ⁻⁵	>10 ⁻⁵	1.6 × 10 ⁻⁷	>10 ⁻⁵	

化合物 A : 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
 化合物 B : 4-(4-シアノアニリノ)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン

請求の範囲

1. 一般式 (I)

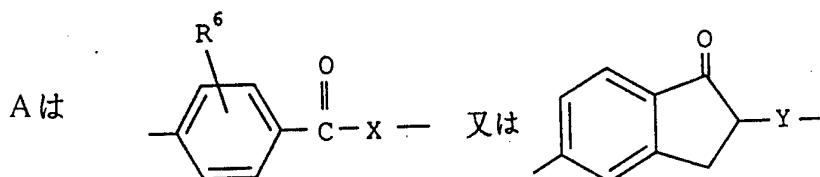


[式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルコシカルボニル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 が一緒になってアルキレン基を表し、該アルキル基及びアルキレン基にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、アリアルオキシ、アラルキルオキシ又はアシルオキシが置換されていてもよい。

R^3 は、アラルキル基又は複素芳香環式-アルキル基を表し、該アラルキル基のアリール部分及び複素芳香環式-アルキル基の複素芳香環部分にはハロゲン、アミノ、アルカノイルアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロゲノ低級アルキル又はハロゲノ低級アルコキシが置換されていてもよい。

R^4 は水素原子又はアシル基を表す。

R^5 は水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表す。



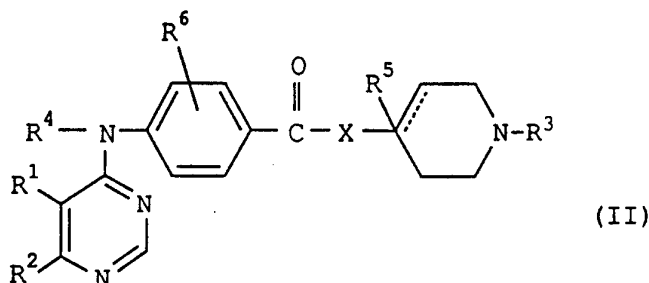
を表し、ここに R^6 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、X は $-\text{CH}=\text{}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-$ を表し、Y は $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-$ 、単結合又は二重結合を表し、p は 0 又は 1 を表す。

また、 ----- は単結合又は二重結合を表し、 ===== が二重結合を表すかあるいは X

が $-CH=$ 又は Y が二重結合を表すとき、 R^5 は存在しない]

で示されるピリミジン誘導体及びその塩。

2. 一般式 (II)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 及び.....は前述の意義を有す)

で示される請求項1のピリミジン誘導体及びその塩。

3. R^1 と R^2 が一緒になって、 $C_3 \sim 6$ の直鎖状又は分鎖状のアルキレン基である請求項1又は2のピリミジン誘導体及びその塩。

4. R^1 と R^2 が一緒になって形成するアルキレン基が、トリメチレン基又はテトラメチレン基である請求項3のピリミジン誘導体及びその塩。

5. R^1 及び R^2 が、同一又は異なり、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は C_{1-7} の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基である請求項1又は2のピリミジン誘導体及びその塩。

6. R^1 及び R^2 の一方が C_{1-4} のアルキル基であり、他方が水素原子、塩素原子又は C_{1-4} のアルキル基である請求項5のピリミジン誘導体及びその塩。

7. R^1 が C_{1-4} のアルキル基であり、 R^2 が水素原子又は C_{1-4} のアルキル基である請求項6のピリミジン誘導体及びその塩。

8. R^3 がベンジル基、sec-フェネチル基、フルオロベンジル基、クロロベンジル基、メトキシベンジル基、シアノベンジル基、ニトロベンジル基、2-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、2-ピリジルメチル基又は6-メチル-2-ピリジルメチル基である請求項1又は2のピリミジン誘導体及びその塩。

9. R^3 がベンジル基である請求項8のピリミジン誘導体及びその塩。

10. R^4 が水素原子又はアセチル基である請求項1又は2のピリミジン誘導体

及びその塩。

11. R^5 が水素原子である請求項 1 又は 2 のピリミジン誘導体及びその塩。

12. R^6 が水素原子、塩素原子、フッ素原子又はメトキシ基である請求項 2 のピリミジン誘導体及びその塩。

13. R^4 、 R^5 及び R^6 が共に水素原子である請求項 2 のピリミジン誘導体及びその塩。

14. X が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH=CH-$ であり、 $\cdots$ が単結合である請求項 2 のピリミジン誘導体及びその塩。

15. (E)-N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン、

N-(5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン、

(E)-N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン、

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン、

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパノイル]アニリン、

N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン、

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセチル]アニリン、

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-[3-[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル]アニリン、

N-(5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-[1

－（２－チエニルメチル）ピペリジン－４－イル〕アセチル〕アニリン、

N－（５－メチルピリミジン－４－イル）－４－〔〔１－（２－チエニルメチル）ピペリジン－４－イル〕アセチル〕アニリン、及び

N－（５－エチルピリミジン－４－イル）－４－〔（１－ベンジルピペリジン－４－イル）アセチル〕アニリン

から選ばれる請求項２のピリミジン誘導体及びその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07D401/12-401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-173867 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), July 29, 1991 (29. 07. 91), & EP, A, 378207 & US, A, 5177087	1-15
A	JP, A, 57-203072 (Sankyo Co., Ltd.), December 13, 1982 (13. 12. 82), & EP, A, 67630 & US, A, 4450162	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search November 30, 1993 (30. 11. 93)		Date of mailing of the international search report December 21, 1993 (21. 12. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14,
C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D401/12-401/14, C07D405/14,
C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-173867 (武田薬品工業株式会社), 29. 7月. 1991 (29. 07. 91) & EP, A, 378207 & US, A, 5177087	1-15
A	JP, A, 57-203072 (三共株式会社), 13. 12月. 1982 (13. 12. 82) & EP, A, 67630 & US, A, 4450162	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 93

国際調査報告の発送日

21. 12. 93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治 印

4 0 8 8 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452