世界知的所有権機関

国 際 事 務 局

PCT

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6		(11) 国際公開番号	WO95/31442
C07D 239/46, 239/47, 239/48, 239/54, 239/56, 239/58, 401/12, 405/12, A61K 31/505	A1	(43) 国際公開日	1995年11月23日(23.11.95)

(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00937
(22) 国際出願日 1995年5月17日(17.05.95)

(30) 優先権データ
特願平6/127161 1994年5月18日(18.05.94) JP

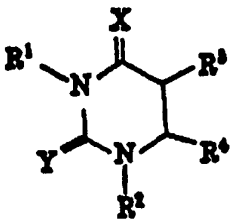
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
日清製粉株式会社
(NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD.)[JP/JP]
〒103 東京都中央区日本橋小網町19番12号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
菊池春彦(KIKUCHI, Haruhiko)[JP/JP]
佐藤裕明(SATOH, Hiroaki)[JP/JP]
福富竜太(FUKUTOMI, Ryuta)[JP/JP]
猪股浩平(INOMATA, Kohei)[JP/JP]
鈴木雅士(SUZUKI, Masashi)[JP/JP]
萩原幸一郎(HAGIHARA, Koichiro)[JP/JP]
新井健夫(ARAI, Takeo)[JP/JP]
美濃節子(MINO, Setsuko)[JP/JP]
江口治子(EGUCHI, Haruko)[JP/JP]
〒356 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社 医薬研究所内 Saitama, (JP)
(74) 代理人
弁理士 高木千嘉, 外(TAKAGI, Chiyoshi et al.)
〒102 東京都千代田区麹町一丁目10番地
麹町広洋ビル Tokyo, (JP)

(81) 指定国
BR, CA, JP, KR, US, 欧州特許(BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, NL, SE).

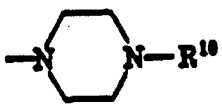
添付公開書類 国際調査報告書
補正書

(54) **Title : NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE**

(54) 発明の名称 新規なピリミジン誘導体



(I)



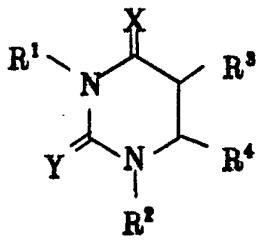
(X)

(57) **Abstract**

A pyrimidine derivative useful as a gastrointestinal movement accelerator and represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein X represents O or NR^5, and Y represents O, S or NR^5, R^5 being hydrogen, C_1-C_6 alkyl, etc.; R^1 and R^2 represents each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, etc.; R^3 represents CN or $COOR^6$, R^6 being C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl, etc.; and R^4 represents $-SR^7$ or $-NR^8R^9$, wherein R^7 represents C_1-C_6 alkyl, R^8 represents C_1-C_6 alkyl, etc., and R^9 represents hydrogen, C_1-C_6 alkyl, etc., or R^8 and R^9 together with the nitrogen atom to which they are bonded represent an N-substituted piperazine ring represented by general formula (X), wherein R^{10} represents C_1-C_6 alkyl, etc.

（５７）要約

一般式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中、

Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}であり、Ｙは、Ｏ，ＳまたはＮＲ^{5}であって、ここでＲ^{5}は、水素原子、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等であり、

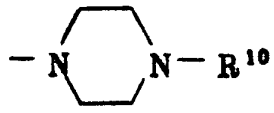
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、同一または異なり、水素原子、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等であり、

Ｒ^{3}は、ＣＮ、またはＣＯＯＲ^{6}であって、ここでＲ^{6}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、アリール基等であり、

Ｒ^{4}は、－ＳＲ^{7}または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であって、ここで、Ｒ^{7}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基であり、

Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等であり、

Ｒ^{9}は、水素原子、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等であるか、またはＲ^{8}とＲ^{9}とを一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に下記の一般式（Ｘ）



（Ｘ）

のＮ－置換ピペラジン環（式中、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等を表す）を表すものとする〕

で表される消化管運動促進薬として有用なピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

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をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴィェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明　　細　　書

発明の名称

新規なピリミジン誘導体

技術分野

本発明は、新規なピリミジン誘導体ならびにその薬理学的に許容される酸付加塩および第四級アンモニウム塩ならびにこのピリミジン誘導体の製造方法に関する。

さらに、本発明は、消化管のアセチルコリン遊離促進作用を有し、従って、慢性胃炎、糖尿病、胃切除後症候群、消化性潰瘍に伴う消化器症状、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、および偽性腸閉塞を含む消化器疾患の治療に有効な、新規なピリミジン誘導体とそれを有効成分として含有する消化管運動促進薬にも関する。

背景技術

種々の原因、例えば慢性胃炎、糖尿病、胃切除後症候群、消化性潰瘍などにより、消化管運動機能に異常が生じると、胃内容物の食道への逆流、胃排出の遅延、小腸ならびに大腸の機能低下が起こる。

その結果、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹部膨満、上腹部不快感、腹痛、便秘などの症状を呈したり、逆流性食道炎を引き起こすことになる。また、過敏性腸症候群や偽性腸閉塞などの疾患においても消化管運動の低下がその原因の一つと考えられている。

これらの症状や病状を治療する薬剤としては、直接的コリン作動薬（例えばナパジシル酸アクラトニウム）あるいはドパミン拮抗薬（例えばドンペリドン）などがある。しかしながらこれらの既知の薬剤には、効果あるいは副作用などの点で問題があることが知られている。たとえば副作用として、下痢や錐体外路症状などがあげられる。

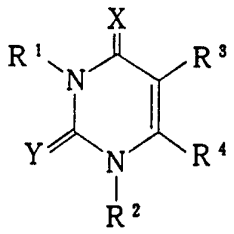
消化管の運動を支配している神経伝達物質がアセチルコリンであることはよく知られている。従って、消化管でのアセチルコリンの遊離量を

増加させるような化合物は、より有効で副作用の少ない消化管運動促進薬となり得ると考えられるところから、かかる化合物の解明が求められるところである。

発明の開示

本発明者らは、かかる課題解明のために鋭意研究を重ねた結果、下記のピリミジン誘導体が著明なアセチルコリン遊離促進作用を有することを見いだして本発明を完成させた。

すなわち本発明は、下記の一般式(I)



(I)

〔式中、

Xは、OまたはNR^{5}であり、Yは、O、SまたはNR^{5}であって、ここで、R^{5}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、アリール基、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールアミノカルボニル基、アリールC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

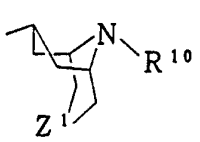
R^{1}およびR^{2}は、同一または異なり、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、アリール基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはアリールC_1-C_4アルキル基であり、

R^{3}は、CN、またはCOOR^{6}であって、ここでR^{6}は、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、アリール基、またはアリールC_1-C_4アルキル基であり、

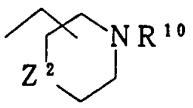
R^{4}は、-SR^{7}または-NR^{8}R^{9}であって、ここで、R^{7}はC_1-C_6アルキル基であり、

R^{8}は、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_4アルキル基、ヘテロアリー

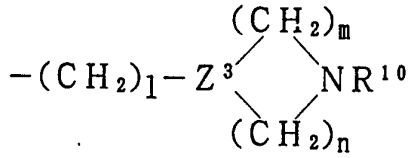
ルC_1-C_4アルキル基、アリールオキシC_2-C_6アルキル基（上記の基のアリール基、ヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよい）、または、下記の一般式(II)～(IX)



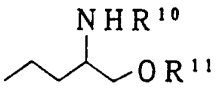
(II)



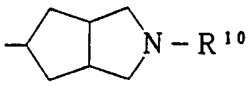
(III)



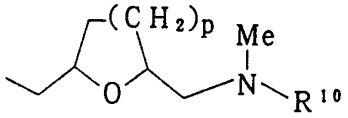
(IV)



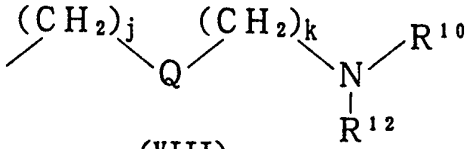
(V)



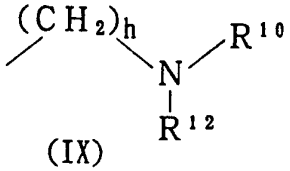
(VI)



(VII)



(VIII)

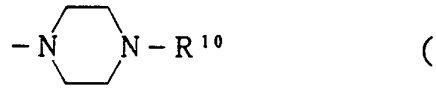


(IX)

（式中、R^{10}は、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキル基、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、アリールオキシC_2-C_6アルキル基、ピロリジニルカルボニルC_1-C_4アルキル基で、上記の基のアリール基部分はハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはアミノ基で置換されていてもよく、R^{11}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_4アルキル基、またはアリール基であり、Z^1およびZ^2は、O、S、N(C_1-C_6アルキル)、またはCH_2であり、Z^3は、N、またはCHであり、lは0－2であり、mが0のときnは4、mが1のときnは1または3、mが2のときnは2であり、pは1－2であり、jは0－3であ

り、kは0－3であり、jとkの和は1－6であり、hは1－6であり、Qは、O、NR^{13}、$CHOR^{14}$、またはOCH_2CH_2Oであり、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基、またはC_1－C_4アルコキシC_2－C_4アルキル基であり、R^{14}は水素原子、またはC_1－C_6アルキル基である)の基であり、

R^9は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、またはC_1－C_6アルコキシC_2－C_6アルキル基であるか、またはR^8とR^9とを一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に下記の一般式(X)



(X)

のN－置換ピペラジン環（ここで式中、R^{10}は、上記した通りの基を表す）を表すものとする〕

で表されるピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩に関する。

本発明の上記したピリミジン誘導体の一般式(Ⅰ)中のR^1およびR^2で示されるC_1－C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル基等が挙げられ、C_3－C_6シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられ、アリール基としては、フェニル、ナフチル、o－フルオロフェニル、m－フルオロフェニル、p－フルオロフェニル、o－クロロフェニル、m－クロロフェニル、p－クロロフェニル、3,4－ジクロロフェニル、o－メチルフェニル、m－メチルフェニル、p－メチルフェニル、o－エチルフェニル、m－エチルフェニル、p－エチルフェニル、o－メトキシフェニル、m－メトキシフェニル、p－メトキシフェニル、3,4－ジメトキシフェニル、o－エトキシフェニル、m－エトキシフェニル、p－エ

トキシフェニル、3,4－ジエトキシフェニル、o－メトキシカルボニルフェニル、m－メトキシカルボニルフェニル、p－メトキシカルボニルフェニル、o－アミノフェニル、m－アミノフェニル、p－アミノフェニル等が挙げられ、C_3－C_6シクロアルキルC_1－C_4アルキル基としてはシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられ、アリールC_1－C_4アルキル基としては、ベンジル、フェネチル、o－フルオロベンジル、m－フルオロベンジル、p－フルオロベンジル、o－クロロベンジル、m－クロロベンジル、p－クロロベンジル、3,4－ジクロロベンジル、o－メチルベンジル、m－メチルベンジル、p－メチルベンジル、o－トリフルオロメチルベンジル、m－トリフルオロメチルベンジル、p－トリフルオロメチルベンジル、3,4－ジトリフルオロメチルベンジル、o－メトキシベンジル、m－メトキシベンジル、p－メトキシベンジル、3,4－ジメトキシベンジル、o－メトキシカルボニルベンジル、m－メトキシカルボニルベンジル、p－メトキシカルボニルベンジル、ビフェニル－2－イルメチル、ビフェニル－3－イルメチル、ビフェニル－4－イルメチル、o－アミノベンジル、m－アミノベンジル、p－アミノベンジル、o－フルオロフェネチル、m－フルオロフェネチル、p－フルオロフェネチル、o－クロロフェネチル、m－クロロフェネチル、p－クロロフェネチル、3,4－ジクロロフェネチル、o－メチルフェネチル、m－メチルフェネチル、p－メチルフェネチル、o－トリフルオロメチルフェネチル、m－トリフルオロメチルフェネチル、p－トリフルオロロメチルフェネチル、o－メトキシフェネチル、m－メトキシフェネチル、p－メトキシフェネチル、3,4－ジメトキシフェネチル、o－メトキシカルボニルフェネチル、m－メトキシカルボニルフェネチル、p－メトキシカルボニルフェネチル、2－(ビフェニル－2－イル)エチル、2－（ビフェニル－3－イル）エチル、2－（ビフェニル－4－イル）エチル、o－アミノフェネチル、m－アミノフェネチル、p－

アミノフェネチル等が挙げられ、R^5で示されるC_1-C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、C_1-C_6アルキルカルボニル基としては、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、ピバロイル等が挙げられ、アリール基としては、フェニル、ナフチル等が挙げられ、アリールC_1-C_6アルキル基としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられ、アリールアミノカルボニル基としては、アニリノカルボニル等が挙げられ、アリールC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基としては、ベンジルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル等が挙げられ、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、n－ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられ、R^6で示されるC_1-C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、C_3-C_6シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられ、アリール基としては、フェニル、ナフチル等が挙げられ、アリールC_1-C_4アルキル基としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられ、R^7で示されるC_1-C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、R^9で示されるC_1-C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、C_1-C_6アルコキシC_2-C_6アルキル基としては、メトキシエチル、エトキシエチル等が挙げられ、R^8で示されるC_1-C_6アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、アリールC_1-C_4アルキル基としては、ベン

ジル、フェネチル、o－フルオロベンジル、m－フルオロベンジル、p－フルオロベンジル、o－クロロベンジル、m－クロロベンジル、p－クロロベンジル、3,4－ジクロロベンジル、o－メチルベンジル、m－メチルベンジル、p－メチルベンジル、o－トリフルオロメチルベンジル、m－トリフルオロメチルベンジル、p－トリフルオロメチルベンジル、o－メトキシベンジル、m－メトキシベンジル、p－メトキシベンジル、3,4－ジメトキシベンジル、o－メトキシカルボニルベンジル、m－メトキシカルボニルベンジル、p－メトキシカルボニルベンジル、ビフェニル－2－イルメチル、ビフェニル－3－イルメチル、ビフェニル－4－イルメチル、o－アミノベンジル、m－アミノベンジル、p－アミノベンジル、o－フルオロフェネチル、m－フルオロフェネチル、p－フルオロフェネチル、o－クロロフェネチル、m－クロロフェネチル、p－クロロフェネチル、3,4－ジクロロフェネチル、o－メチルフェネチル、m－メチルフェネチル、p－メチルフェネチル、o－トリフルオロメチルフェネチル、m－トリフルオロメチルフェネチル、p－トリフルオロメチルフェネチル、o－メトキシフェネチル、m－メトキシフェネチル、p－メトキシフェネチル、3,4－ジメトキシフェネチル、o－メトキシカルボニルフェネチル、m－メトキシカルボニルフェネチル、p－メトキシカルボニルフェネチル、2－(ビフェニル－2－イル)エチル、2－（ビフェニル－3－イル）エチル、2－（ビフェニル－4－イル）エチル、o－アミノフェネチル、m－アミノフェネチル、p－アミノフェネチル等が挙げられ、ヘテロアリールC_1－C_4アルキル基としては、2－ピリジルメチル、3－ピリジルメチル、4－ピリジルメチル、1H－インドール－3－イルエチル等が挙げられ、アリールオキシC_2－C_6アルキル基としては、フェノキシ－2－エチル、フェノキシ－3－プロピル、4－フルオロフェノキシプロピル等が挙げられる。

一般式(II)～(IX)中のR^{10}で示されるC_1－C_6アルキル基としては、メ

チル、エチル、n－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、iso－ブチル、n－ペンチル、neo－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられ、アリールC_1－C_4アルキル基としては、ベンジル、フェネチル、o－フルオロベンジル、m－フルオロベンジル、p－フルオロベンジル、o－クロロベンジル、m－クロロベンジル、p－クロロベンジル、3,4－ジクロロベンジル、o－メチルベンジル、m－メチルベンジル、p－メチルベンジル、o－トリフルオロメチルベンジル、m－トリフルオロメチルベンジル、p－トリフルオロメチルベンジル、o－メトキシベンジル、m－メトキシベンジル、p－メトキシベンジル、3,4－ジメトキシベンジル、o－メトキシカルボニルベンジル、m－メトキシカルボニルベンジル、p－メトキシカルボニルベンジル、ビフェニル－2－イルメチル、ビフェニル－3－イルメチル、ビフェニル－4－イルメチル、o－アミノベンジル、m－アミノベンジル、p－アミノベンジル、o－フルオロフェネチル、m－フルオロフェネチル、p－フルオロフェネチル、o－クロロフェネチル、m－クロロフェネチル、p－クロロフェネチル、3,4－ジクロロフェネチル、o－メチルフェネチル、m－メチルフェネチル、p－メチルフェネチル、o－トリフルオロメチルフェネチル、m－トリフルオロメチルフェネチル、p－トリフルオロメチルフェネチル、o－メトキシフェネチル、m－メトキシフェネチル、p－メトキシフェネチル、3,4－ジメトキシフェネチル、o－メトキシカルボニルフェネチル、m－メトキシカルボニルフェネチル、p－メトキシカルボニルフェネチル、2－（ビフェニル－2－イル）エチル、2－（ビフェニル－3－イル）エチル、2－（ビフェニル－4－イル）エチル、o－アミノフェネチル、m－アミノフェネチル、p－アミノフェネチル等が挙げられ、ヘテロアリールC_1－C_4アルキル基としては、2－ピリジルメチル、3－ピリジルメチル、4－ピリジルメチル、1H－インドール－3－イルエチルなどが挙げられ、アリールオキシC_2－C_6アルキル基としては、フェノ

キシー２－エチル、フェノキシー３－プロピル、２－フルオロフェノキシー３－プロピル、３－フルオロフェノキシー３－プロピル、４－フルオロフェノキシー３－プロピル、２－クロロフェノキシー３－プロピル、３－クロロフェノキシー３－プロピル、４－クロロフェノキシー３－プロピル、3,4－ジクロロフェノキシー３－プロピル等が挙げられ、ピロリジニルカルボニルC_1－C_4アルキル基としては、ピロリジニルカルボニルメチル等が挙げられ、R^{11}で示されるC_1－C_6アルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、ｎ－ペンチル、neo－ペンチル、ｎ－ヘキシル等が挙げられ、アリールC_1－C_4アルキル基としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられ、アリール基としてはフェニル基、ナフチル等が挙げられ、Z^1およびZ^2のN(C_1－C_6アルキル)基の、C_1－C_6アルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、ｎ－ペンチル、neo－ペンチル、ｎ－ヘキシル等が挙げられ、R^{12}およびR^{13}で示されるC_1－C_6アルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、ｎ－ペンチル、neo－ペンチル、ｎ－ヘキシル等が挙げられ、C_1－C_4アルコキシC_2－C_4アルキル基としては、メトキシエチル、エトキシエチル等が挙げられ、R^{14}で示されるC_1－C_6アルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、ｎ－ペンチル、neo－ペンチル、ｎ－ヘキシル等が挙げられる。

本発明の一般式(Ｉ)で示される化合物は以下に述べる種々の方法で製造することができる。下記の製造方法のなかで用いられるＸ、Ｙ、及びR^1からR^{14}は上記に示した定義どうりである。

（１） R^4が-SR^7である場合

① R^1とR^2が同一で、ＹがＳの場合

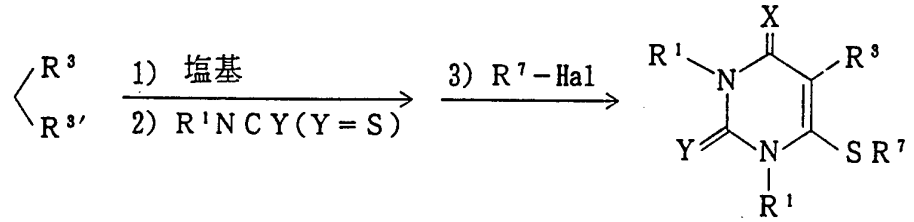
一般式(Ｉ)で示される化合物は、次の一般式(XI)

$$R^1NCY \qquad (Y=S) \qquad (XI)$$

で示されるイソチオシアネートと一般式(XII)

$$R^3CH_2R^{3'} \qquad (XII)$$

（式中、$R^{3'}$は、R^3と同一又は異なって、CN、$COOR^6$を表す）で示される化合物を、塩基存在下に反応させた後、一般式R^7-Hal（Halは、ハロゲン原子を表す）で示されるアルキルハライドを反応させて得ることができる。



(Y=S)

$R^{3'}=COOR^6$のとき、X＝Oであり、$R^{3'}=CN$のとき、X＝NHである。

ここで、一般式(XI)で示されるイソチオシアネートとしては、イソチオシアン酸メチル、イソチオシアン酸エチル、イソチオシアン酸プロピル、イソチオシアン酸イソプロピル、イソチオシアン酸ブチル、イソチオシアン酸イソブチル、イソチオシアン酸フェニル等が挙げられ、また、一般式(XII)で示される化合物としては、マロノニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸ブチル、シアノ酢酸シクロヘキシル、シアノ酢酸フェニル、シアノ酢酸ベンジル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジn－プロピル、マロン酸ジイソプロピル、マロン酸ジn－ブチル、マロン酸ジペンチル、マロン酸ジヘキシル、マロン酸ジシクロヘキシル、マロン酸ジフェニル、マロン酸ジベンジル等が挙げられる。

上記の反応は、一般式(XI)で示される化合物１モルに対して、一般式(XII)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.2～２モル量を用い、有機溶媒中、－78℃から200℃、好ましくは－10℃～150℃の温度範

囲で行なうことができる。

② R^1とR^2が異なる場合

一般式(Ⅰ)で示される化合物は、次の一般式(XIII)

$$R^2NCY \quad (Y=S) \qquad (XIII)$$

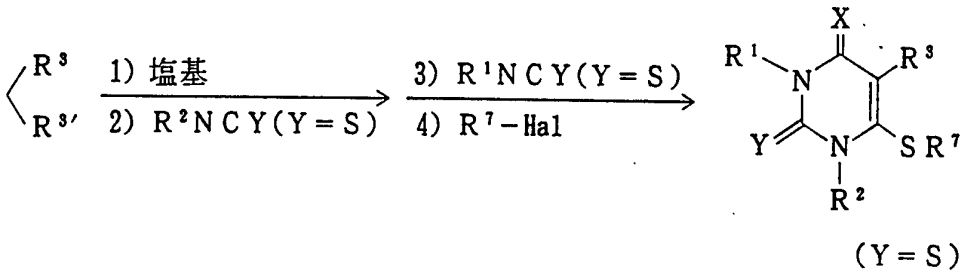
で示されるイソチオシアネートと一般式(XII)

$$R^3CH_2R^{3'} \qquad (XII)$$

(式中、$R^{3'}$は、上記と同様)で示される化合物を、塩基存在下に反応させた後、一般式(XI)

$$R^1NCY \quad (Y=S) \qquad (XI)$$

で示されるイソチオシアネートと塩基存在下に反応させ、続いて、一般式R^7-Hal (Halは、上記と同様)で示されるアルキルハライドを反応させて得ることができる。



(Y=S)

$R^{3'}$=$COOR^6$のとき、X=Oであり、$R^{3'}$=CNのとき、X=NHである。

ここで、一般式(XI)及び(XIII)で示されるイソチオシアネートとしては、イソチオシアン酸メチル、イソチオシアン酸エチル、イソチオシアン酸プロピル、イソチオシアン酸イソプロピル、イソチオシアン酸ブチル、イソチオシアン酸イソブチル、イソチオシアン酸フェニル等が挙げられ、また、一般式(XII)で示される化合物としては、マロノニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸ブチル、シアノ酢酸シクロヘキシル、シアノ酢酸フェニル、シアノ酢酸ベンジル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジn-プロピル、マロン酸ジイソプロピル、マロン酸ジn-ブチル、マロン酸ジペンチル、マロン酸ジ

ヘキシル、マロン酸ジシクロヘキシル、マロン酸ジフェニル、マロン酸ジベンジル等が挙げられる。

上記の反応は、一般式(XIII)で示される化合物１モルに対して、一般式(XII)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.2～２モル量を用い、続いて、一般式(XII)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.5～２モル量を用い、有機溶媒中、－78℃から200℃、好ましくは－10℃～150℃の温度範囲で行なうことができる。

③ R^1とR^2が同一または異なり、ＹがＯ、Ｓ、NR^5である場合

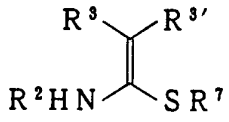
一般式(Ｉ)で示される化合物は、次の一般式(XIII)

$$R^2NCY \quad (Y=S) \qquad (XIII)$$

で示されるイソチオシアネートと一般式(XII)

$$R^3CH_2R^{3'} \qquad (XII)$$

(式中、$R^{3'}$は、上記と同様）で示される化合物を、塩基存在下に反応させた後、一般式R^7－Hal（Halは、上記と同様）で示されるアルキルハライドを反応させて、一般式(XIV)

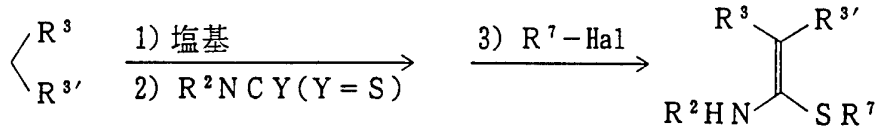


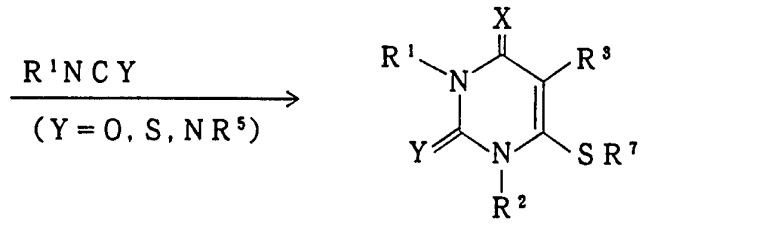
(XIV)

で示されるメチリデン誘導体とした後、一般式(XI)

$$R^1NCY \quad (Y=O、S、NR^5) \qquad (XI)$$

で示されるイソシアネート、イソチオシアネート、又はカルボジイミドと反応させて得ることができる。





(Y=O,S,NR5)

$R^{3'}$=COOR^{6}のとき、X=Oであり、$R^{3'}$=CNのとき、X=NHまたはNCONHR^{1}である。

ここで、一般式(XI)及び(XIII)で示されるイソチオシアネートとしては、イソチオシアン酸メチル、イソチオシアン酸エチル、イソチオシアン酸プロピル、イソチオシアン酸イソプロピル、イソチオシアン酸ブチル、イソチオシアン酸イソブチル、イソチオシアン酸フェニル等が挙げられる。一般式(XI)で示されるイソシアネートとしては、イソシアン酸メチル、イソシアン酸エチル、イソシアン酸プロピル、イソシアン酸イソプロピル、イソシアン酸ブチル、イソシアン酸イソブチル、イソシアン酸フェニル等が挙げられ、カルボジイミドとしては、ジメチルカルボジイミド、ジエチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジ-tert-ブチルカルボジイミド、ジフェニルカルボジイミド等が挙げられる。また、一般式(XII)で示される化合物としては、マロノニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸ブチル、シアノ酢酸シクロヘキシル、シアノ酢酸フェニル、シアノ酢酸ベンジル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジn-プロピル、マロン酸ジイソプロピル、マロン酸ジn-ブチル、マロン酸ジペンチル、マロン酸ジヘキシル、マロン酸ジシクロヘキシル、マロン酸ジフェニル、マロ

ン酸ジベンジル等が挙げられる。

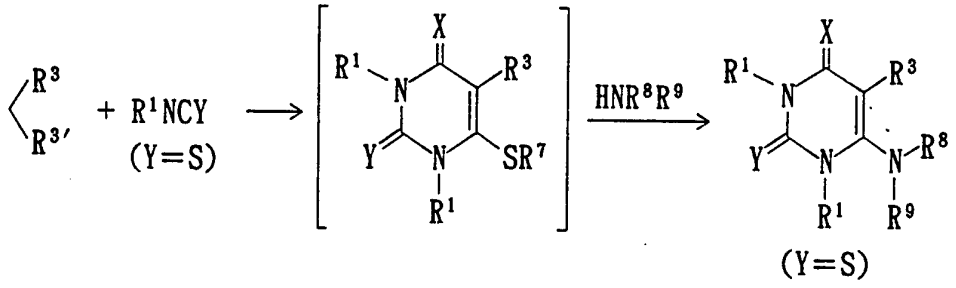
上記の反応は、一般式(XIII)で示される化合物１モルに対して、一般式(XII)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.2～２モル量を用い、一般式(XI)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.5～４モル量を用い、有機溶媒中、－78℃から200℃、好ましくは－10℃～150℃の温度範囲で行なうことができる。

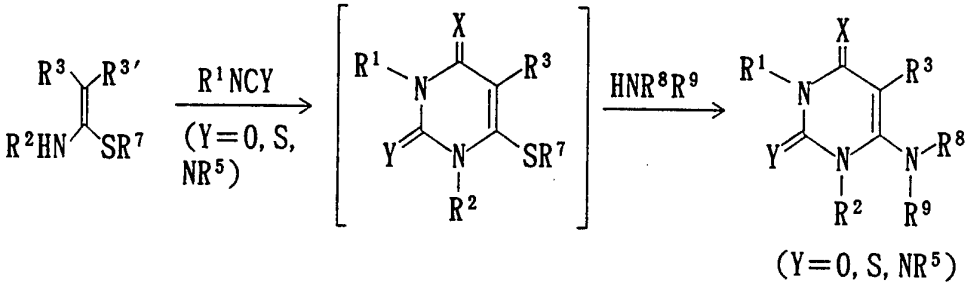
（２） R^4が$-NR^8R^9$である場合

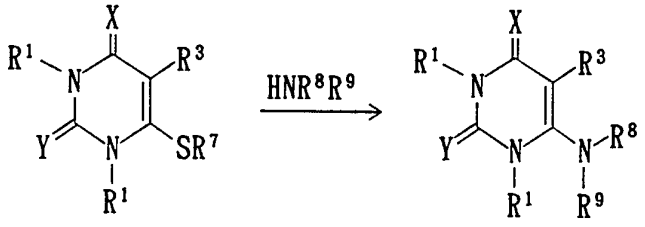
上記の（１）で得られた一般式（Ｉ）($R^4=SR^7$)で示されるピリミジン誘導体を単離した後、または単離することなく連続的に、一般式(XV)

$$HNR^8R^9 \qquad (XV)$$

で示されるアミノ化合物と反応させることにより得られる。







ここで、一般式(XV)で示されるアミノ化合物としては、

エンド－７－アミノ－９－(ｐ－フルオロベンジル)－３－オキサ－９

－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

エンド－７－アミノ－９－〔３－(ｐ－フルオロフェノキシ)プロピル〕－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

エンド－７－アミノ－3,9－ジメチル－3,9－ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

エンド－７－アミノ－９－メチル－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

エキソ－７－アミノ－９－(ｐ－フルオロベンジル)－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

２－アミノメチル－４－(ｐ－フルオロベンジル)モルホリン

２－アミノメチル－４－(ｐ－クロロベンジル)モルホリン

２－アミノメチル－４－(3,4－ジクロロベンジル)モルホリン

２－アミノメチル－４－(ｐ－トリフルオロメチルベンジル)モルホリン

２－アミノメチル－４－ベンジルモルホリン

２－アミノメチル－４－(４－ピリジルメチル)モルホリン

２－アミノメチル－４－(ビフェニル－４－イルメチル)モルホリン

２－アミノメチル－４－(ｐ－メトキシベンジル)モルホリン

３－アミノメチル－４－(ｐ－フルオロベンジル)モルホリン

３－アミノメチル－１－(ｐ－フルオロベンジル)ピペリジン

３－アミノメチル－１－(ｐ－メトキシベンジル)ピペリジン

３－アミノメチル－１－(3,4－ジメトキシベンジル)ピペリジン

３－アミノメチル－１－(ｐ－メトキシカルボニルベンジル)ピペリジン

３－アミノメチル－１－(４－ピリジルメチル)ピペリジン

３－アミノメチル－１－(ｐ－トリフルオロメチルベンジル)ピペリジン

3－アミノメチル－1－(p－クロロベンジル)ピペリジン

3－アミノメチル－1－(3,4－ジクロロベンジル)ピペリジン

3－アミノ－1－(p－フルオロベンジル)アゼチジン

4－アミノ－1－(p－フルオロベンジル)ピペリジン

1－(p－フルオロベンジル)ピペラジン

1－(p－フルオロベンジル)－4－(2－アミノエチル)ピペラジン

2－(2－メチルアミノエチル)－1－(p－フルオロベンジル)ピペリジン

4－アミノメチル－1－(p－フルオロベンジル)ピペリジン

2－アミノメチル－1－(p－フルオロベンジル)ピペリジン

1－〔2－オキソ－2－(1－ピロリジニル)エチル〕ピペラジン

3－(p－フルオロベンジルアミノ)－6－フェニル－5－オキサヘキシルアミン

2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミン

5－(p－フルオロフェニル)－1－アミノ－4－アザ－2－ペンタノール

N－(p－フルオロベンジル)－N,N′－ビス(2－メトキシエチル)－1,3－プロパンジアミン

4－(p－フルオロベンジル)－4－アザ－7－オキサオクチルアミン

シス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル)アミノメチル〕テトラヒドロピラン

トランス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル)アミノメチル〕テトラヒドロピラン

トランス－2－アミノメチル－5－〔N－メトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル)アミノメチル〕テトラヒドロフラン

シス－２－アミノメチル－５－〔Ｎ－メトキシカルボニル－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)アミノメチル〕テトラヒドロフラン

トリプタミン

イソプロピルアミン

ｐ－フルオロベンジルアミン

tert－ブチル Ｎ－(５－アミノ－３－tert－ブトキシカルボニル－３－アザペンチル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

tert－ブチル Ｎ－(５－アミノ－３－オキサペンチル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

tert－ブチル Ｎ－(３－アミノプロピル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

tert－ブチル Ｎ－(４－アミノブチル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメートと５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

tert－ブチル Ｎ－(５－アミノペンチル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

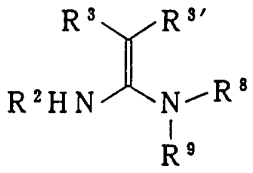
tert－ブチル Ｎ－(３－アミノ－２－メトキシプロピル)－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

tert－ブチル Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)－Ｎ－(５－アミノ－３－オキサペンチル)カルバメート

などが挙げられる。また、上記のアミノ基を保護したtert－ブチル カルバメート体は、反応後脱保護することにより、対応するピリミジン誘導体(Ｉ)へと誘導できる。

上記の反応は、上記の(１)で得られた一般式(Ｉ)で示されるピリミジン誘導体１モルに対して、一般式(XV)で示される化合物を0.1～10モル、好ましくは0.2～２モル量を用い、有機溶媒中、－78℃から200℃、好ましくは－10℃～150℃の温度範囲で行なうことができる。

または、一般式(XVI)

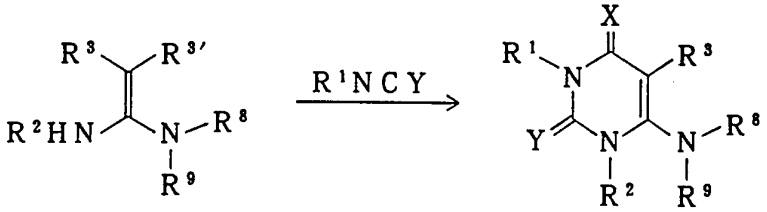


(XVI)

で示されるジアミノメチリデン誘導体と、一般式(XI)

$$R^1NCY \quad (Y=O、S、NR^5) \qquad (XI)$$

で示される化合物を、塩基存在下に反応させて得られる。



ここで、一般式(XVI)で示されるジアミノメチリデン誘導体としては、

2－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(p－クロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(p－トリフルオロメチルベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－(4－ベンジル－2－モルホリニルメチルアミノ)－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－メチルアミノ－2－〔4－(4－ピリジルメチル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(ビフェニル－4－イルメチル)－2－モルホリニルメチル

アミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(p－メトキシベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－フルオロベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－メトキシベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(3,4－ジメトキシベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－メトキシカルボニルベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－メチルアミノ－2－〔1－(4－ピリジルメチル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－トリフルオロメチルベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－クロロベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(3,4－ジクロロベンジル)－3－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔エンド－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔エンド－9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－メチルアミノ－2－(エンド－3,9－ジメチル－3,9－ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ)－1,1－エチレンジカルボニトリ

ル

2－メチルアミノ－2－(エンド－9－メチル－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ)－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔エキソ－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－フルオロベンジル)－3－アゼチジニルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－フルオロベンジル)－4－ピペリジニルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔2－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕エチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔N－〔2－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジニル〕エチル〕N－メチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－フルオロベンジル)－4－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－メチルアミノ－2－〔4－〔2－オキソ－2－(1－ピロリジニル)エチル〕－1－ピペラジニル〕－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－ベンジルオキシ－3－(p－フルオロベンジルアミノ)ブチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロ

シクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔5－(p－フルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－4－アザペンチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔N－〔5－p－フルオロフェニル－4－(2－メトキシエチル)－4－アザペンチル〕－N－(2－メトキシエチル)アミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔4－(p－フルオロベンジル)－4－アザ－7－オキサオクチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔シス－6－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔トランス－6－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔トランス－5－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－〔シス－5－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル

2－ベンジルアミノ－2－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕－1,1－エチレンジカルボニトリル

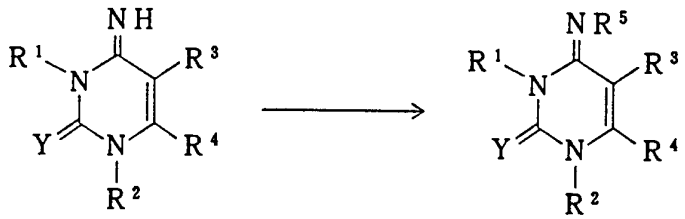
3－メチルアミノ－3－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－シアノアクリル酸エチル

などが挙げられる。

(3) Xが-NR^5である場合

但し、R^5は水素原子を除き上記に定義したとおりである。

一般式(Ⅰ)(式中、XはNR^5)の化合物は、一般式(Ⅰ)(式中、XはNH)の化合物に、塩基存在下、酸無水物、酸ハライド、アルキルハライド、イソシアネートを反応させることにより、置換基R^5を導入することとができる。



ここで、酸塩化物としては無水酢酸、酸ハライドとしては塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化バレリル等が挙げられる。

上記の(1)～(3)の各反応で用いられる有機溶媒は、各々の反応条件で変化しない通常の有機溶媒であればよい。すなわち、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N－ジメチルホルムアミド等を用いることができる。

又、上記の各反応で用いられる塩基は、無機又は有機塩基のいずれであってもよい。これらには、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムエチラート、カリウムtert－ブトキシド等

のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコラート、ピリジン、ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属の水素化物等が含まれる。

アルキルハライドとしては、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル等が用いることができる。

このようにして得られる本発明の具体例を列挙すると以下のようになる。

5－シアノ－6－〔エンド－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔エンド－9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－(エンド－3,9－ジメチル－3,9－ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ)－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔エンド－9－メチル－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔エキソ－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔エンド－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキ

サー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナー7－イルアミノ〕－1,3－ジメチルー4－メチルイミノー3,4－ジヒドロー2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノー1,3－ジメチルー3,4－ジヒドロー2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノー3－メチルー1－フェニルー3,4－ジヒドロー2(1H)－ピリミジンチオン

1－〔5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1－メチルー2－オキソー3－フェニルー1,2,3,4－テトラヒドロピリミジンー4－イリデン〕－3－フェニルウレア

5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチルー2－チオキソー2,3－ジヒドロー4(1H)－ピリミジノン

5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチルー2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

5－シアノー6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチルー1－フェニルー2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノー1,3－ジメチルー2－チオキソー2,3－ジヒドロー4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチルー1－フェニルー5－(2－プロポキシカルボニル)－2－チオキソー2,3－ジヒドロー4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－5－メトキシカルボニルー3－メチルー1－フェニルー2－チオキソー

2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－5－シクロヘキシルオキシカルボニル－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－n－ブトキシカルボニル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－ベンジルオキシカルボニル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－メトキシカルボニル－6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル)－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－ベンジルオキシカルボニル－6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(p－トリフルオロメチルベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル)－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

6－〔4－(p－トリフルオロメチルベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－5－メトキシカルボニル－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

6－(4－ベンジル－2－モルホリニルメチルアミノ)－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオ

ン

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔4－(p－トリフルオロメチルベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔4－(4－ピリジルメチル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア

1－〔6－〔4－(p－クロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－メチルウレア

1－〔5－シアノ－1,3－ジメチル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－イソプロピルウレア

4－アセチルイミノ－5－シアノ－3－メチル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

6－〔4－(p－クロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

6－〔4－(ビフェニル－4－イルメチル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－6－〔4－(p－メトキシベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－エトキシカルボニル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

1,3－ジイソブチル－5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1－メチル－3－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジノン

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1－メチル－3－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－フルオロベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－6－〔1－(p－メトキシベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－6－〔1－(3,4－ジメトキシベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－〔1－(p－メトキシカルボニルベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔1－(4－ピリジルメチル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－トリフルオロメチルベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－クロロベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(3,4－ジクロロベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－フルオロベンジル)－3－アゼチジニルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－フルオロベンジル)－4－ピペリジニルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔2－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕エチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔N－〔2－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジル〕エチル〕Nーメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－フルオロベンジル)－4－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔4－〔2－オキソ－2－(1－ピロリジニル)エチル〕－1－ピペラジニル〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

1－ベンジル－5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕－4－イミノ－3－メチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔4－ベンジルオキシ－3－(p－フルオロベンジルアミノ)ブチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

6－〔2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

6－〔2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔5－(p－フルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔N－〔5－p－フルオロフェニル－4－(2－メトキシエチル)－4－アザペンチル〕－N－(2－メトキシエチル)アミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－4－アザ－7－オキサオクチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル)－3,6－ジアザ－1－ヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル)－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔5－(p－フルオロフェニル)－4－アザペンチル

アミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－1,3－ジメチル－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔6－(p－フルオロフェニル)－5－アザヘキシルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル)－6－アザヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔5－(p－フルオロフェニル)－2－メトキシ－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル)－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－エトキシカルボニル－6－〔7－(p－フルオロフェニル)－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－シアノ－6－〔シス－6－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔トランス－6－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔トランス－5－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチ

オン

5－シアノ－6－〔シス－5－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－6－〔2－(3－インドリル)エチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－イソプロピルアミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－(p－フルオロベンジルアミノ)－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

6－(p－フルオロベンジル)アミノ－5－シアノ－1,3－ジメチル－4－ベンジルイミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－メトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル)－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－ベンジルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－n－ブトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

5－シクロヘキシルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ

－１－フェニル－２－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

５－シアノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

５－シアノ－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

１－(５－シアノ－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－フェニルウレア

１－(５－シアノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－メチルウレア

１－(５－シアノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－フェニルウレア

１－(５－シアノ－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－イソプロピルウレア

４－アセチルイミノ－５－シアノ－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

１－(５－シアノ－６－メチルチオ－２－オキソ－1,3－ジフェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－フェニルウレア

１－(５－シアノ－１－メチル－６－メチルチオ－２－オキソ－３－フェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－フェニルウレア

５－シアノ－６－〔４－(ｐ－フルオロベンジル)－３－モルホリニル

メチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

上記した本発明の化合物は、下記する実施例で示されるように、著しい消化管運動促進作用を有することから、消化器疾患の治療薬として有用である。

本発明の一般式(Ⅰ)で示される化合物は所望によって薬理学的に許容され得る酸との付加塩に変換することができ、これらの酸付加塩も本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩類、酢酸、コハク酢酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸等の有機酸との塩類が挙げられる。

この一般式(Ⅰ)で表される化合物を医薬として使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような溶剤の形態で投与することができる。また、非経口投与の場合には注射溶液の形態で投与される。

これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

本発明の消化管運動促進作用薬の投与方法、投与量には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は、0.001mgから1000mgである。

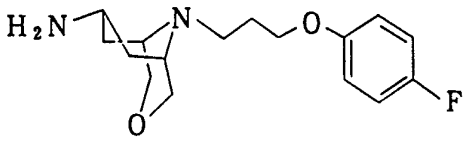
発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を製造例および実施例によってさらに詳細に説明するが、製造例は本発明の化合物を製造するために用いる原料化合物の合成例を説明するものであり、実施例は本発明化合物の合成および医薬としての実例を説明するものである。そしてこれらの製造例および実施例のそれ

ぞれは本発明を単に説明するだけのものであって、本発明を限定するものと解されるべきではない。

製造例 1

エンド－7－アミノ－9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン



a) 9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－7－オキソ－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

2,5－ジヒドロフラン（3.06g、43.7mmol）のメタノール溶液(100mL)を－78℃に冷却し、1時間40分オゾンを通気した。次に反応液を氷冷し、二酸化白金（0.1g)を加え、水素雰囲気下、室温、常圧で1時間20分撹拌した。二酸化白金を濾別し、濾液を濃縮した。この濃縮液をリン酸水素二ナトリウム（22.4g）およびクエン酸（10.6g）の水溶液（1L）に加え、アセトンジカルボン酸（6.38g、43.7mmol）と3－（p－フルオロフェノキシ）プロピルアミン（7.39g、43.7mmol）を加え、12時間撹拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを12にした後、クロロホルム(500mL×8）で抽出した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－7－オキソ－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン(2.07g）を無色オイルとして得た。収率18%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.97(quint, J=6Hz, 2H), 2.31(d, J=16Hz. 2H), 2.67(dd, J=6Hz, 16Hz, 2H), 2.89(t, J=6Hz, 2H), 3.19(d, J=6Hz, 2H), 3.72(d, J=11Hz, 2H), 3.77(d, J=11Hz, 2H), 4.05(t, J=6Hz, 2H), 6.83-6.86(m, 2H), 6.94-7.00(m, 2H)

IR(film) 2952、2862、1710、1509、1249、1206、790cm^{-1}

MS m/z 293 (M^+)

b) エンドー7－アミノ－9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

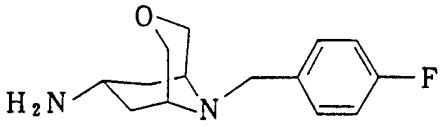
9－〔3－(p－フルオロフェノキシ)プロピル〕－7－オキソ－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン(1.90g、7.33mmol)をエタノール(15mL)に溶かし、ピリジン(1.2mL)とヒドロキシルアミン塩酸塩(0.54g、7.69mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、水(1.5mL)と炭酸カリウム(3.0g)を加え、1時間撹拌した。不溶物を濾取し、濾液を濃縮し、白色固体(1.69g)を得た。この固体(1.69g)をオートクレーブに移し、エタノール(100mL)に溶かし、酢酸アンモニウム(5.5g)と触媒量のラネーニッケル(W－5)を加え、水素雰囲気下、50気圧、70℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物に水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、クロロホルム(150mL×6)で抽出した。不溶物をセライト濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、標題化合物(1.38g)を褐色オイルとして得た。収率86%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.36(d, J=15Hz, 2H), 1.86(quint, J=7Hz, 2H), 2.29(bs, 2H), 2.34-2.41(m, 2H), 2.66(bs, 2H), 2.78(t, J=7Hz, 2H), 3.17(t, J=7Hz, 1H), 3.70(d, J=11Hz, 2H), 3.86(d, J=11Hz, 2H), 4.00(t, J=7Hz, 2H), 6.81-6.86(m, 2H), 6.93-7.28(m, 2H)

IR(film) 2920、2854、1601、1509、1250、1204、830、756cm^{-1}

製造例 2

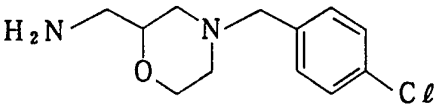
エキソ－7－アミノ－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサー9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン



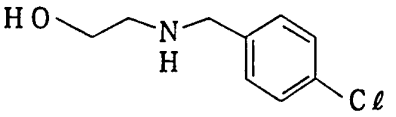
粗９－（ｐ－フルオロベンジル）－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－７－オンオキシム(2.0ｇ、7.6mmol）の１－ペンタノール（20mL）溶液に加熱還流下、金属ナトリウム（1.84ｇ、80.0mmol）を少しずつ20分間かけて加え、1.5時間撹拌した。反応液に氷冷下に精製水(30mL）を加えた後、濃塩酸で酸性にした。水層を酢酸エチル（50mL）で洗浄後、10%水酸化ナトリウム水溶液で強塩基性とした。ついでクロロホルム（50mL×３）で抽出し合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、粗エキソ－７－アミノ－９－（ｐ－フルオロベンジル）－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン(1.61ｇ）を得た。収率85%。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

製造例　３

２－アミノメチル－４－（ｐ－クロロベンジル）モルホリン



a)　２－（ｐ－クロロベンジルアミノ）エタノール

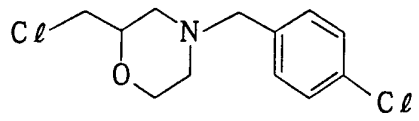


２－アミノエタノール（62.30ｇ、1.02mol）のメタノール(100mL）溶液にｐ－クロロベンジルクロライド（32.85ｇ、0.204mol）を加えた後、水酸化ナトリウム（8.98ｇ、0.224mol）を加え、３時間加熱還流した。メタノールと２－アミノエタノールを減圧留去した後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去し、

35.54ｇの標題化合物の油状物を得た。収率94%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.30-2.00(bs,2H), 2.80(t,J=5Hz,2H), 3.66(t,J=5Hz,2H), 3.78(s,2H), 7.20-7.35(m,4H)

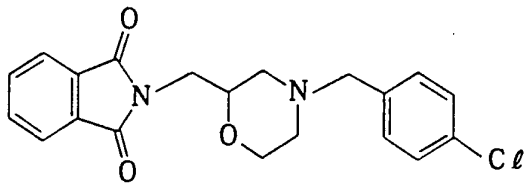
b) 4－（p－クロロベンジル）－2－クロロメチルモルホリン



2－（p－クロロベンジルアミノ）エタノール（35.54ｇ、0.19mol）にエピクロルヒドリン（45mL、0.57mol）を加え、60℃で2.5時間撹拌した。過剰のエピクロルヒドリンを留去した後、硫酸（57mL）を加え、150℃で30分間撹拌下に加熱した。反応液を氷水（500mL）中に注ぎ、40%水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。トルエン抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。トルエンを留去し、26.82ｇの標題化合物の油状物を得た。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.00(t,J=11Hz,1H), 2.20(dt,J=3Hz,11Hz,1H), 2.63(dd,J=2Hz,11Hz,1H), 2.82(d,J=11Hz,1H), 3.48(s,2H), 3.40-3.95(m,5H), 7.20-7.37(m,4H)

c) 4－(p－クロロベンジル)－2－フタルイミドメチルモルホリン



4－（p－クロロベンジル）－2－クロロメチルモルホリン(26.82ｇ、0.103mol）のDMF（150mL）溶液にフタルイミドカリウム（21.00ｇ、0.113mol）を加え、1.5時間加熱還流した。反応後DMFを減圧留去し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムでクロロホルム層を乾燥後、減圧濃縮し、析出した結晶を、クロロホルム－エタノールで再結晶

し、21.40ｇの標題化合物を得た。収率70%。

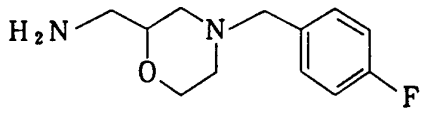
d) 2－アミノメチル－4－（p－クロロベンジル）モルホリン

4－（p－クロロベンジル）－2－フタルイミドメチルモルホリン（20.28ｇ、54.7mmol）のエタノール（110mL）溶液にヒドラジン1水和物（5.71ｇ、0.114mol）を加え、室温下で撹拌した。さらにジオキサン50mLを加え、1夜室温下に撹拌した。析出した結晶を濾去し、濾液を濃縮した。残査をクロロホルムに溶解し、不溶物を濾去した。濾液を留去し、9.31ｇの標題化合物の油状物を得た。収率71%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.45-1.80(bs, 2H), 1.87(t, J=10Hz, 1H), 2.16(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.55-2.80(m, 4H), 3.38-3.55(m, 3H), 3.60-3.92(m, 2H), 7.16-7.36(m, 4H)

製造例 4

2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリン

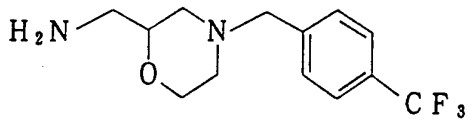


p－フルオロベンジルクロライドから製造例3の方法にしたがい合成した。

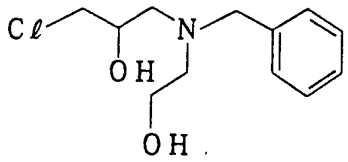
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.42-1.70(br, 2H), 1.87(t, J=10Hz, 1H), 2.15(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.60-2.78(m, 4H), 3.38-3.55(m, 3H), 3.67(dt, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.83-3.92(m, 1H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.23-7.35(m, 2H)

製造例　5

2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリン

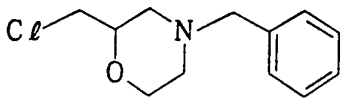


a)　3－ベンジル－6－クロロ－3－アザヘキサン－1,5－ジオール



N－ベンジルエタノールアミン（100g、0.66mol）のトルエン－エタノール（5／1、600mL）溶液に、エピクロロヒドリン(62mL、0.79mol)を氷冷下20分間かけて滴下した後、室温に昇温して24時間撹拌した。反応液を減圧下に溶媒を留去し、残査を精製することなく次の反応に用いた。

b)　4－ベンジル－2－クロロメチルモルホリン

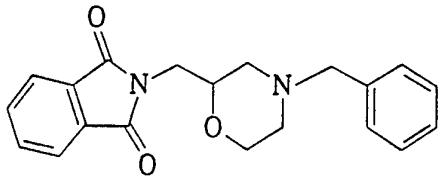


3－ベンジル－6－クロロ－3－アザヘキサン－1,5－ジオール（164g）に氷冷下、無溶媒で濃硫酸（205mL、1.99mol）を30分間かけて滴下し、室温に昇温して25分間撹拌した。反応液を150℃で45分間加熱した。冷後、反応液に氷水1000mL氷冷下に加え、ついで50%水酸化ナトリウム水溶液（1000mL）を1時間かけて滴下した。不溶物を濾過後、濾液をクロロホルム（1000mL×3）で抽出した。有機層を精製水(1000mL)、飽和食塩水（1000mL）で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ

チルーヘキサン（1／6）の留分から無色油状の4－ベンジル－2－クロロメチルモルホリン（107.25g）を得た。2工程の収率72%。

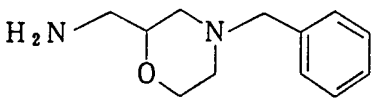
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ2.01(t, J=10Hz, 1H), 2.20(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.65(ddd, J=2Hz, 4Hz, 12Hz, 1H), 2.84(dt, J=1Hz, 11Hz, 1H), 3.43-3.56(m, 2H), 3.52(s, 2H), 3.65-3.79(m, 2H), 3.90(ddd, J=2Hz, 3Hz, 11Hz, 1H), 7.19-7.39(m, 5H)

c) 4－ベンジル－2－フタルイミドメチルモルホリン



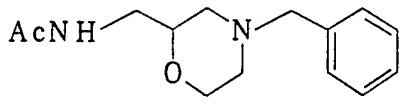
4－ベンジル－2－クロロメチルモルホリン(43g、0.19mol) のジメチルホルムアミド500mL溶液にフタルイミドカリウム（37g、0.20mol）を加え、100℃で16時間撹拌した。不溶物を濾過後、濾液を減圧下溶媒留去し、粗4－ベンジル－2－フタルイミドメチルモルホリン（70g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

d) 2－アミノメチル－4－ベンジルモルホリン



粗4－ベンジル－2－フタルイミドメチルモルホリン（64g）のエタノール（500mL）溶液にヒドラジン1水和物（18mL、0.57mol）を加え、2時間加熱還流した。冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液(200mL) を加え不溶物を溶解後、減圧下エタノールを留去した。水層をクロロホルム（200mL×3）で抽出し、合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗2－アミノメチル－4－ベンジルモルホリン(42.97g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

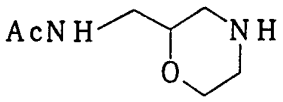
e) 2－（N－アセチルアミノメチル）－4－ベンジルモルホリン



粗2－アミノメチル－4－ベンジルモルホリン(48g)のトルエン(400mL) 溶液にピリジン(24.5mL、0.303mol) を加え、次いで無水酢酸(26.4mL、0.280mol) を氷冷下10分間かけて滴下した後、室温に昇温し1時間撹拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL) を加えた後10%水酸化ナトリウム水溶液を液性が強塩基性になるまで加えた。反応液を酢酸エチル(200mL×3) で抽出し合わせた有機層を飽和食塩水(200mL) で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残査を酢酸エチル－ヘキサン(1／1) から再結晶し、2－(N－アセチルアミノメチル) －4－ベンジルモルホリン(25.93g) を得た。3工程の収率56%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.90(t, J=10Hz, 1H), 1.98(s, 3H), 2.15(dt, J=3Hz, 15Hz, 1H), 2.65(d, J=12Hz, 1H), 2.72(d, J=11Hz, 1H), 3.01-3.18(m, 1H), 3.41-3.58(m, 2H), 3.49(s, 2H), 3.58-3.72(m, 2H), 3.84(ddd, J=1Hz, 3Hz, 11Hz, 1H), 5.75-5.90(br, 1H), 7.18-7.39(m, 5H)

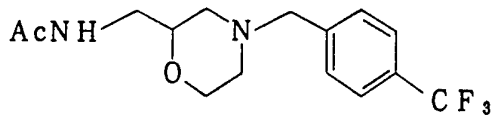
f) 2－（N－アセチルアミノメチル）モルホリン



2－（N－アセチルアミノメチル）－4－ベンジルモルホリン（20g、80.7mmol）のエタノール－酢酸(20／1.210mL) 溶液に10%パラジウム炭素2.0gを懸濁し水素気流下60℃で22時間撹拌した。反応液をセライト濾過に付し、濾液を減圧下に溶媒を留去し、粗2－（N－アセチルアミノメチル）モルホリン（15.62g）を得た。収率100%。本化合物は、精

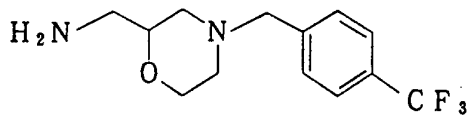
製することなく次の反応に用いた。

g） 2－（N－アセチルアミノメチル）－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリン



粗2－（N－アセチルアミノメチル）モルホリン(7.0g）のメチルエチルケトン（100mL）溶液に炭酸カリウム(82.7g、0.598mol）、ヨウ化カリウム(497mg、2.99mmol)、p－トリフルオロベンジルブロミド(11.1mL、71.8mmol）を順次加え、2時間加熱還流した。反応液をセライト濾過に付し、濾液を減圧下に溶媒を留去した。残査をクロロホルム（150mL）に溶解し、飽和食塩水（50mL）で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗2－（N－アセチルアミノメチル）－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリン(17.06g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

h） 2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリン



粗2－（N－アセチルアミノメチル）－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリン（17.06g）の10%塩酸水溶液（200mL）溶液を3時間加熱還流した。冷後、反応液に50%水酸化ナトリウム水溶液(100mL）を加え塩基性とした後、クロロホルム(100mL×3）で抽出した。合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリンを得た。2工程の収率100%。本化合物は、精製することなく次の反応に用

いた。

製造例　6

2－アミノメチル－4－（p－メトキシベンジル）モルホリン

p－メトキシベンジルクロライドより、製造例5g～5hと同様に合成した。

本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

2－アセチルアミノメチル－4－(p－メトキシベンジル)モルホリン

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.87(t, J=11Hz, 1H), 1.99(s, 3H), 2.12(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.60-2.76(m, 2H), 3.04-3.14(m, 1H), 3.43(s, 2H), 3.45-3.89(m, 4H), 3.80(s. 3H), 5.75-5.90(br, 1H), 6.85(d, J=9Hz, 2H), 7.20(d, J=9Hz, 2H)

製造例　7

2－アミノメチル－4－（ビフェニル－4－イルメチル）モルホリン

4－（クロロメチル）ビフェニルより、製造例5g～5hと同様に合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.20-1.55(br, 2H), 1.91(t, J=11Hz, 1H), 2.20(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.60-2.79(m, 4H), 3.41-3.60(m, 3H), 3.65-3.94(m, 2H), 7.29-7.50(m, 5H), 7.50-7.65(m, 4H)

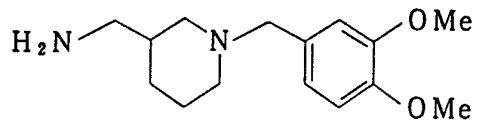
同様に以下の化合物を合成した。

2－アミノメチル－4－（3,4－ジクロロベンジル）モルホリン

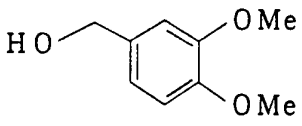
2－アミノメチル－4－（4－ピリジルメチル）モルホリン

製造例　8

3－アミノメチル－1－（3,4－ジメトキシベンジル）ピペリジン

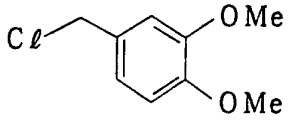


a)　3,4－ジメトキシベンジルアルコール



3,4－ジメトキシベンズアルデヒド(5.00ｇ、0.030mol）のメタノール（20mL）溶液に、水冷下に水素化ホウ素ナトリウム（0.6ｇ、0.016mol）を徐々に加え、１時間室温下で撹拌した。反応終了後メタノールを留去し、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後クロロホルムを留去し、4.96ｇの標題化合物の油状物を得た。収率98%。

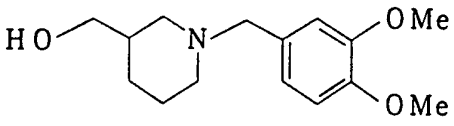
b） 3,4－ジメトキシベンジルクロライド



3,4－ジメトキシベンジルアルコール(4.96ｇ、0.029mol）に塩化チオニル（6.45mL、0.088mol）を加え、20分間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭で脱色した後、溶媒を留去し、5.50ｇの標題化合物の油状物を得た。収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ3.89(s,3H), 3.90(s,3H), 4.57(s,2H), 6.83(d,J=8Hz,1H), 6.90-6.95(m,2H)

c） ３－ヒドロキシメチル－１－(3,4－ジメトキシベンジル）ピペリジン

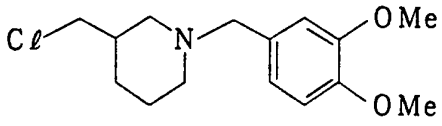


3,4－ジメトキシベンジルクロライド（5.60ｇ、0.03mol）に３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン(3.53ｇ、0.03mol）を加え、撹拌した。発熱反応が終了したらメタノール（40mL）に溶解し、水酸化ナトリウム

(1.6g) を加えて2時間撹拌した。メタノールを留去後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム－メタノール (10／1) の留分から4.78gの標題化合物の油状物を得た。収率61%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.17-1.32(m,1H), 1.50-1.93(m,5H), 2.06-2.33(m,2H), 2.45-2.80(m,2H), 3.44(d,J=19Hz,1H), 3.45(d,J=19Hz,1H), 3.57(dd,J=6Hz,11Hz,1H), 3.66(dd,J=5Hz,11Hz,1H), 3.87(s,3H), 3.89(s,3H), 6.81(s,2H), 6.89(s,1H)

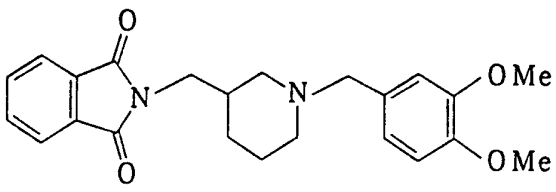
d) 3－クロロメチル－1－(3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジン



3－ヒドロキシメチル－1－(3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジン (5.79g、0.022mol) に塩化チオニル (4.77mL、0.066mol) を徐々に滴下した。室温下で2時間撹拌後、氷水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した。塩基性でクロロホルム抽出を行ない、無水硫酸マグネシウムで乾燥後クロロホルムを留去し、5.67gの標題化合物の油状物を得た。収率92%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.06-1.21(m,1H), 1.48-2.10(m,6H), 2.62-2.93(m,2H), 3.33-3.56(m,4H), 3.87(s,3H), 3.89(s,3H), 6.81(s,2H), 6.90(s,1H)

e) 3－フタルイミドメチル－1－(3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジン



３－クロロメチル－１－(3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジンより製造例３ｃの方法に従い合成した。収率92%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.00-1.16(m,1H), 1.44-2.19(m,6H), 2.58-2.79(m,2H), 3.35(d,J=13Hz,1H), 3.45(d,J=13Hz,1H), 3.57(dd,J=7Hz,14Hz,1H), 3.63(dd,J=7Hz,14Hz,1H), 3.85(s,3H), 3.89(s,3H), 6.73-6.82(m,2H), 6.87(s,1H), 7.71(dd,J=3Hz,5Hz,2H), 7.83(dd,J=3Hz,5Hz,2H)

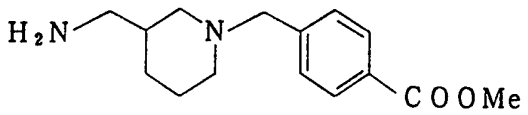
f) ３－アミノメチル－１－ (3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジン

３－フタルイミドメチル－１－(3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジンより製造例３ｄの方法に従い合成した。収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.86-1.00(m,1H), 1.29-2.10(m,8H), 2.56(d,J=6Hz,2H), 2.72-2.90(m,2H), 3.41(d,J=13Hz,1H), 3.45(d,J=13Hz,1H), 3.87(s,3H), 3.89(s,3H), 6.81(s,2H), 6.89(s,1H)

製造例 9

３－アミノメチル－１－ (ｐ－メトキシカルボニルベンジル) ピペリジン



ｐ－メトキシカルボニルベンズアルデヒドより製造例８ａ～８ｅと同様に合成し、３－フタルイミドメチル－１－ (ｐ－メトキシカルボニルベンジル) ピペリジンを得た。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.00-1.15(m,1H), 1.45-1.60(m,1H), 1.63-1.74(m,2H), 1.87-2.20(m,3H), 2.58-2.77(m,2H), 3.46(d,J=14Hz,1H), 3.55(d,J=14Hz,1H), 3.57(dd,J=7Hz,14Hz,1H), 3.63(dd,J=7Hz,14Hz,1H), 3.90(s,3H), 7.37(d,J=8Hz,1H), 7.71(dd,J=3Hz,5Hz,2H), 7.83(dd,J=3Hz,5Hz,2H), 7.95(d,J=8Hz,1H)

得られた3－フタルイミドメチル－1－（p－メトキシカルボニルベンジル）ピペリジン（13.81g、0.0352mol）を2－プロパノール(70mL)に溶解し、ヒドラジン1水和物（1.76g、0.0352mol）を加え、製造例8fの方法に従い合成した。収率16%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.00-1.20(m,1H), 1.43-2.20(m,8H), 2.54-2.89(m,4H), 3.44-3.63(m,2H), 3.90(s,3H), 7.37(d,J=8Hz,2H), 7.96(d,J=8Hz,2H)

製造例 10

3－アミノメチル－1－（p－メトキシベンジル）ピペリジン

p－メトキシベンジルクロライドより製造例8c～8fと同様に合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ0.83-0.97(m,1H), 1.43-1.99(m,8H), 2.55(d,J=6Hz,2H), 2.72-2.90(m,2H), 3.42(d,J=13Hz,1H), 3.45(d,J=13Hz,1H), 3.80(s,3H), 6.85(d,J=8Hz,2H), 7.22(d,J=8Hz,2H)

製造例 11

3－アミノメチル－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン

p－フルオロベンジルクロライドより製造例8c～8fと同様に合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ0.83-0.97(m,1H), 1.00-1.99(m,8H), 2.55(d,J=6Hz,2H), 2.68-2.90(m,2H), 3.43(d,J=13Hz,1H), 3.46(d,J=13Hz,1H), 6.94-7.03(m,2H), 7.22-7.31(m,2H)

製造例 12

2－アミノメチル－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン

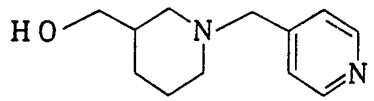
p－フルオロベンジルクロライドと2－（ヒドロキシメチル）ピペリジンより製造例8c～8.fと同様に合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.30-1.80(m,8H), 2.24-2.37(m,1H), 2.47-2.64(m,1H), 2.70-3.05(m,3H), 3.21(d,J=13Hz,1H), 3.98(d,J=13Hz,1H), 6.95

-7.05(m,2H), 7.24-7.35(m,2H)

製造例 13

a) 3－ヒドロキシメチル－1－（4－ピリジルメチル）ピペリジン

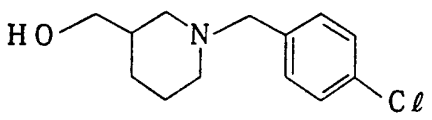


3－ヒドロキシメチルピペリジン(5.0g、43mmol）のメチルエチルケトン（50mL）溶液に炭酸カリウム(60g、0.43mol）、ヨウ化ナトリウム(1.30g、8.68mmol)、4－クロロメチルピリジン塩酸塩（8.54g、52.1 mmol）を順次加え、8時間加熱還流した。反応液をセライト濾過に付し、濾液を減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール－クロロホルム（1／20）の留分から3－ヒドロキシメチル－1－（4－ピリジルメチル）ピペリジン（8.29g）を得た。収率93%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.02-1.25(m,1H), 1.48-1.90(m,4H), 1.95-2.40(m,3H), 2.50-2.70(m,1H), 2.80(d,J=8Hz,1H), 3.48(s,2H), 3.53(dd,J=6Hz,10Hz,1H), 3.62(dd,J=5Hz,11Hz,1H), 7.26(d,J=8Hz,2H), 8.52(dd,J=1Hz,4Hz,2H)

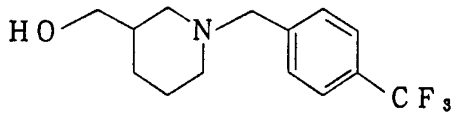
同様にして以下の化合物を得た。

1－（p－クロロベンジル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン



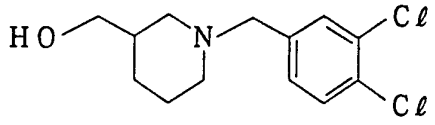
^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.08-1.25(m,1H), 1.45-1.62(m,1H), 1.63-1.84(m,3H), 1.95-2.10(brm,1H), 2.11-2.21(brm,1H), 2.22-2.62(brm,2H), 2.76(d,J=11Hz,1H), 3.50(s,2H), 3.49(dd,J=4Hz,10Hz,1H), 3.59(dd,J=5Hz,11Hz,1H), 7.05-7.32(m,4H)

1－（p－トリフルオロメチルベンジル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン



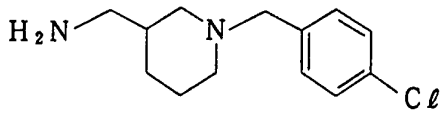
^{1}HNMR($CDCl_3$-CD_3OD) δ 0.92-1.09(m, 1H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.66-1.93(m, 4H), 2.52-2.85(brm, 2H), 2.86-3.01(m, 1H), 3.28-3.61(m, 2H), 3.40(s, 2H), 7.45(d, J=8Hz, 2H), 7.58(d, J=8Hz, 2H)

1－（3,4－ジクロロベンジル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン



^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.02-1.21(m, 1H), 1.49-1.64(m, 1H), 1.64-1.86(m, 3H), 1.99(brt, J=9Hz, 1H), 2.12(brt, J=10Hz, 1H), 2.15-2.41(brm, 1H), 2.54-2.68(m, 1H), 2.79(d, J=9Hz, 1H), 3.43(s, 2H), 3.52(dd, J=6Hz, 10Hz, 1H), 3.61(dd, J=5Hz, 11Hz, 1H), 7.16(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.37(d, J=8Hz, 1H), 7.41(d, J=2Hz, 1H)

b) 3－アミノメチル－1－（p－クロロベンジル）ピペリジン



1－（p－クロロベンジル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン(4.0g、19mmol）のTHF（40mL）溶液にトリフェニルフォスフィン（5.60g、21.3mmol）、フタルイミド（3.14g、21.4mmol）、アゾジカルボン酸ジエチル（3.4mL、21mmol）を氷冷下順次加え、1.5時間撹拌した。反応液を減圧下に溶媒を留去し、粗1－（p－クロロベンジル）－3－フタルイミドメチルピペリジン10.52gを得た。本化合物は、精製することな

く次の反応に用いた。

粗１－（ｐ－クロロベンジル）－３－フタルイミドメチルピペリジン10.52ｇのエタノール（100mL）溶液にヒドラジン１水和物（1.8mL、58mmol）を加え、２時間加熱還流した。冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液(200mL）を加え、不溶物を溶解後、減圧下エタノールを留去した。水層をクロロホルム(150mL×３）で抽出後，合わせた有機層を10%塩酸水溶液（150mL×３）で抽出した。合わせた塩酸水溶液層をクロロホルム(100mL）で洗浄後、水層に、10%水酸化ナトリウム水溶液を強塩基性になるまで加えた後、クロロホルム(100mL×３）で抽出した。合わせた有機層を、炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗３－アミノメチル－１－（ｐ－クロロベンジル）ピペリジン（3.93ｇ）を得た。２工程の収率92%。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

同様にして以下の化合物を得た。

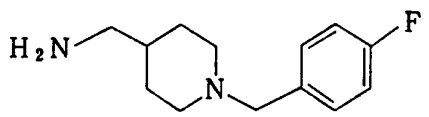
３－アミノメチル－１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン

３－アミノメチル－１－（ｐ－トリフルオロメチルベンジル）ピペリジン

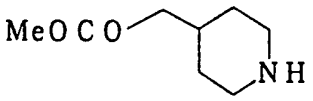
３－アミノメチル－１－（3,4－ジクロロベンジル）ピペリジン

製造例　14

４－アミノメチル－１－（ｐ－フルオロベンジル）ピペリジン



a）イソニペコチン酸メチル

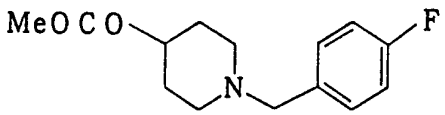


イソニペコチン酸（20.0ｇ、0.155mol）のメタノール(350mL）溶液に

硫酸（11.3mL、0.142mol）を加え、29時間加熱還流した。メタノールを留去した後、水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、7.92ｇの標題化合物を得た。収率36％。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.61(dq, J=4Hz, 12Hz, 2H), 1.89(dd, J=4Hz, 12Hz, 2H), 2.43(tt, J=4Hz, 12Hz, 2H), 2.64(dt, J=4Hz, 12Hz, 2H), 3.10(td, J=4Hz, 12Hz, 2H), 3.68(s, 3H)

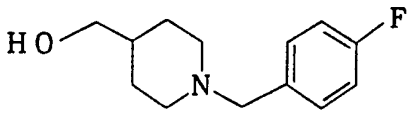
b) １－（ｐ－フルオロベンジル）イソニペコチン酸メチル



イソニペコチン酸メチル（3.05ｇ、21.3mmol）にｐ－フルオロベンジルクロライド（3.07ｇ、21.3mmol）を加え、ガラス棒で撹拌した。発熱反応が終了したらメタノール（15mL）に溶解し、水酸化ナトリウム(1.0ｇ）を加えて２時間撹拌した。メタノールを留去後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム－メタノール（10／１）の留分から2.57ｇの標題化合物の油状物を得た。収率48％。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.75(dq, J=4Hz, 12Hz, 2H), 1.87(dd, J=4Hz, 12Hz, 2H), 2.01(dt, J=4Hz, 12Hz, 2H), 2.29(tt, J=4Hz, 12Hz, 1H), 2.82(td, J=4Hz, 12Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 3.67(s, 3H), 6.94-7.04(m, 2H), 7.23-7.31(m, 2H)

c) １－（ｐ－フルオロベンジル）－４－ヒドロキシメチルピペリジン



エーテル(250mL) 中に水素化リチウムアルミニウム(1.13ｇ、30mmol)

を懸濁させ、撹拌下に1－（p－フルオロベンジル）イソニペコチン酸メチル（2.51g、10mmol）のエーテル（20mL）溶液を徐々に滴下した。室温下で3日間撹拌した後、水(1.1mL)、40%水酸化ナトリウム水溶液（1.1mL）、水（3.4mL）の順に加え、3時間撹拌した。析出したアルミナを濾去し、エーテルを留去し、2.13gの標題化合物の油状物を得た。収率96%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.27(dq, J=4Hz, 12Hz, 2H), 1.30-1.80(m, 2H), 1.70(d, J=13Hz, 2H), 1.94(t, J=12Hz, 2H), 2.88(d, J=12Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 3.49(d, J=6Hz, 2H), 6.92-7.05(m, 2H), 7.23-7.35(m, 2H)

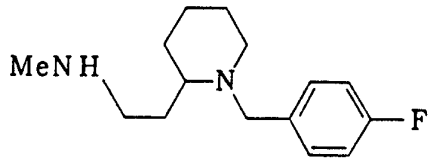
d) 4－アミノメチル－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン

1－（p－フルオロベンジル）－4－ヒドロキシメチルピペリジンより製造例8d～8fと同様に合成した。

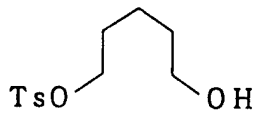
^{1}HNMR(CD_3OD)δ1.17-1.37(m, 2H), 1.37-1.52(m, 1H), 1.76(t, J=13Hz, 2H), 2.01(dt, J=2Hz, 12Hz, 2H), 2.61(d, J=7Hz, 2H), 2.91(d, J=12Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 7.00-7.09(m, 2H), 7.27-7.36(m, 2H)

製造例 15

2－（2－メチルアミノエチル）－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン



a) 5－ヒドロキシペンチル p－トルエンスルホネート

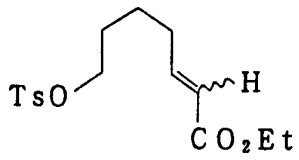


1,5－ペンタンジオール（30g、0.29mol）のジクロロメタン／DMF（15／1、320mL）溶液にトリエチルアミン（38.1mL、0.274mol）、ジメ

チルアミノピリジン（7.04ｇ、57.6mmol）、ｐ－トルエンスルホン酸クロリド（49.42ｇ、0.259mol）を－30℃下に順次加え2.5時間撹拌した。反応液に精製水（200mL）を加え、水層をクロロホルム（150mL×３）で抽出した。合わせた有機層を５％塩酸水溶液(200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（200mL）、飽和食塩水（200mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（１／１）の留分から、５－ヒドロキシペンチル ｐ－トルエンスルホネート19.65ｇを得た。収率26％。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.30-1.58(m, 5H), 1.67(quint, J=6Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 3.60(t, J=8Hz, 2H), 4.04(t, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=9Hz, 2H), 7.78(d, J=9Hz, 2H)

b) エチル ７－(ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテノエート



シュウ酸クロリド（19.9mL、0.229mol）のジクロロメタン（400mL）溶液に－78℃でジメチルスルフォキシド（32.4mL、0.457mol）を加え15分間撹拌した。反応液に５－ヒドロキシペンチル ｐ－トルエンスルホネート（19.65ｇ、76.16mmol）のジクロロメタン50mL溶液を30分間かけて滴下後、15分間撹拌し、次いでトリエチルアミン(95.5mL、0.686mol)を10分間かけて滴下し、室温まで昇温した。反応液にクロロホルム(200mL)を加えた後、５％塩酸水溶液200mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（200mL）、飽和食塩水（200mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、７－（ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテナール（24.5ｇ）を得た。アルデヒド体は精製する

ことなく次の反応に用いた。

水素化ナトリウム（3.35ｇ、83.78mmol）のTHF(100mL）懸濁液に氷冷下、エチル ジエチルフォスフォノアセテート(18.1mL、91.4mmol）を加え20分間撹拌後、アルデヒド体（19.5ｇ、76.2mmol）のTHF（200mL）溶液を30分間かけて滴下し、室温まで昇温して17時間撹拌した。反応液に精製水（150mL）を氷冷下に加え、水層をジエチルエーテル(150mL×３）で抽出した。合わせた有機層を精製水（200mL）、飽和食塩水200mLで順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１／４）の留分から標題化合物（14.0ｇ）をＥ／Ｚ混合物として得た。２工程の収率56%。一部を上記と同様の方法で精製し、低極性留分から(Ｚ)－エチル ７－(ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテノエートを、高極性留分から(Ｅ)－エチル ７－(ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテノエートを得、スペクトルデータを測定した。

(Ｅ)－エチル ７－(ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテノエート

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.40-1.54(m, 2H), 1.57-1.74(m, 2H), 2.16(dd, J=1Hz, 7Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 4.03(t, J=6Hz, 2H), 4.18(q, J=7Hz, 2H), 5.77(d, J=16Hz, 1H), 6.87(dt, J=7Hz, 16Hz, 1H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.79(d, J=8Hz, 2H)

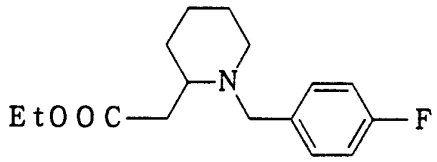
IR(film) 1720、1360、1180cm^{-1}

(Ｚ)－エチル ７－(ｐ－トルエンスルフォニルオキシ）－２－ヘプテノエート

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.41-1.59(m, 2H), 1.60-1.75(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.54-2.69(m, 2H), 4.03(t, J=6Hz, 2H), 4.18(q, J=7Hz, 2H), 5.76(d, J=16Hz, 1H), 6.86(dt, J=7Hz, 16Hz, 1H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.79(d, J=8Hz, 2H)

IR(film) 1719、1649、1365、1179cm^{-1}

c) エチル 2－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジル〕アセテート

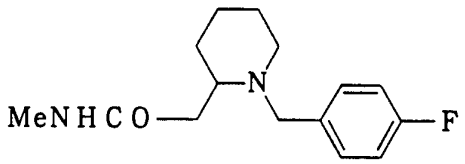


エチル 7－(p－トルエンスルフォニルオキシ)－2－ヘプテノエート(3.0g、9.2mmol)のエタノール(30mL)溶液にトリエチルアミン(1.3mL、9.2mmol)、p－フルオロベンジルアミン(1.2mL、10mmol)を順次加え、12時間加熱還流した。反応液に精製水30mLを加えた後、減圧下にエタノールを留去した。水層をクロロホルム(100mL×3)で抽出し合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄後、炭酸カリウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン(1／3)の留分から標題化合物(2.98g)を得た。収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.24(t, J=7Hz, 2H), 1.32-1.56(m, 4H), 1.57-1.68(m, 1H), 1.68-1.80(m, 1H), 2.09-2.20(m, 1H), 2.43(dd, J=8Hz, 15Hz, 1H), 2.52-2.62(m, 1H), 2.67(dd, J=5Hz, 15Hz, 1H), 2.80-3.01(m, 1H), 3.32(d, J=14Hz, 1H), 3.75(d, J=14Hz, 1H), 4.13(q, J=7Hz, 2H), 6.98(t, J=9Hz, 2H), 7.26(d, J=5Hz, 1H), 7.28(d, J=6Hz, 1H)

IR(film) 1740、1516、1224cm^{-1}

d) N－メチル－2－〔1－（p－フルオロベンジル）－2－ピペリジル〕アセタミド



メチルアミン塩酸塩（508mg、7.53mmol）のトルエン(20mL）懸濁液にトリメチルアルミニウム(2M／トルエン溶液、3.8mL、7.53mmol）を氷冷下に加え、30分間撹拌後、室温で更に35分間撹拌した。反応液を再び氷冷し、エチル 2－〔1－(p－フルオロベンジル)－2－ピペリジル〕アセテート（1.75g、6.27mmol）のトルエン（20mL）溶液を10分間かけて滴下し、室温に昇温して21時間撹拌した。反応液に氷冷下アンモニア水（40mL）を注意深く加えた後、セライト濾過に付し濾液を酢酸エチル（100mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水(50mL）で洗浄後炭酸カリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール－クロロホルム(1／20)の留分から標題化合物の無色油状物1.13gを得た。収率68%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.23-1.46(m, 1H), 1.47-1.62(brm, 2H), 1.62-1.82(m, 2H), 1.93-2.09(m, 1H), 2.44(dd, J=4Hz, 17Hz, 1H), 2.55-2.93(m, 4H), 2.82(d, J=5Hz, 3H), 3.20(d, J=13Hz, 1H), 4.03(d, J=13Hz, 1H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.18(d, J=5Hz, 1H), 7.20(d, J=5Hz, 1H)

IR(film) 3300、1650、1510、1220cm^{-1}

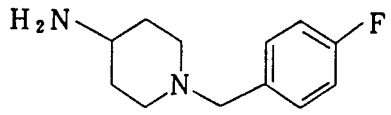
e) 2－（2－メチルアミノエチル）－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン

水素化リチウムアルミニウム（243mg、6.40mmol）のTHF（10mL）懸濁液に氷冷下、N－メチル－2－〔1－（p－フルオロベンジル）－2－ピペリジル〕アセタミド（1.13g、4.26mmol）のTHF(20mL）溶液を滴下し、20分間撹拌後、更に1.5時間加熱還流した。反応液にアンモニア水

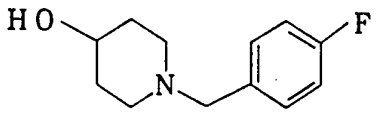
20mLを氷冷下滴下し室温で３時間撹拌した。ついでセライト濾過に付し、水層をクロロホルム（50mL×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（20mL）で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗２－（２－メチルアミノエチル）－１－（ｐ－フルオロベンジル）ピペリジン(860mg）を得た。収率76%。本化合物は精製することなく次の反応に用いた。

製造例　16

４－アミノ－１－（ｐ－フルオロベンジル）ピペリジン



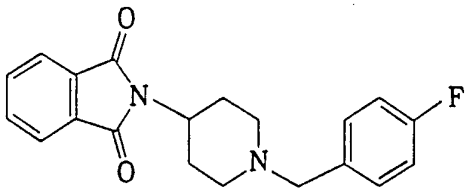
a)　１－（ｐ－フルオロベンジル）－４－ヒドロキシピペリジン



４－ヒドロキシピペリジン（10.0ｇ、98.7mmol）のクロロホルム(100mL）溶液にトリエチルアミン（15mL、98.7mmol）とｐ－フルオロベンジルクロリド（12mL、98.7mmol）を加え、室温下に12時間撹拌した。反応液を20%水酸化ナトリウム水溶液（100mL×２）、飽和食塩水（100mL）で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、標題化合物の淡黄色油状物17.1ｇを得た。収率83%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.53-1.63(m,1H), 1.85-1.92(m,1H), 2.10-2.16(m,1H), 2.70-2.75(m,1H), 3.46(s,2H), 3.70(m,1H), 6.99(t,J=9Hz,2H), 7.27(dd,J=6Hz,9Hz,2H)

b)　１－（ｐ－フルオロベンジル）－４－フタルイミドピペリジン



1－（p－フルオロベンジル）－4－ヒドロキシピペリジン（9.6g、46.0mmol）、フタルイミド(8.1g、55.2mmol）及びトリフェニルフォスフィン(14.5g、55.2mmol）のTHF（45mL）懸濁液に氷冷下、ジエチルアゾジカルボン酸（9.6g、55.2mmol）のTHF（20mL）溶液を加え、室温下にて一夜撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物3.4gを得た。収率22%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.22(bs, 2H), 2.09(ddd, J=2Hz, 12Hz, 12Hz, 2H), 2.56(ddd, J=2Hz, 12Hz, 12Hz, 2H), 2.98(bs, 2H), 3.51(s, 2H), 4.13(tt, J=4Hz, 12Hz, 1H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.30(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H), 7.75(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.87(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

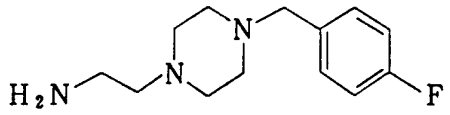
c) 4－アミノ－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジン

1－（p－フルオロベンジル）－4－フタルイミドピペリジン(3.0g、8.9mmol）のエタノール(30mL）溶液にヒドラジン・1水和物（0.7mL）を加え3時間加熱還流した。放冷後、反応液に5N塩酸（50mL）を加え、不溶物を濾去した後、濾液をクロロホルム（30mL×3）で洗浄した。水層を炭酸カリウムで中和後、クロロホルム（50mL×4）抽出を行なった。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物1.7gを得た。収率94%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.38(ddd, J=3Hz, 12Hz, 12Hz, 2H), 1.79(bs, 2H), 2.01(ddd, J=3Hz, 12Hz, 12Hz, 2H), 2.66(tt, J=4Hz, 10Hz, 1H), 2.80(bs, 2H), 3.45(s, 2H), 6.99(t, J=8Hz, 2H), 7.26(dd, J=6Hz, 8Hz, 2H)

製造例 17

1－（p－フルオロベンジル）－4－(2－アミノエチル)ピペラジン



1－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジンより、製造例16の方法に従って合成した。

a) 1－（p－フルオロベンジル）－4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン

収率86%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.47(brm, 8H), 2.54(t, J=5Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.60(t, J=5Hz, 2H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

b) 1－（p－フルオロベンジル）－4－（2－フタルイミドエチル）ピペラジン

収率64%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.40-2.55(brm, 4H), 2.63(t, J=7Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 3.81(t, J=7Hz, 2H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.25(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H), 7.71(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.84(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

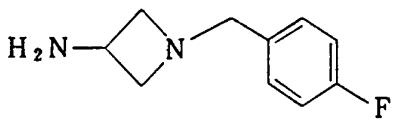
c) 1－（p－フルオロベンジル）－4－（2－アミノエチル）ピペラジン

収率92%。

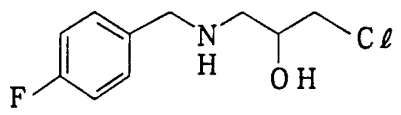
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.42(t, J=6Hz, 2H), 2.47(bs, 8H), 2.78(t, J=6Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.27(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

製造例 18

3－アミノ－1－（p－フルオロベンジル）アゼチジン



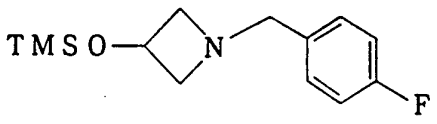
a) 3－クロロ－1－（p－フルオロベンジルアミノ）－2－プロパノール



p－フルオロベンジルアミン（50.6g、0.405mol）のリグロイン(400mL）溶液にエピクロロヒドリン（31.7mL、0.405mol）を加え、室温下に4日間撹拌した。析出物を濾取し、リグロインで洗浄した後、室温下で5時間減圧乾燥し、標題化合物61.5gを得た。収率70%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.72(dd, J=7Hz, 12Hz, 1H), 2.83(dd, J=4Hz, 12Hz, 1H), 3.57(s, 1H), 3.58(s, 1H), 3.77(bs, 1H), 3.80(bs, 1H), 3.85-3.92(m, 1H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

b) 1－（p－フルオロベンジル）－3－トリメチルシリルオキシアゼチジン

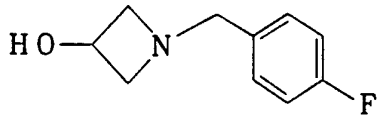


3－クロロ－1－（p－フルオロベンジルアミノ）－2－プロパノール（50.0g、0.230mol）のアセトニトリル(200mL）溶液にトリエチルアミン（96mL、0.69mol）及びN－トリメチルシリルアセトアミド(30.2g、0.230mol）を加え20時間還流還流した。析出物を濾去した後、濾液を減圧下で留去した。これにリグロイン(500mL）を加え、更に不溶物を濾去した。濾液を減圧下に留去し、黄色油状物を得た。本油状物を減圧蒸留(125～130℃／4～5mmHg)し、本留として標題化合物の無色油状物51.4gを得た。純度65%、換算収率33%。本品は精製することなく、次の反応に用いた。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.09(s, 9H), 2.86(ddd, J=2Hz, 6Hz, 6Hz, 2H), 3.57(s, 2H),

3.60(ddd, J=2Hz, 6Hz, 6Hz, 2H), 4.41(quint, J=6Hz, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.22(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

c) 1－（p－フルオロベンジル）－3－ヒドロキシアゼチジン



1－（p－フルオロベンジル）－3－トリメチルシリルオキシアゼチジン(35.8g、0.112mol）に2.8%ナトリウムメチラートメタノール溶液（350mL）を加えた。5分後減圧下で溶媒を留去し、得られた残査に水（200mL）を加え、クロロホルム（250mL×4）抽出を行なった。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、ほぼ定量的に標題化合物を得た。本品は精製することなく、次の反応に用いた。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ2.94(ddd, J=2Hz, 6Hz, 6Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.60(ddd, J=2Hz, 6Hz, 6Hz, 2H), 4.43(quint, J=6Hz, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.22(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

d) 3－アミノ－1－（p－フルオロベンジル）アゼチジン

1－（p－フルオロベンジル）－3－ヒドロキシアゼチジンより製造例16b～16cの方法に従って合成した。

1－（p－フルオロベンジル）－3－フタルイミドアゼチジン。収率47%。

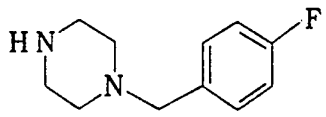
^{1}HNMR(CD_3OD) δ3.69(ddd, J=2Hz, 9Hz, 9Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 3.85(ddd, J=2Hz, 9Hz, 9Hz, 2H), 7.76-7.84(m, 4H)

3－アミノ－1－(p－フルオロベンジル)アゼチジン。収率78%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.90(m, 2H), 2.75(s, 2H), 2.83(bs, 2H), 6.19(t, J=9Hz, 2H), 6.43(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

製造例 19

1－（p－フルオロベンジル）ピペラジン



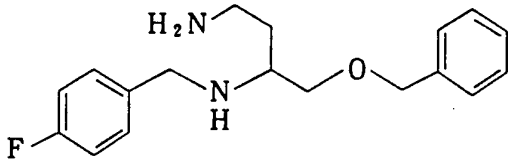
氷冷下、ピペラジン（86g、1.00mol）のエタノール（500mL）溶液にp－フルオロベンジルクロリド（12mL、0.77mol）のエタノール(200mL)溶液を加え、室温下に12時間撹拌した。析出物を濾去した後、濾液を減圧下に留去した。残査に45%水酸化ナトリウム(200mL）を加えた後、ジエチルエーテル(400mL×３）で抽出を行なった。エーテル層を水酸化カリウムで乾燥後、減圧下で留去した。得られた油状物を減圧蒸留し、標題化合物の無色結晶56.1gを得た。収率29%。

b.p. 293℃

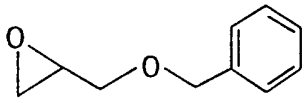
^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.39(bs, 4H), 2.88(t, J=5Hz, 4H), 3.45(s, 2H), 6.99(t, J=8Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 8Hz, 2H)

製造例 20

3－（p－フルオロベンジルアミノ）－6－フェニル－5－オキサヘキシルアミン



a) Oーベンジルグリシドール



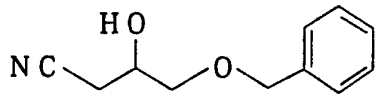
エピクロロヒドリン（50g、0.54mol）のベンジルアルコール(140mL)溶液に氷冷下３フッ化ホウ素エーテレート(2.0mL、16mmol）を加え60℃で３時間撹拌した。反応液にジエチルエーテル(400mL）および水酸化ナ

トリウム（32.4ｇ、0.811mol）の精製水（800mL）溶液を室温下に加え、15時間撹拌した。反応液をジエチルエーテル(200mL×３）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(300mL×２）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残査を減圧蒸留に付し、標題化合物68.06ｇを得た。収率85%。

b.p.$_{0.5}$ 100～140℃。

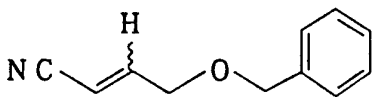
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.62(dd, J=3Hz, 5Hz, 1H), 2.81(t, J=4Hz, 1H), 3.13-3.22(m, 1H), 3.44(dd, J=6Hz, 11Hz, 1H), 3.77(dd, J=3Hz, 11Hz, 1H), 4.56(d, J=12Hz, 1H), 4.65(d, J=12Hz, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)

b) ３－ヒドロキシ－６－フェニル－５－オキサヘキサンニトリル



Ｏ－ベンジルグリシドール（1.0ｇ、6.8mmol）のジメチルホルムアミド－精製水(５／１，12mL）溶液にシアン化カリウム(880mg、13.5mmol)を加え、15時間室温で撹拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液（30mL）を加え、ジエチルエーテル(100mL×３）で抽出した。合わせた有機層を精製水（100mL）、飽和食塩水（100mL）で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、粗３－ヒドロキシ－６－フェニル－５－オキサヘキサンニトリル(680mg）を得た。収率52%。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

c) ６－フェニル－５－オキサ－２－ヘキセンニトリル



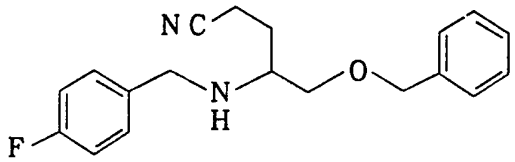
３－ヒドロキシ－６－フェニル－５－オキサヘキサンニトリル（3.51ｇ、18.4mmol）のジクロロメタン（40mL）溶液に、トリエチルアミン

（2.8mL、20mmol）、ジメチルアミノピリジン（224mg、1.84mmol）、塩化メタンスルホニル2.1mL(28mmol）を順次加え、室温下に30分間撹拌した。ついで反応液に1,8－ジアザビシクロ〔5.4.0〕－7－ウンデセン（4.1mL、28mmol）を加え、1時間加熱還流した。反応液に塩化メチレン（100mL）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（50mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）、飽和食塩水（50mL）で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（1／4）の留分から標題化合物（2.94g）を得た。収率92%。

E／Z＝1／1の混合物

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ4.14, 4.35(dd, J=2Hz, 4Hzおよびdd, J=2Hz, 6Hz, 1H), 4.56, 4.57(s×2, 1H), 5.72, 5.45(dt×2, 2Hz, 16HzおよびJ=2Hz, 12Hz, 1H), 6.61, 6.74(dt×2, J=6Hz, 12HzおよびJ=4Hz, 16Hz, 1H), 7.25-7.39(m, 5H)

d) 3－（p－フルオロベンジルアミノ）－6－フェニル－5－オキサヘキサンニトリル



6－フェニル－5－オキサ－2－ヘキセンニトリル（240mg、1.39mmol）のエタノール5mL溶液にp－フルオロベンジルアミン（0.23mL、2.8mmol）を加え、4時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（1／9）の留分から標題化合物340mgを得た。収率82%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.56(d, J=6Hz, 2H), 3.03-3.12(m, 1H), 3.54(d, J=5Hz, 2H), 3.77(d, J=4Hz, 2H), 4.52(d, J=2Hz, 2H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.25-7.38(m, 7H)

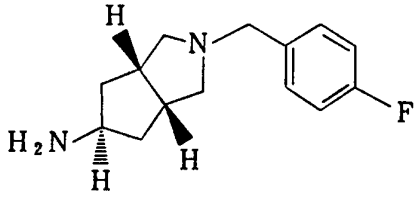
e) 3－（p－フルオロベンジルアミノ）－6－フェニル－5－オキサヘキシルアミン

水素化リチウムアルミニウム(136mg、3.58mmol）のジエチルエーテル10mL懸濁液に、氷冷下濃硫酸（0.15mL、1.5mmol）を加え0.5時間撹拌後、3－（p－フルオロベンジルアミノ）－6－フェニル－5－オキサヘキサンニトリル(300mg、1.01mmol）のジエチルエーテル5mL溶液を滴下し、1時間加熱還流した。冷後、反応液にアンモニア水2mLを氷冷下に加え、2時間撹拌した。反応液をセライト濾過に付し、ろ液を減圧下に留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しメタノール－クロルホルム－アンモニア水(90／10／0.5）の留分から標題化合物の無色油状物250mgを得た。収率82%。

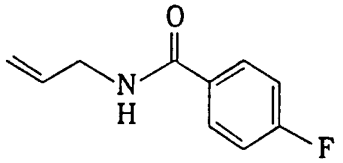
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.62(dd, J=7Hz, 13Hz, 2H), 2.72-2.87(m, 3H), 3.41(dd, J=6Hz, 9Hz, 1H), 3.52(dd, J=4Hz, 10Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 6.95-7.01(m, 2H), 7.25-7.37(m, 5H)

製造例 21

2－(p－フルオロベンジル）－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミン



a) N－アリル－p－フルオロベンズアミド

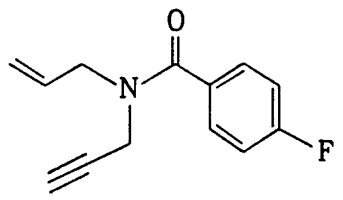


アリルアミン（10g、0.18mol）の塩化メチレン（150mL）溶液に、トリエチルアミン（26.9mL、0.193mol）、ジメチルアミノピリジン（2.14

g、17.5mmol）を順次加え、ついで氷冷下ｐ－フルオロベンゾイルクロリド（21.7mL、0.184mol）を加え、30分間撹拌後、室温に昇温し17.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100mL）を加え、塩化メチレン（50mL×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（100mL）で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン(１／３)の留分から標題化合物30.74ｇを得た。収率98%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 4.01-4.14(m, 2H), 5.20(dd, J=1Hz, 10Hz, 1H), 5.27(dd, J=1Hz, 17Hz, 1H), 5.84-5.99(m, 1H), 6.09-6.32(br, 1H), 7.11(t, J=8Hz, 2H), 7.79(d, J=5Hz, 1H), 7.81(d, J=5Hz, 1H)

b) Ｎ－アリル－Ｎ－(２－プロピニル)－ｐ－フルオロベンズアミド

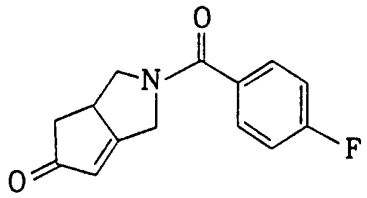


水素化ナトリウム(581mg、14.5mmol）のジメチルホルムアミド(15mL)溶液に氷冷下Ｎ－アリル－ｐ－フルオロベンズアミド（2.0ｇ、11mmol）のジメチルホルムアミド（15mL）溶液を加え10分間撹拌後、室温に昇温して15分間撹拌した。反応液にプロパルギルブロミド（1.29mL、14.5mmol）を氷冷下に加え、15分間撹拌後，室温に昇温し更に30分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30mL）を加え、酢酸エチル（80mL×３）で抽出した。合わせた有機層を精製水（50mL）、飽和食塩水（50mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１／４）の留分から標題化合物2.32ｇを得た。収率96%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.18-2.44(br, 1H), 3.78-4.51(brm, 4H), 5.18-5.40

(m, 2H), 5.68-5.96(br, 1H), 6.99-7.21(m, 2H), 7.38-7.70(m, 2H)

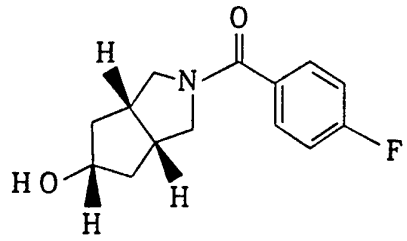
c) 2－（p－フルオロベンゾイル）－2,3,3a,4－テトラヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5(1H)－オン



N－アリル－N－（2－プロピニル）－p－フルオロベンズアミド（2.32g、10.7mmol）の塩化メチレン（50mL）溶液に、室温下ジコバルトオクタカルボニル（4.02g、11.8mmol）を加え1時間撹拌した。次いで反応液に氷冷下N－メチルモルホリン－N－オキシド7.51g（64.2 mmol）を10分間かけて少しずつ加え、20分間撹拌した。反応液をシリカゲルを用いて濾過し、濾液を減圧下に留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（4／1）の留分から標題化合物1.54gを得た。収率59%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.08-2.32(m, 1H), 2.53-2.80(m, 1H), 2.99-3.4(m, 2H), 3.92-4.09(m, 1H), 4.26-4.58(m, 2H), 4.69-4.85(m, 1H), 6.05, 6.20(s×2, 1H), 7.13(t, J=9Hz, 2H), 7.47-7.62(m, 2H)

d) 2－(p－フルオロベンゾイル）－3aβ,5β,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－オール



2－(p－フルオロベンゾイル）－2,3,3a,4－テトラヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5(1H)－オン(1.54g、6.29mmol）のメタノール－クロロホルム（3／2、15mL）溶液に10%パラジウム炭素(154mg）を加え、

水素気流下室温で26時間撹拌した。反応液をセライト濾過に付し、濾液を減圧下に留去し、粗２－（ｐ－フルオロベンゾイル）－3aβ,6aβ－ヘキサヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5(1H)－オン(1.78ｇ）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

粗２－（ｐ－フルオロベンゾイル）－3aβ,6aβ－ヘキサヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5(1H)－オン（1.78ｇ）のエタノール(15mL）溶液に、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム(327mg、8.65mmol）を10分間かけて少しずつ加えた後、20分間撹拌した。反応液にアセトン（５mL）を加えた後減圧下に溶媒を留去した。残査をクロロホルム(100mL）に溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30mL）、飽和食塩水（30mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール－クロロホルム（１／20）の留分から標題化合物（1.65ｇ）を得た。２工程の収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.40-1.78(brm,3H), 2.00-2.28(brm,2H), 2.59-2.79(brm,2H), 3.32-3.93(brm,4H), 4.25-4.41(m,1H), 7.07(t,J=9Hz,2H), 7.50(d,J=5Hz,2H), 7.52(d,J=5Hz,1H)

e) ２－（ｐ－フルオロベンジル）－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－５－アミン

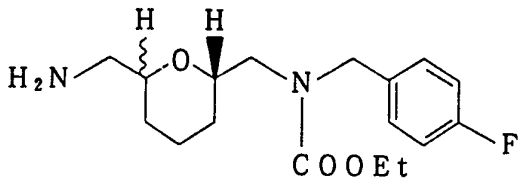
水素化リチウムアルミニウム（229mg、6.02mmol）のTHF（10mL）溶液に氷冷下、２－（ｐ－フルオロベンゾイル）－3aβ,5β,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－５－オール（1.0ｇ、4.02mmol）のTHF（10mL）溶液を滴下後10分間撹拌し、さらに6.5時間加熱還流した。反応液にアンモニア水（10mL）を氷冷下に加え、１時間撹拌後セライト濾過に付し、濾液を酢酸エチル（30mL×３）で抽出した。合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥後、減圧下に留去し、粗２－（ｐ－フルオロベンジル)－3aβ,5β,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－

５－オール（850mg）を得た。

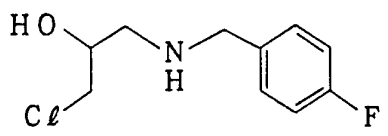
２－（ｐ－フルオロベンジル）－3ａβ,5β,6ａβ－オクタヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－５－オール（850mg、3.62mmol）のTHF（10mL）溶液に氷冷下、トリフェニルフォスフィン（1.14ｇ、4.34mmol）、フタルイミド（639mg、4.34mmol）、アゾジカルボン酸ジエチル（0.68mL、4.34mmol）を順次加え、１時間撹拌した。ついで室温下に15時間撹拌した後、反応液を減圧下に留去した。残査をエタノール（15mL）に溶解しヒドラジン１水和物(0.41mL、13.19mmol）を加え、35分間加熱還流した。冷後、精製水（50mL）を加え、不溶物を溶解後、減圧下エタノールを留去した。水層に炭酸カリウムを加え強塩基性とした後クロロホルム（50mL×３）で抽出後、合わせた有機層を10%塩酸水溶液（50mL×３）で抽出した。合わせた塩酸水溶液層をクロロホルム(100mL）で洗浄後，水層に10%水酸化ナトリウム水溶液を強塩基性になるまで加え、クロロホルム（80mL×３）で抽出した。合わせた有機層を、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下に留去し、粗２－（ｐ－フルオロベンジル）－3ａβ,5α,6ａβ－オクタヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－５－アミン（950mg）を得た。２工程の収率100%。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

製造例　22

２－アミノメチル－６－〔Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピラン



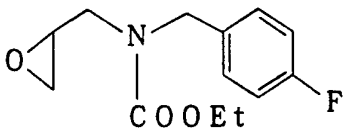
a) 3－クロロ－1－（p－フルオロベンジルアミノ）－2－プロパノール



p－フルオロベンジルアミン（20.8g、0.166mol）のリグロイン(200mL）溶液にエピクロロヒドリン(13mL、0.17mol）を室温下加え、94時間撹拌した。反応液中に析出した生成物を濾取し、標題化合物（20.78g）を得た。収率63%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.14-2.57(br, 2H), 2.71(dd, J=7Hz, 13Hz, 1H), 2.83(dd, J=4Hz, 13Hz, 1H), 3.57(d, J=5Hz, 2H), 3.76(d, J=13Hz, 1H), 3.81(d, J=14Hz, 1H), 3.80-3.99(m, 1H), 7.02(t, J=8Hz, 2H), 7.27(d, J=5Hz, 1H), 7.29(d, J=6Hz, 1H)

b) エチル N－(p－フルオロベンジル）－N－オキシラニルメチルカルバメート



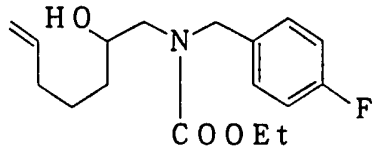
3－クロロ－1－（p－フルオロベンジルアミノ）－2－プロパノール（20.78g、66.50mmol）の塩化メチレン(150mL）溶液に氷冷下、トリエチルアミン（10.2mL、73.2mmol）、ジメチルアミノピリジン（812mg、6.65mmol)、クロロ炭酸エチル（5.7mL、73mmol）を順次加え、1時間撹拌後、室温に昇温し更に19時間撹拌した。反応液をクロロホルム（100mL）で希釈し、10%塩酸水溶液（50mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）、飽和食塩水（50mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、粗エチル N－(p－フルオロベンジル)－N－(3－クロロ－2－ヒドロキシプロピル）カルバメート(24.28

g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

粗エチル N－（p－フルオロベンジル）－N－（3－クロロ－2－ヒドロキシプロピル）カルバメート（24g）のTHF（200mL）溶液に氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液（51.8mL、0.130mol）を加え15分間撹拌後、室温下で更に2.5時間撹拌した。反応液をジエチルエーテル(100mL×3）で抽出し、合わせた有機層を精製水（100mL）、飽和食塩水（100mL）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル－ヘキサン（1／3）の留分から標題化合物14.82gを得た。収率67%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.19-1.25(brm, 3H), 2.34-2.54(brm, 1H), 2.63-2.80(brm, 1H), 2.92-3.19(brm, 2H), 3.41-3.61, 3.68-3.85(pair of brm, 1H), 4.21(q, J=7Hz, 2H), 4.46(d, J=15Hz, 1H), 4.52-4.71(brm, 1H), 7.01(t, J=8Hz, 2H), 7.09-7.35(brm, 2H)

c) エチル N－（p－フルオロベンジル）－N－（2－ヒドロキシ－6－ヘプテニル）カルバメート

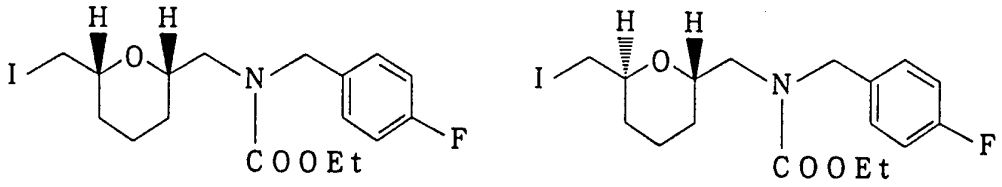


マグネシウム片（1.69g、69.3mmol）の無水THF（150mL）懸濁液に、4－ブロモ－1－ブテン(6.9mL、68mmol）を穏やかな還流が持続するように、20分間かけて滴下した。反応液を－24℃に冷却し、ヨウ化銅(6.47g、34.0mmol）を加え10分間撹拌した。ついでエチル N－（p－フルオロベンジル）－N－オキシラニルメチルカルバメート（4.73g、13.6mmol）の無水THF(20mL）溶液を5分間かけて滴下し、30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL）を加え、セライト濾過に付した。濾液を酢酸エチル(100mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（100mL）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1／2）の留分から標題化合物（5.2g）を得た。収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.27(t, J=7Hz, 3H), 1.33-1.42(brm, 2H), 1.42-1.60(m, 1H), 1.83-2.12(brm, 3H), 2.98-3.57(brm, 3H), 3.68-3.84(brm, 1H), 4.20(q, J=1Hz, 2H), 4.40-4.63(brm, 2H), 4.88-5.05(m, 2H), 6.60-8.40(m, 1H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.09-7.34(brm, 2H)

d) 6－〔N－エトキシカルボニルーN－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン



エチル N－(p－フルオロベンジル）－N－（2－ヒドロキシ－6－ヘプテニル）カルバメート（1.0g、2.5mmol）の塩化メチレン（15mL）溶液にヨウ素（1.26g、4.95mmol）を加え、室温で15時間撹拌後、更に7時間加熱還流した。反応液を塩化メチレン（50mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液（50mL×2）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーベンゼン（1／30）の留分からシス－6－〔N－エトキシカルボニルーN－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン(560mg、収率51%）、トランス－6－〔N－エトキシカルボニルーN－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン（190mg、収率17%）を得た。

シス－6－〔N－エトキシカルボニルーN－(p－フルオロベンジル)

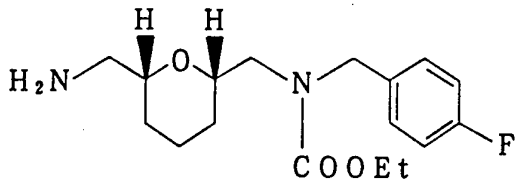
アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.06-1.30(m, 5H), 1.19-1.30(m, 2H), 1.68-1.78(brd, J=13Hz, 1H), 1.80-1.90(brd, J=13Hz, 1H), 2.94-3.72(brm, 6H), 4.16(d, J=7Hz, 1H), 4.20(d, J=7Hz, 1H), 4.58(brd, J=15Hz, 1H), 4.79(brd, J=15 Hz, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.12-7.32(brm, 2H)

トランス－6－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.18-1.38(brm, 5H), 1.42-1.84(brm, 4H), 3.18-3.40 (brm, 4H), 3.79-4.00(brm, 2H), 4.17(d, J=7Hz, 1H), 4.21(d, J=7Hz, 1H), 4.52(d, J=16Hz, 1H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.12-7.34(brm, 2H)

e) シス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピラン



シス－6－〔N－エトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル)アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロピラン（2.71g、5.10 mmol）のジメチルホルムアミド（30mL）溶液にフタルイミドカリウム（1.04g、5.61mmol）を加え、100℃で10時間撹拌した。反応液に酢酸エチル200mLを加え、精製水（50mL）、飽和食塩水（50mL）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、粗シス－6－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－フタルイミドメチルテトラヒドロピラン（4.69g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

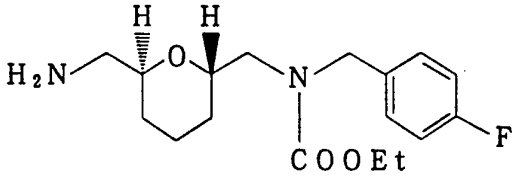
粗シス－6－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル)アミノメチル〕－2－フタルイミドメチルテトラヒドロピラン(2.81

g、6.19mmol）のメタノール（30mL）溶液にヒドラジン1水和物（0.48mL、15mmol）を加え2時間加熱還流した。反応液に精製水（30mL）を加え不溶物を溶解後、減圧下エタノールを留去した。水層をクロロホルム（50mL×3）で抽出し、合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗シス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピラン(2.0g）を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。2工程の収率100%。

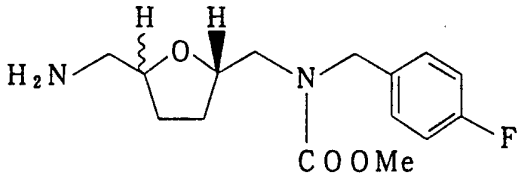
同様にして以下の化合物を得た。

トランス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピラン

収率100%。



2－アミノメチル－5－〔N－エトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロフラン



メチル N－(p－フルオロベンジル）－N－オキシラニルメチルカルバメート

収率40%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.38-2.50(br, 1H), 2.67-2.74(brm, 1H), 2.97-3.18(brm, 2H), 3.76(s, 3H), 4.46(d, J=16Hz, 1H), 4.62(d, J=15Hz, 1H), 7.00

(bs, 2H), 7.09-7.34(brm, 2H)

メチル N－（p－フルオロベンジル）－N－(2－ヒドロキシ－5－ヘキセニル）カルバメート

収率73%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.69-1.15(m, 2H), 2.10-2.23(m, 2H), 3.1-3.28(m, 1H), 3.29-3.55(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.45-4.62(brm, 2H), 4.88-5.30(m, 2H), 5.69-5.84(m, 1H), 7.10-7.28(m, 4H)

トランス－5－〔N－メトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロフラン

収率35%。

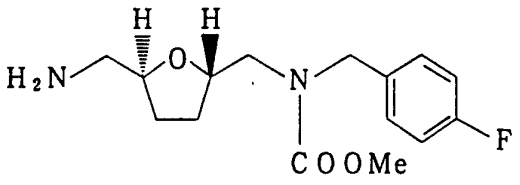
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.46-1.73(brm, 2H), 1.95-2.20(brm, 2H), 3.03-3.57(brm, 3H), 3.23(dd, J=5Hz, 10Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.97-4.10(brm, 1H), 4.19-4.38(brm, 1H), 4.56(brd, J=16Hz, 1H), 4.70(brd, J=16Hz, 1H), 7.04-7.38(m, 4H)

シス－5－〔N－メトキシカルボニル－N－(p－フルオロベンジル)アミノメチル〕－2－ヨードメチルテトラヒドロフラン

収率19%。

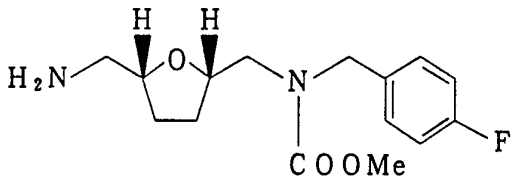
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.55-1.76(m, 2H), 1.87-2.29(m, 2H), 3.03-3.28(m, 2H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.96(br.quint, J=6Hz, 1H), 4.03-4.23(brm, 1H), 4.56(brd, J=16Hz, 1H), 4.76(brd, J=16Hz, 1H), 7.11-7.38(brm, 4H)

トランス－2－アミノメチル－5－〔N－メトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロフラン



収率52%。

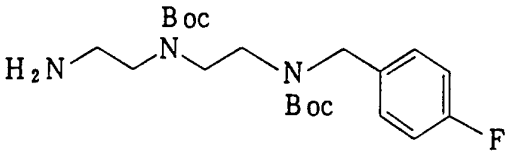
シス－２－アミノメチル－５－〔Ｎ－メトキシカルボニル－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロフラン



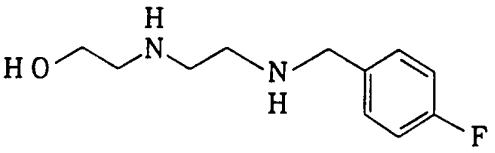
収率68%。

製造例　23

tert－ブチル　Ｎ－（５－アミノ－tert－ブトキシカルボニル－３－アザペンチル）－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）カルバメート



a)　７－（ｐ－フルオロフェニル）－3,6－ジアザ－１－ヘプタノール

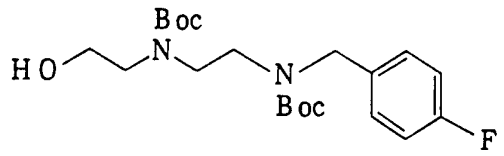


ｐ－フルオロベンズアルデヒド（12.2ｇ、97.9mmol）のメタノール（120mL）溶液に２－（２－アミノエチルアミノ）エタノール（10.2ｇ、97.9mmol）を加えた。次いで氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム（7.4ｇ、0.196mol）を加え、室温下で３時間撹拌した。10%水素化ナトリウム水溶液（300mL）を加えた後、酢酸エチル（200mL×２）抽出を行なった。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物の淡黄色油状物19.0ｇを得た。粗収率91%。本化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.76(m,6H), 3.64(t,J=5Hz,2H), 3.77(s,2H), 7.00(t,J=9Hz,2H), 7.29(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

b)　tert－ブチル　Ｎ－（３－tert－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキ

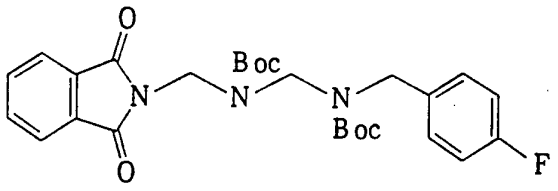
シー３－アザペンチル）－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）カルバメート



7－(ｐ－フルオロフェニル)－3,6－ジアザ－１－ヘプタノール(12.9ｇ、60.6mmol）を酢酸エチル(120mL）に溶解した後、20%水酸化ナトリウム水溶液(60mL）を加えた。次いで氷冷下にジ－tert－ブチル ジカーボネート(7.0ｇ、0.182mol）を加え、室温下に１時間撹拌した。有機層を分液後、水洗（50mL×２）し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物の無色油状物18.2ｇを得た。収率50%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.45(s,18H), 3.37(bs,6H), 3.72(bs,2H), 4.42(s,2H), 7.00(t,J=8Hz,2H), 7.19(bs,2H)

c) Ｎ－〔7－（ｐ－フルオロフェニル）－3,6－ジ(tert－ブトキシカルボニル）－3,6－ジアザ－１－ヘプチル〕フタルイミド



tert－ブチル Ｎ－(３－tert－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキシ－３－アザペンチル）－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）カルバメート(13.0ｇ、31.4mmol）、フタルイミド（5.1ｇ、34.5mmol）及びトリフェニルフォスフィン（9.1ｇ、34.5mmol）のTHF（50mL）懸濁液に氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（6.0ｇ、34.5mmol）のTHF（10mL）溶液を加え一夜、室温にて撹拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、残渣

をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物の無色油状物15.7ｇを得た。収率92%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.24(bs, 9H), 1.46(bs, 9H), 3.30(bs, 4H), 3.48(bs, 2H), 3.81(bs, 2H), 4.38(bs, 2H), 6.98(t, J=8Hz, 2H), 7.18(bs, 2H), 7.71(bs, 2H), 7.83(bs, 2H)

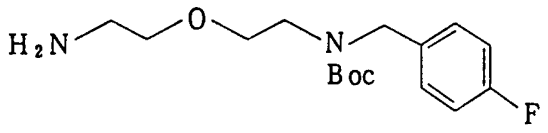
d) tert－ブチル Ｎ－（５－アミノ－３－tert－ブトキシカルボニル－３－アザペンチル）－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル)カルバメート

Ｎ－〔７－（ｐ－フルオロフェニル）－3,6－ジ(tert－ブトキシカルボニル）－3,6－ジアザ－１－ヘプチル〕フタルイミド（14.5ｇ、26.7 mmol）のメタノール（200mL）溶液にヒドラジン・１水和物（1.4mL）を加え、５時間加熱還流した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣にクロロホルム（200mL）を加えた後、アンモニア水（150mL×２）で洗浄を行なった。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた無色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン－メタノール－アンモニア水(90／10／0.5）の留分から標題化合物の無色油状物4.7ｇを得た。収率43%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ 1.46(bs, 18H), 2.75(t, J=7Hz, 2H), 3.26(t, J=7Hz, 2H), 3.30-3.35(brm, 4H), 4.43(s, 2H), 7.05(t, J=9Hz, 2H), 7.25(bs, 2H)

製造例　24

tert－ブチル Ｎ－（５－アミノ－３－オキサペンチル）－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル）カルバメート



ｐ－フルオロベンズアルデヒドと２－（２－アミノエトキシ）エタノールより、製造例23の方法に従って合成した。

a) 7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－3－オキサヘプタノール

粗収率94%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.82(t, J=5Hz, 2H), 3.59(t, J=4Hz, 2H), 3.64(t, J=5Hz, 2H), 3.72(t, J=4Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.29(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

b) tert－ブチル N－（p－フルオロベンジル）－N－(5－ヒドロキシ－3－オキサペンチル）カルバメート

収率86%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.43-1.49(brm, 9H), 3.33-3.60(brm, 6H), 3.68-3.72(s, 2H), 4.46(bs, 2H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.20(bs, 2H)

c) N－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－6－（tert－ブトキシカルボニル）－3－オキサヘプチル〕フタルイミド

収率79%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.38, 1.45(bs×2, 9H), 3.21, 3.33(bs×2, 2H), 3.51, 3.59(bs×2, 2H), 3.65(bs, 2H), 4.36, 4.39(bs×2, 2H), 6.94(bs, 2H), 7.12, 7.18(bs×2, 2H), 7.72(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.84(bs, 2H)

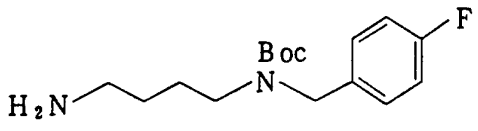
d) tert－ブチル N－（5－アミノ－3－オキサペンチル）－N－(p－フルオロベンジル）カルバメート

収率82%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ 1.45(bs, 9H), 2.75(t, J=5Hz, 2H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.50-3.58(brm, 2H), 4.48(s, 2H), 7.04(t, J=9Hz, 2H), 7.23-7.27(m, 2H)

製造例 25

tert－ブチル N－（4－アミノブチル）－N－(tert－ブトキシカルボニル）カルバメート



p－フルオロベンズアルデヒドと4－アミノ－1－ブタノールより、製造例23の方法に従って合成した。

a) 4－（p－フルオロベンジルアミノ）－1－ブタノール

粗収率94%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.60-1.72(m, 4H), 2.69(t, J=5Hz, 2H), 3.60(t, J=5Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

b) tert－ブチル N－（4－ヒドロキシブチル）－N－(p－フルオロベンジル）カルバメート

収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.45-1.61(brm, 13H), 3.21(bs, 2H), 3.60-3.65(brm, 2H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.19(bs, 2H)

c) N－（6－（p－フルオロフェニル）－5－（tert－ブトキシカルボニル）－5－アザヘキシル）フタルイミド

収率50%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.44(s, 9H), 1.48-1.53(brm, 2H), 1.61-1.66(brm, 2H), 3.19(bs, 2H), 3.66(t, J=7Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 6.95(t, J=9Hz, 2H), 7.18(bs, 2H), 7.71(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.83(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

d) tert－ブチル N－（4－アミノブチル）－N－(tert－ブトキシカルボニル）カルバメート

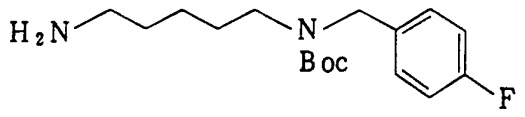
収率90%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.38-1.48(brm, 13H), 2.67(t, J=7Hz, 2H), 3.12-3.20 (brm, 2H), 4.38(bs, 2H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.19(bs, 2H)

製造例 26

tert－ブチル N－（5－アミノペンチル）－N－(p－フルオロベンジ

ル）カルバメート



p－フルオロベンズアルデヒドと5－アミノ－1－ペンタノールより、製造例23の方法に従って合成した。

a) 5－（p－フルオロベンジルアミノ）ペンタノール

粗収率96%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.39-1.46(brm, 2H), 1.50-1.62(brm, 4H), 2.63(t, J=7Hz, 2H), 3.64(t, J=6Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

b) tert－ブチル N－（5－ヒドロキシペンチル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート

収率80%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.31-1.36(brm, 2H), 1.46(s, 9H), 1.46-1.58(brm, 4H), 3.17(bs, 2H), 3.59-3.64(brm, 2H), 4.38(s, 2H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.17-7.21(brm, 2H)

c) N－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－(tert－ブトキシカルボニル）－6－アザヘプチル〕フタルイミド

収率84%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.26-1.33(brm, 2H), 1.44(s, 9H), 1.49-1.54(brm, 2H), 1.63-1.69(brm, 2H), 3.13(brm, 2H), 3.66(t, J=7Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 6.98(t, J=9Hz, 2H), 7.16-7.20(brm, 2H), 7.70(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.83(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

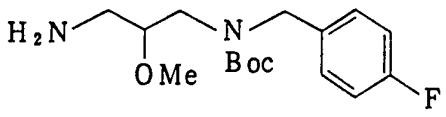
d) tert－ブチル N－（5－アミノペンチル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート

収率96%。

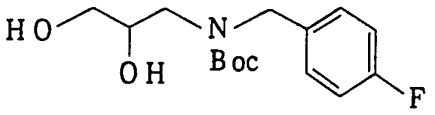
^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.26-1.28(brm, 2H), 1.42-1.52(brm, 13H), 2.58(t, J=7Hz, 2H), 3.18(bs, 2H), 4.40(s, 2H), 7.04(t, J=8Hz, 2H), 7.25(dd, J=6Hz, 8Hz, 2H)

製造例 27

tert－ブチル N－（2－メトキシ－3－アミノプロピル）－N－(p－フルオロベンジル) カルバメート



a) tert－ブチル N－（2,3－ジヒドロキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル) カルバメート

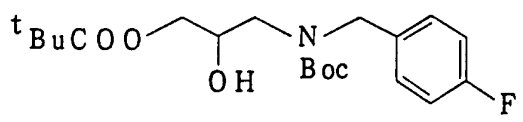


p－フルオロベンスアルデヒド(12.2g、98.3mmol)のメタノール(120mL) 溶液に3－アミノ－1,2－プロパンジオール (9.0g、98.3mmol) を室温にて加えた。次いで氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (7.4g、0.197mol)を加え室温にて3日間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた白色泡状物質(45.4g) に酢酸エチル (200mL) 、20%水酸化ナトリウム水溶液(100mL) を加えた。次いで氷冷下ジ－tert－ブチルジカーボネート (25.8g、0.118mol) を加え、室温にて3日間撹拌した。水層を分離し、更に酢酸エチル(100mL) を用い抽出を行ない、合わせた有機層について飽和食塩水(100mL) を用い洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用い脱水した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた無色油状物についてシリカゲルクロマトグラフィーを行ない、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物17.1gを無色油状物として得た。収率58%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.47(s, 9H), 4.38-4.49(m, 2H), 7.01(2H, t, J=9Hz),

7.17-7.20(m,2H)

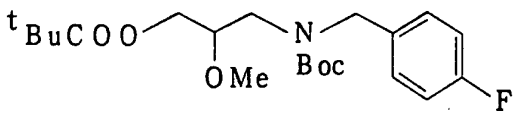
b) tert－ブチル N－(2－ヒドロキシ－3－ピバロイルオキシプロピル)－N－(p－フルオロベンジル)カルバメート



tert－ブチル N－(2,3－ジヒドロキシプロピル)－N－(p－フルオロベンジル)カルバメート(6.3g、20.9mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に氷冷下ピリジン(20mL)、ピバロイルクロライド(2.5g、20.9mmol)次いでN,N－ジメチルアミノピリジン(0.03g)を加え4日間室温にて撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた白色乳濁物質についてシリカゲルクロマトグラフィーを行ない、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物6.3gを無色油状物として得た。収率79%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.19(s,9H), 1.47(s,9H), 3.25-3.30(brm,2H), 3.98-4.05(brm,2H), 4.48(bs,2H), 7.00(t,J=9Hz,2H), 7.18-7.21(m,2H)

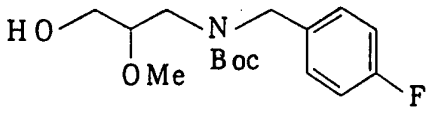
c) tert－ブチル N－(2－メトキシ－3－ピバロイルオキシプロピル)－N－(p－フルオロベンジル)カルバメート



tert－ブチル N－（2－ヒドロキシ－3－ピバロイルオキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート（6.3g、16.5mmol）のTHF（60mL）溶液に氷冷下水素化ナトリウム（60%鉱油懸濁物：1.0g、24.7mmol）、次いでヨードメタン（13.0mL、48.2mmol）を加え3日間撹拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用い脱水した。減圧下で溶媒を留去し、得られた無色油状物についてシリカゲルクロマトグラフィーを行ない、ヘキサン－酢酸エチルの留分から標題化合物2.4gを油状物として得た。収率13%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃)δ1.18(s,9H), 1.47(bs,9H), 3.38(s,3H), 3.60-3.64(m,1H), 3.94-3.99(m,1H), 4.22-4.27(m,1H), 4.44-4.57(m,2H), 7.04(t,J=9Hz,2H), 7.21-7.27(m,2H)

d) tert－ブチル N－（3－ヒドロキシ－2－メトキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート



tert－ブチル N－（2－メトキシ－3－ピバロイルオキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート（2.3g、5.7mmol）のメタノール（45mL）溶液に10%テトラブチルアンモニウムヒドロキサイド水溶液（15mL）を加え、室温下に一夜撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた淡黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン－酢酸エチルの留分から標題化合物の淡黄色油状物1.1gを得た。収率62%。

^{1}HNMR(CD_3OD)δ1.46(bs,9H), 3.31(s,3H), 3.42-3.49(m,2H), 3.50-3.64(m,1H), 4.44-4.56(m,2H), 7.04(t,J=8Hz,2H), 7.25(dd,J=5Hz,8Hz,2H)

e) tert－ブチル N－（3－アミノ－2－メトキシプロピル）－N－（p

－フルオロベンジル）カルバメート

tert－ブチル N－（3－ヒドロキシ－2－メトキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメートより製造例23c～23dの方法に従って合成した。

N－〔4－（tert－ブトキシカルボニル）－5－（p－フルオロフェニル）－2－メトキシ－4－アザペンチル〕フタルイミド。収率99%。

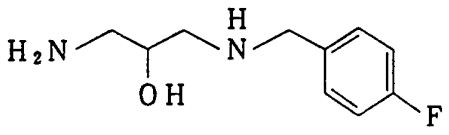
^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃）δ1.40(s,9H), 3.37(s,3H), 6.97(t,J=9Hz,2H), 7.16-7.20(m,2H), 7.71(dd,J=3Hz,5Hz,2H), 7.84(dd,J=3Hz,5Hz,2H)

tert－ブチル N－（3－アミノ－2－メトキシプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート。収率92%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃）δ1.44(bs,9H), 2.54-2.59(m,1H), 2.70-2.76(m,1H), 3.37(s,3H), 4.42-4.55(m,2H), 7.04(t,J=9Hz,2H), 7.25(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

製造例 28

5－（p－フルオロフェニル）－2－ヒドロキシ－4－アザペンチルアミン



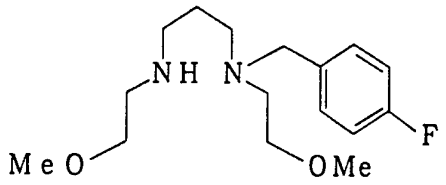
p－フルオロベンズアルデヒド（12.2g、98.0mmol）のメタノール（120mL）溶液に、1,3－ジアミノ－2－プロパノール(8.8g、98.0mmol)を室温下に加えた。次いで氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム（7.4g、0.196mol）を加え、室温下に一夜撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、40%水酸化ナトリウム水溶液（100mL）を加え、クロロホルム(100mL×3）抽出を行なった。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた無色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン－メタノール－アンモニア水の留分から標

題化合物の無色油状物6.8ｇを得た。収率35％。

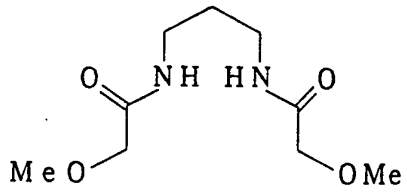
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.57(dd, J=8Hz, 12Hz, 1H), 2.64(dd, J=7Hz, 13Hz, 1H), 2.71(dd, J=4Hz, 12Hz, 1H), 2.82(dd, J=4Hz, 13Hz, 1H), 3.61-3.66(m, 1H), 3.76(d, J=19Hz, 1H), 3.79(d, J=19Hz, 1H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

製造例 29

Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）－N,N′－ビス（２－メトキシエチル）－1,3－プロパンジアミン



a) N,N′－ビス（メトキシアセチル）－1,3－プロパンジアミン

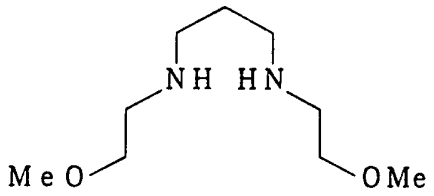


メトキシ酢酸（10.0ｇ、0.111mol）のTHF（100mL）溶液に氷冷下Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミド（12.8ｇ、0.111mol）、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド（25.2ｇ、0.122mol）を加え室温下に30分間撹拌した。析出物を濾去した後、濾液に1,3－ジアミノプロパン（4.1ｇ）、トリエチルアミン（16mL、0.115mol）を加え、室温下に一夜撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残査をクロロホルム（200mL）に溶解し、水（50mL×２）を用いて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン－メタノールの留分から標題化合物の油状物5.1ｇを得た。収率42％。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.71(quint, J=6Hz, 2H), 3.36(quint, J=6Hz, 4H), 3.44 (s, 6H), 3.91(s, 4H), 6.99(bs, 2H)

MS m／z 218(M^+)

b) N,N′－ビス（メトキシエチル）－1,3－プロパンジアミン



N,N′－ビス（メトキシアセチル）－1,3－プロパンジアミン（5.1ｇ、23.4mmol）のTHF（50mL）溶液に氷冷下２Ｎ ボラン・ジメチルスルフィド錯体／THF溶液(50mL、0.100mol）を加えた。２時間加熱還流後、氷冷し、６Ｎ塩酸（30mL）を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残査に40%水酸化ナトリウム水溶液（100mL）及び飽和食塩水（100mL）を加えた後、ジクロロメタン(200mL×４）で抽出した。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物の淡黄色油状物４．５ｇを得た。収率100%。

^{1}HNMR($CDCl_3$-TMS) δ 1.72(quint, J=7Hz, 2H), 2.12(bs, 2H), 2.72(t, J=7Hz, 4H), 2.79(t, J=5Hz, 4H), 3.36(s, 6H), 3.50(t, J=5Hz, 4H)

c) Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）－N,N′－ビス(２－メトキシエチル)－1,3－プロパンジアミン

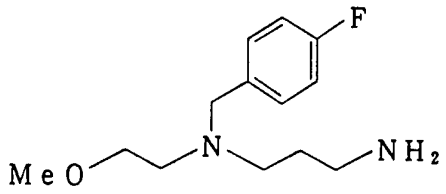
N,N′－ビス(メトキシエチル）－1,3－プロパンジアミン(4.5ｇ、23.9mmol）のエタノール(100mL）溶液に、氷冷下でｐ－フルオロベンジルクロライド（2.8ｇ、19.1mmol）のエタノール(50mL）溶液を加え、室温下に５時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた白色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン－メタノール－アンモニア水の留分から標題化合物の無色油状物２．３ｇを得た。収率40%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.94(quint, J=6Hz, 2H), 2.63(t, J=6Hz, 2H), 2.70(t,

J=5Hz, 2H), 2.86(t, J=6Hz, 2H), 2.94(t, J=5Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.53(t, J=5Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.73(t, J=5Hz, 2H), 7.03(t, J=9Hz, 2H), 7.35(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

製造例 30

4－(p－フルオロベンジル)－4－アザ－7－オキサオクチルアミン



メトキシ酢酸と3－アミノ－1－プロパノールより、製造例29の方法に従って4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクタノールを得た。さらに製造例23c～23dの方法に従って、標題化合物を得た。

a) N－（メトキシアセチル）－3－アミノ－1－プロパノール

収率39%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.71(quint, J=6Hz, 2H), 3.19(t, J=6Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 3.47(quint, J=6Hz, 2H), 3.64(quint, J=6Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 6.83(brm, 1H)

b) 4－アザ－7－オキサオクタノール

収率97%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.70(quint, J=6Hz, 2H), 2.78(t, J=5Hz, 2H), 2.89(t, J=6Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 3.48(t, J=5Hz, 2H), 3.81(t, J=5Hz, 2H)

c) 4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクタノール

収率54%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.71(quint, J=5Hz, 2H), 2.65(t, J=6Hz, 2H), 2.70(t, J=6Hz, 2H), 3.32(s, 3H), 3.49(t, J=6Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.72(t, J=

5Hz, 2H), 7.01(t, J=9Hz, 2H), 7.29(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

d) N－〔4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクチル〕フタルイミド

収率85%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.85(quint, J=7Hz, 2H), 2.56(t, J=7Hz, 2H), 2.65(t, J=6Hz, 2H), 3.28(s, 3H), 3.44(t, J=6Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.71(t, J=7Hz, 2H), 6.93(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H), 7.71(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.83(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

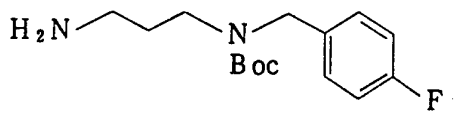
e) 4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクチルアミン

収率91%。

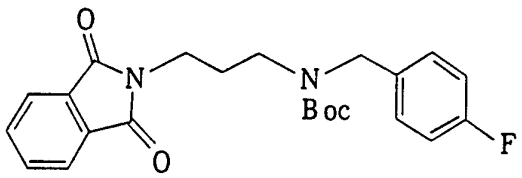
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.60(quint, J=7Hz, 2H), 2.53(t, J=7Hz, 2H), 2.64(t, J=6Hz, 2H), 2.71(t, J=7Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 3.45(t, J=6Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 6.98(t, J=9Hz, 2H), 7.28(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

製造例 31

tert－ブチル N－（3－アミノプロピル）－N－（p－フルオロベンジル）カルバメート



a) N－〔4－（tert－ブトキシカルボニル）－5－（p－フルオロフェニル）－4－アザペンチル〕フタルイミド



p－フルオロベンジルアミン（2.0g、16.0mmol）及びN－（3－ブロモプロピル）フタルイミド（4.3g、16.0mmol）のアセトニトリル（100

mL）溶液に50％フッ化カリウム・セライト担持物（10ｇ）を加え、室温下に３日間撹拌した。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物を得た。

本化合物のジクロロメタン(150mL）溶液にジ－tert－ブチルジカルボネート(7.0ｇ）を加え室温にて３時間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた淡黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン－ヘキサンの留分から標題化合物2.1ｇを無色油状物として得た。収率31％。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.43(s, 9H), 1.87(bs, 2H), 3.10-3.35(brm, 2H), 3.65(bs, 2H), 4.41(s, 2H), 6.95(t, J=8Hz, 2H), 7.17(dd, J=5Hz, 8Hz, 2H), 7.72(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H), 7.83(dd, J=3Hz, 5Hz, 2H)

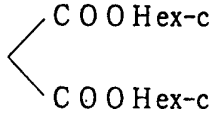
b) tert－ブチル Ｎ－（３－アミノプロピル）－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル）カルバメート

Ｎ－〔５－（ｐ－フルオロフェニル）－４－（tert－ブトキシカルボニル）－４－アザペンチル〕フタルイミド（2.1ｇ、5.1mmol）のメタノール（20mL）溶液にヒドラジン・１水和物(0.4mL）を加え３時間加熱還流した。放冷後、反応液にジクロロメタン（50mL）を加え、アンモニア水（50mL×２）で洗浄した。有機層を無水炭酸カリウムを用い乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去し、標題化合物の無色油状物1.2ｇを得た。収率85％。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.46(s, 9H), 1.61(quint, J=7Hz, 2H), 2.67(t, J=7Hz, 2H), 3.25(brm, 2H), 4.38(s, 2H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.17-7.22(brm, 2H)

製造例　32

ジシクロヘキシルマロネート

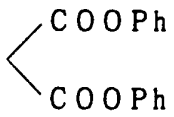


ジメチルマロネート（33g、0.25mol）のトルエン（300mL）溶液に、シクロヘキサノール（78mL、0.75mol）とp－トルエンスルホン酸(1.43g、7.5mmol)を加えDean-Stark装置を用いてメタノールを除去しながら19時間加熱還流した。反応液をジエチルエーテル(300mL）で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（200mL×２）、飽和食塩水（200mL）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルーヘキサン(１／６）の留分から、ジシクロヘキシルマロネート41.18gを得た。収率62%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.18-1.60(m, 12H), 1.62-1.78(m, 2H), 1.80-1.94(m, 2H), 3.33(s, 2H), 4.73-4.89(m, 2H)

製造例　33

ジフェニルマロネート

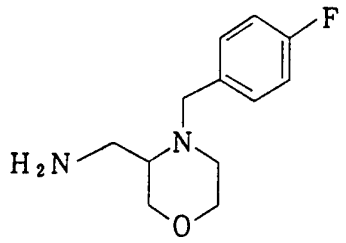


メルドラム酸（15g、0.10mol）のトルエン（200mL）溶液にフェノール（9.1mL、0.10mol）を加え2.5時間加熱還流した。冷後、フェノール（9.1mL、0.10mol）を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド（23.62g、0.12mol）のトルエン（30mL）溶液を氷冷下30分間かけて滴下し、２時間撹拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１／10）の留分から、ジフェノキシマロネートの無色油状物26.3gを得た。収率99%。

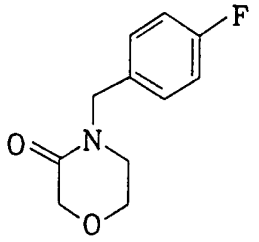
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 3.84(s, 2H), 7.15(d, J=9Hz, 4H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.39(t, J=7Hz, 4H)

製造例　34

３－アミノメチル－４－（p－フルオロベンジル）モルホリン



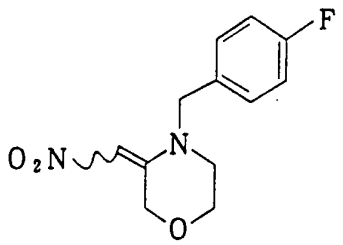
a) 4－（p－フルオロベンジル）－3－オキソモルホリン



2－（p－フルオロベンジルアミノ）エタノール(53.84g、0.318mol)をクロロホルム(600ml)に溶解し、トリエチルアミン(95g、0.932mol)を加え、氷冷下に撹拌した。クロロアセチルクロリド（51g、452mol）を徐々に滴下し、滴下終了後温度を室温に上げ、3時間撹拌した。水(900ml)で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後に残渣をメタノール(350ml)に溶解した。28%ナトリウムメチラート（135ml）のメタノール（1.2L）溶液に、先のメタノール溶液を室温で撹拌下に滴下し、さらに3時間加熱還流した。メタノールを留去後クロロホルム抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後に粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサンの留分から目的物を得た。エーテルーヘキサンより再結晶し、4－（p－フルオロベンジル）－3－オキソモルホリンの結晶（32.53g）を得た（収率49%）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 3.27(t, J=5Hz, 2H), 3.84(t, J=5Hz, 2H), 4.24(s, 2H), 4.59(s, 2H), 7.02(d, J=9Hz, 1H), 7.04(d, J=9Hz, 1H), 7.25(d, J=9Hz, 1H), 7.26(d, J=9Hz, 1H)

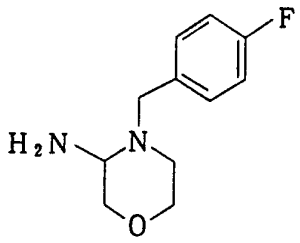
b) 4－(p－フルオロベンジル)－3－ニトロメチリデンモルホリン



4－(p－フルオロベンジル)－3－オキソモルホリン(7.48g、35.8mmol)を塩化メチレン(14ml)に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(5.87g、35.8mmol)を加え、室温下に4時間撹拌した。メタノール(23ml)に60%水素化ナトリウム(1.8g、45mmol)を溶解して作ったナトリウムメチラート溶液を反応液に滴下し、30分間撹拌した。次にニトロメタン(3.30g、54mmol)を加え、3時間撹拌した。反応終了後、40℃以下で溶媒を減圧留去し、残渣をえた。残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルの留分から目的物を分取した。酢酸エチル－エーテルより結晶を析出させ、4－(p－フルオロベンジル)－3－ニトロメチリデンモルホリン結晶(2.42g)を得た(収率27%)。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ3.45(t,J=5Hz,2H),3.93(t,J=5Hz,2H), 4.45(s,2H), 5.24(s,2H), 6.78(s,1H),7.05-7.20(m,4H)

c) 3－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル)モルホリン



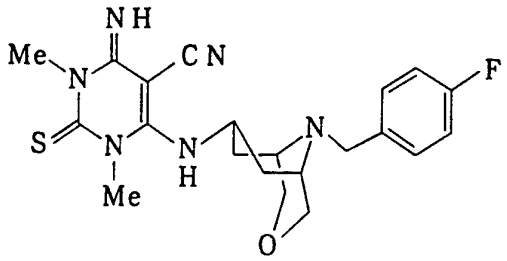
THF(200ml)に少量の水素化リチウムアルミニウムを加え、溶媒を乾燥した後に水素化リチウムアルミニウム(2.0g、53mmol)を懸濁し、室温下に撹拌した。4－(p－フルオロベンジル)－3－ニトロメチリデンモルホリン(6.58g、26.1mmol)の結晶を徐々に加え、室温下に撹拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム(1.3g、34mmol)を加え、1

時間撹拌した。水（3.3ml）、40%NaOH水溶液（3.3ml）、水（10ml）を順次加え、炭酸カリウム（40g）を加えて撹拌した。反応液を濾過し、留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウムで乾燥した後にクロロホルムを留去し、3－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンの油状物（5.44g）を得た（収率93%）。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.40-1.60(br,2H),2.20-2.26(m,1H), 2.39-2.44(m,1H), 2.64(td,J=3Hz,12Hz,1H), 2.80(dd,J=3Hz,13Hz,1H),3.05(dd,J=6Hz,13Hz,1H),3.21(d,J=13Hz,1H), 3.53-3.85(m,4H), 4.05(d,J=13Hz,1H), 7.00(d,J=9Hz,1H), 7.02(d,J=9Hz,1H), 7.28(d,J=9Hz,1H), 7.30(d,J=9Hz,1H)

実施例 1

5－シアノ－6－〔エンド－9－（p－フルオロベンジル）－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



エンド－7－アミノ－9－（p－フルオロベンジル）－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン(0.50g、2.00mmol)のアセトニトリル溶液(15mL)に5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（0.43g、1.90mmol)を加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム－メタノール－アンモニア水（50／1／0.5）の留分より標題化合物（0.52g）を得た。収率64%。

m.p. 184-185℃（エタノールより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.58(d, J=16Hz, 2H), 2.51-2.58(m, 2H), 2.77(bs, 2H), 3.76(d, J=11Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.02(d, J=12Hz, 2H), 4.80-4.86(m, 1H), 6.99-7.04(m, 2H), 7.20(bs, 1H), 7.29-7.34(m, 2H), 8.23(d, J=10Hz, 1H)

IR (KBr) 3252, 2938, 2218, 1672, 1600, 1537, 1334, 1126, 838 cm^{-1}

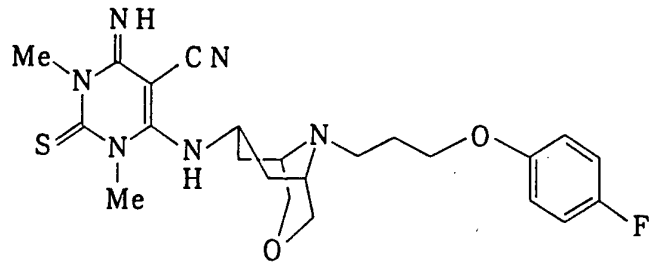
MS m／z 428 (M^+)

さらに標題化合物（0.84ｇ）をクロロホルム（10mL）に溶かし、氷冷下で撹拌しながら４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液(0.6mL）を加えた。析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して塩酸塩（0.80ｇ）を得た。

m.p. 229-232℃。

実施例　2

５－シアノ－６－〔エンド－９－〔３－（ｐ－フルオロフェノキシ）プロピル〕－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－７－イルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとエンド－７－アミノ－９－〔３－（ｐ－フルオロフェノキシ）プロピル〕－３－オキサ－９－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンより、実施例１の方法に従って合成した。収率35%。

m.p. 178-179℃（アセトニトリルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.57(d, J=16Hz, 2H), 1.88(quint, J=6Hz, 7Hz, 2H),

2.48-2.54(m,2H), 2.80-2.84(m,4H), 3.77(d,J=11Hz,2H), 3.87(s,3H), 3.90(s,3H), 3.97-4.01(m,4H), 4.74-4.79(m,1H), 6.81-6.86(m,2H), 6.94-7.00(m,2H), 7.20(br,1H), 8.21(d,J=10Hz,1H)

IR (KBr) 3206, 2922, 2194, 1614, 1510, 1110, 757cm^{-1}

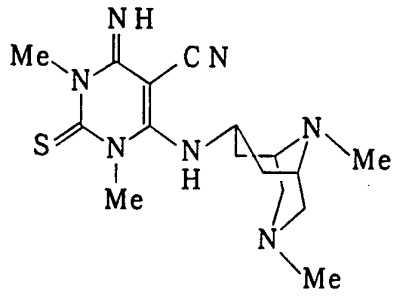
MS m/z 472 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 185-188℃。

実施例 3

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－（エンド－3,9－ジメチル－3,9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ）－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとエンド－7－アミノ－3,9－ジメチル－3,9－ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナンより、実施例1の方法に従って合成した。収率46%。

m.p. 184-185℃（アセトニトリルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.52(d,J=15Hz,2H), 2.35(s,3H), 2.50(s,3H), 2.50-2.60(m,4H), 2.69(d,J=12Hz,2H), 2.92(bs,2H), 3.81(s,3H), 3.90(s,3H), 4.56-4.58(m,1H), 7.15(bs,1H), 10.54(d,J=10Hz,1H)

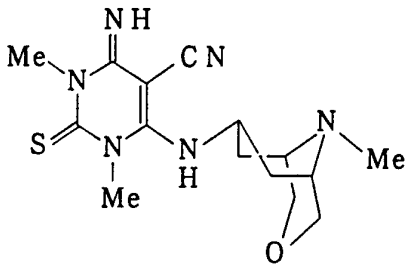
MS m/z 347 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 224-228℃。

実施例　4

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔エンド－9－メチル－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとエンド－7－アミノ－9－メチル－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンより、実施例1の方法に従って合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.01(d, J=17Hz, 2H), 2.65-2.87(m, 2H), 2.81(s, 3H), 3.23-3.38(bs, 2H), 3.94(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.10(d, J=13Hz, 2H), 4.20(d, J=13Hz, 2H), 4.70-4.98(m, 2H)

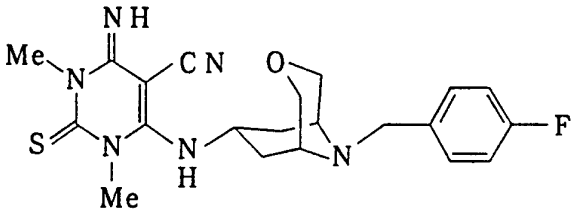
IR(film) 3250, 1998, 1635, 1542cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 245-255℃。

実施例　5

5－シアノ－6－〔エキソ－9－（p－フルオロベンジル）－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとエキソ－7－アミノ－9－(p－フルオロベンジル)－3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンより、実施例1の方法に従って合成した。収率69%。

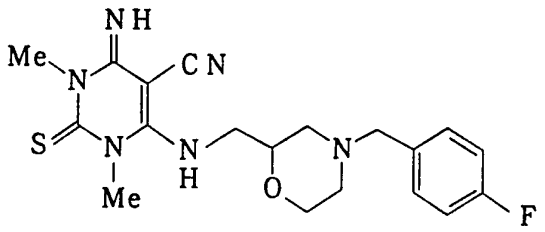
m.p. 222-224℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.02-1.32(m, 2H), 1.70-2.14(m, 2H), 2.70-2.83(br, 2H), 3.65-4.42(m, 6H), 3.85(s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.09-5.29(br, 1H), 7.01(t, J=8Hz, 2H), 7.20-7.49(m, 3H)

IR(film) 3340, 2498, 1635, 1302cm^{-1}

実施例 6

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル)モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率75%。

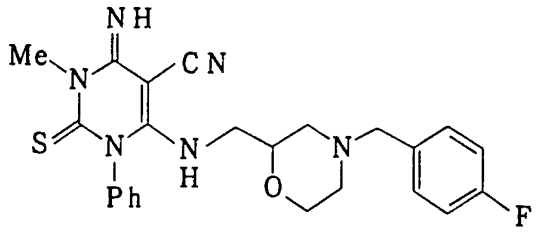
m.p. 92-96℃。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.96(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.20(dd, J=3Hz, 12Hz, 1H), 2.68(dd, J=1Hz, 12Hz, 1H), 2.95(d, J=11Hz, 1H), 3.51(d. J=8Hz, 1H), 3.53(d, J=8Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.60-3.92(m, 5H), 7.02(d, J=9Hz, 1H), 7.05(d, J=9Hz, 1H), 7.34(d, J=9Hz, 2H), 7.35(d, J=9Hz, 2H)

MS m／z 402 (M^+)

実施例 7

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－3－メチル－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成し、黄色油状物を得た。収率64%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.71(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 1.89(td, J=11Hz, 3Hz, 1H), 2.51(dd, J=1Hz, 10Hz, 1H), 2.60(d, J=11Hz, 1H), 3.36(d, J=13Hz, 1H), 3.42(d, J=13Hz, 1H), 3.37-3.52(m, 4H), 3.73-3.79(m, 1H), 3.91(s, 3H), 4.81(bs, 1H), 6.98-7.03(m, 2H), 7.20-7.23(m, 4H), 7.36(bs, 1H), 7.52-7.59(m, 3H)

IR(film) 3338, 2200, 1615, 1532, 1510, 1453, 1402, 1257, 1113 cm^{-1}

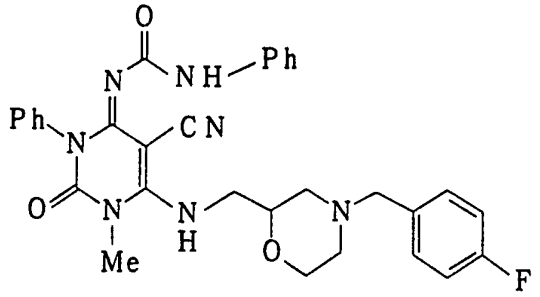
MS m／z 464(M^+)。

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 179-181℃。

実施例　8

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1－メチル－2－オキソ－3－フェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア



1－(5－シアノ－1－メチル－6－メチルチオ－2－オキソ－3－フェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレアと2－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル)モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率95%。

m.p. 140-141℃（酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.95(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.19(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.68(d, J=11Hz, 1H), 2.76(d, J=11Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 3.47(s, 2H), 3.63(ddd, J=3Hz, 9Hz, 13Hz, 1H), 3.71(dt, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.78-3.82(m, 1H), 3.93(d, J=12Hz, 1H), 3.99(td, J=3Hz, 13Hz, 1H), 5.76(bs, 1H), 6.81(bs, 1H), 6.96-7.50(m, 14H)

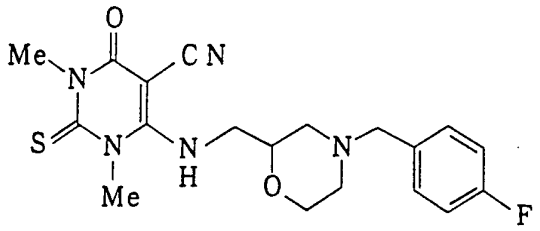
IR(KBr) 3312, 2208, 1703, 1642, 1575, 1508, 1408, 1170cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 164-167℃。

実施例　9

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率52%。

m.p. 119-120℃ (ヘキサン－酢酸エチルより再結晶)。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.97(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.21(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.69(dd, J=2Hz, 12Hz, 1H), 2.80(d, J=11Hz, 1H), 3.46(d, J=13Hz, 1H), 3.51(d, J=13Hz, 1H), 3.60-3.67(m, 1H), 3.69-3.75(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.80-3.83(m, 1H), 3.91-3.95(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.00-4.06(m, 1H), 5.76(bs, 1H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.25-7.28(m, 2H)

IR(KBr) 2212, 1739, 1644, 1580, 1550, 1448, 1397, 1112, 758 cm^{-1}。

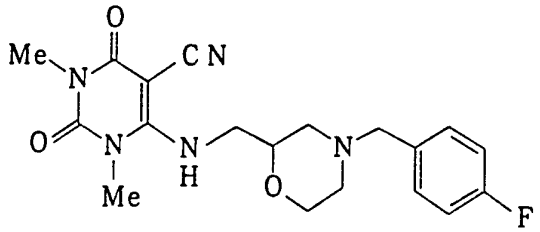
MS m/z 403(M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 206-210℃。

実施例 10

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2,4(1H,3H)－ピリミ

ジンジオンと２－アミノメチル－４－（ｐ－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例１の方法に従って合成した。収率92%。

m.p. 127-128℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.96(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.19(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.68(dd, J=1Hz, 12Hz, 1H), 2.80(d, J=11Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 3.46(d, J=13Hz, 1H), 3.47(s, 3H), 3.50(d, J=13Hz, 1H), 3.59-3.66(m, 1H), 3.71(dt, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.79-3.85(m, 1H), 3.90-3.94(m, 1H), 4.05(ddd, J=3Hz, 6Hz, 13Hz, 1H), 5.65(bs, 1H), 6.99-7.04(m, 2H), 7.25-7.28(m, 2H)

IR(KBr) 3344, 2816, 2212, 1720, 1633, 1574, 1511, 1454, 1224, 1117, 1049, 750cm^{-1}

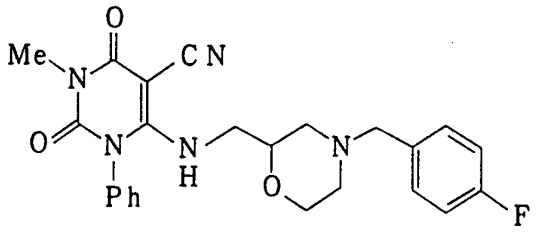
MS m／z 387 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩を得た。

m.p. 205-211℃。

実施例 11

５－シアノ－６－〔４－（ｐ－フルオロベンジル）－２－モルホリニルメチルアミノ〕－３－メチル－１－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン



５－シアノ－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオンと２－アミノメチル－４－(ｐ－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例１の方法に従って合成した。収率88%。

m.p. 181-184℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.74(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 1.90(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H),

2.52(dd, J=1Hz, 10Hz, 1H), 2.65(d, J=11Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.38(d, J=9Hz, 1H), 3.41(d, J=9Hz, 1H), 3.47-3.58(m, 3H), 3.86-3.91(m, 1H), 5.10(bs, 1H), 6.98-7.02(m, 3H), 7.20-7.30(m, 4H), 7.58-7.62(m, 3H)

MS m／z 449 (M^+)

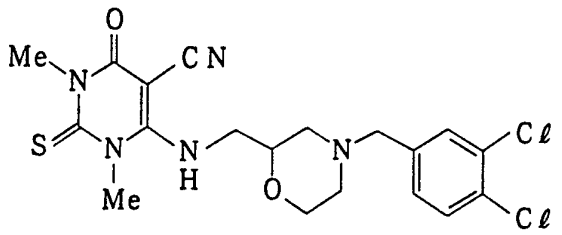
さらに常法に従い塩酸塩を得た。

m.p. 159-161℃。

IR(KBr) 3352, 2206, 1721, 1562, 1210, 1118, 1044, 760cm^{-1}

実施例 12

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－(3,4－ジクロロベンジル)モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率18%。

m.p. 178-182℃（酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.99(t, J=11Hz, 1H), 2.22(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.68 (dd, J=2Hz, 11Hz, 1H), 2.80(dd, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.47(s, 2H), 3.60-3.66(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.70-3.73(m, 1H), 3.81-3.89(m, 1H), 3.92-3.96(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.01-4.07(m, 1H), 5.72(bs, 1H), 7.15(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.39-7.43(m, 2H)

IR(KBr) 3286, 2212, 1657, 1586, 1552, 1469, 1398, 1115, 757

cm^{-1}

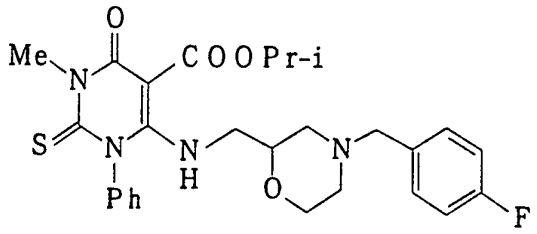
MS m／z 453 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩を得た。

m.p. 161-168℃。

実施例 13

6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－5－（2－プロポキシカルボニル）－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－5－（2－プロポキシカルボニル）－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率53%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.35(d, J=6Hz, 3H), 1.36(d, J=6Hz, 3H), 1.66(t, J=11Hz, 1H), 1.94(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.41(d, J=10Hz, 1H), 2.51(d, J=12Hz, 1H), 2.72-2.84(m, 1H), 2.88(dt, J=4Hz, 1H), 3.25-3.45(m, 4H), 3.53-3.62(m, 1H), 3.73(s, 3H), 5.19(quint, J=5Hz, 1H), 6.13-6.29(bs, 1H), 6.99(t, J=9Hz, 2H), 7.09-7.31(m, 4H), 7.40-7.59(m, 3H)

IR(KBr) 3355, 1668, 1335, 1220, 1105cm^{-1}

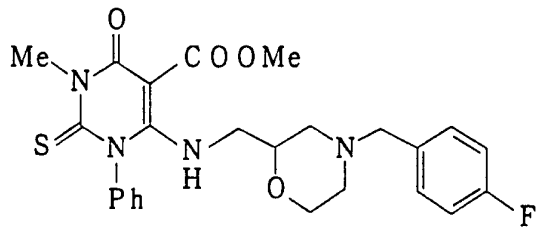
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 115-118℃。

実施例 14

6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－5－メトキシカルボニル－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－

2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－メトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率67%。

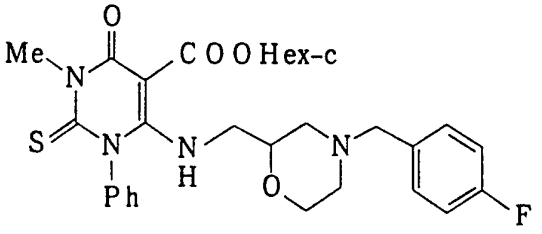
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.65(t, J=11Hz, 1H), 2.00(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.39(d, J=11Hz, 1H), 2.53(d, J=11Hz, 1H), 2.62(ddd, J=4Hz, 7Hz, 11Hz, 1H), 2.71(dt, J=4Hz, 13Hz, 2H), 3.30-3.49(m, 1H), 3.33(d, J=13Hz, 1H), 3.41(d, J=13Hz, 1H), 3.47(dd, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.65(d, J=11Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.06-7.19(m, 4H), 7.22-7.38(m, 3H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 105-110℃。

実施例 15

6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－5－シクロヘキシルオキシカルボニル－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－シクロヘキシルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

と２－アミノメチル－４－（ｐ－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例１の方法に従って合成した。収率23%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ 1.21-1.48(m,3H), 1.50-1.70(m,4H), 1.74-1.88(m,2H), 1.88-2.04(m,3H), 2.41(d,J=11Hz,1H), 2.51(d,J=11Hz,1H), 2.73-2.84(m,1H), 2.82-2.93(m,1H), 3.29-3.49(m,4H), 3.59(d,J=9Hz,1H), 3.73(s,3H), 4.84-5.01(m,1H), 6.10-6.28(br,1H), 6.99(t,J=9Hz,2H), 7.12-7.38(m,4H), 7.43-7.62(m,3H)

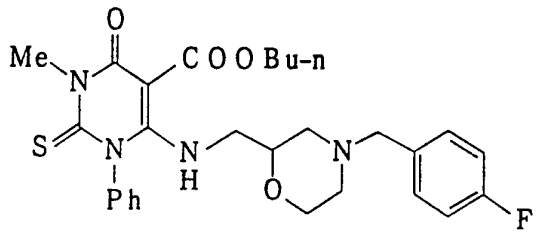
IR(KBr) 3370, 1668, 1610, 1220cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 138-144℃。

実施例 16

５－ｎ－ブトキシカルボニル－６－〔４－（ｐ－フルオロベンジル）－２－モルホリニルアミノ〕－３－メチル－１－フェニル－２－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



５－ｎ－ブトキシカルボニル－３－メチル－６－メチルチオ－１－フェニル－２－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと２－アミノメチル－４－（ｐ－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例１の方法に従って合成した。収率35%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7Hz,3H), 1.45(dt,J=7Hz,15Hz,2H), 1.58-1.79(m,3H), 1.97(dt,J=3Hz,11Hz,1H), 2.40(d,J=11Hz,1H), 2.52(d,J=11Hz,1H), 2.63-2.73(m,1H), 2.79(dt,J=4,13Hz,1H), 3.25-3.50(m,4H), 3.61(d,J=11Hz,1H), 3.73(s,3H), 4.27(t,J=7Hz,2H), 6.02-6.79(br,1H), 6.99(t,J=5Hz,2H), 7.20(d,J=8Hz,1H), 7.20(d,J=8Hz,1H), 7.23-

7.32(m,2H), 7.41-7.59(m,3H)

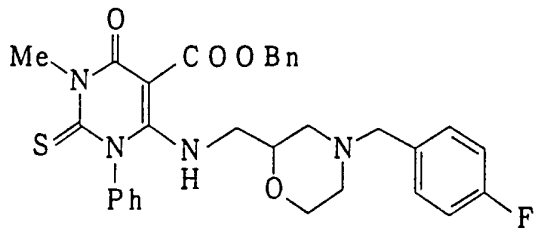
IR(KBr) 3360, 1670, 1610cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 118-124℃。

実施例 17

5－ベンジルオキシカルボニル－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－ベンジルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率55%。

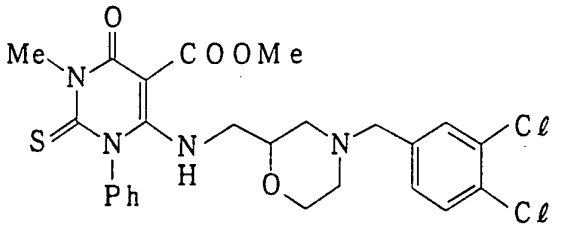
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.45(t,J=11Hz,1H), 1.92(dt,J=3Hz,11Hz,1H), 2.19(d,J=5Hz,1H), 2.40-2.50(m,2H), 2.54(dt,J=4Hz,13Hz,1H), 3.18-3.25(m,1H), 3.25-3.45(m,3H), 3.54(d,J=11Hz,1H), 3.74(s,3H), 5.32(d,J=13Hz,1H), 5.35(d,J=13Hz,1H), 6.25-6.41(br,1H), 7.02(t,J=8Hz,2H), 7.15-7.32(m,7H), 7.45-7.57(m,5H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 122-126℃。

実施例 18

5－メトキシカルボニル－6－〔4－（3,4－ジクロロベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－メトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－(3,4－ジクロロベンジル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率37%。

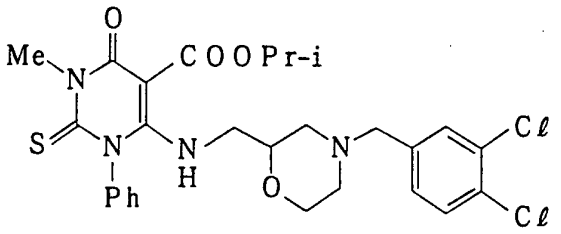
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.55(brd, J=12Hz, 1H), 1.67(brt, J=10Hz, 1H), 2.38 (d, J=11Hz, 1H), 2.53(d, J=11Hz, 1H), 2.58-2.79(m, 2H), 3.22-5.55(m, 4H), 3.67(d, J=11Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.09(d, J=8Hz, 1H), 7.19-7.62(m, 7H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 150-155℃。

実施例 19

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル) －2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル) －2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル) －2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－(3,4－ジクロロベンジル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率31%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.46(d, J=6Hz, 3H), 1.47(d, J=6Hz, 3H), 1.62-1.75(m,

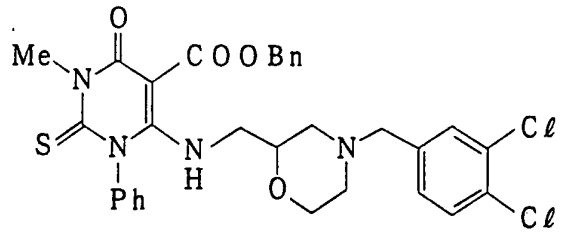
1H), 1.78(t, J=10Hz, 1H), 2.07(dt, J=3Hz, 15Hz, 1H), 2.50(d, J=11Hz, 1H), 2.60(d, J=11Hz, 1H), 2.80-3.04(m, 2H), 3.35-3.62(m, 4H), 3.74(d, J=11Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 5.23-5.39(m, 1H), 6.38-6.58(br, 1H), 7.17(d, J=1Hz, 1H), 7.30-7.74(m, 7H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 124-128℃。

実施例 20

5－ベンジルオキシカルボニル－6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－ベンジルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－(3,4－ジクロロベンジル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率55%。

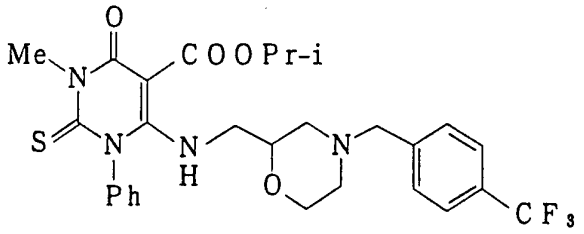
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.42-1.62(m, 4H), 1.88-2.05(m, 1H), 2.21(d, J=11Hz, 1H), 2.42-2.69(m, 3H), 3.17-3.48(m, 4H), 6.59(d, J=10Hz, 1H), 5.21-5.41(m, 2H), 6.65-6.88(br, 1H), 7.04-7.60(m, 13H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 155-159℃。

実施例 21

6－〔4－(p－トリフルオロメチルベンジル)－2－モルホリニルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－5－(2－プロポキシカルボニル)－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－5－（2－プロポキシカルボニル）－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率40%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.35(d, J=6Hz, 3H), 1.36(d, J=6Hz, 3H), 1.71(t, J=10Hz, 1H), 1.99(dt, J=3Hz, 14Hz, 1H), 2.42(d, J=11Hz, 1H), 2.54(d, J=11Hz, 1H), 2.71-2.92(m, 2H), 3.32-3.51(m, 4H), 3.61(d, J=11Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 5.18(quint, J=6Hz, 1H), 6.22-6.41(br, 1H), 7.18-7.65(m, 9H)

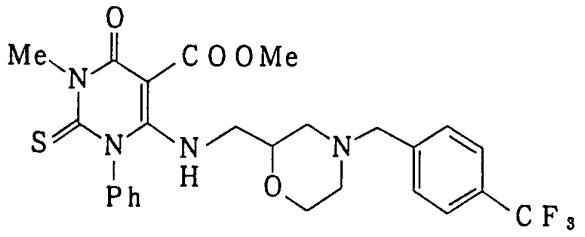
IR(film) 3355, 1605, 1320cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 89-93℃。

実施例 22

6－〔4－（p－トリフルオロメチルベンジル）－2－モルホリニルアミノ〕－5－メトキシカルボニル－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－メトキシカルボニル－3－メチル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンと2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率55%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.60(bs, 1H), 1.68(t, J=13Hz, 1H), 2.04(dt, J=3Hz, 14Hz, 1H), 2.39(d, J=11Hz, 1H), 2.54(d, J=11Hz, 1H), 2.58-2.74(m, 2H), 3.31-3.57(m, 4H), 3.60-3.78(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.50-4.82(br, 1H), 7.13-7.65(m, 9H)

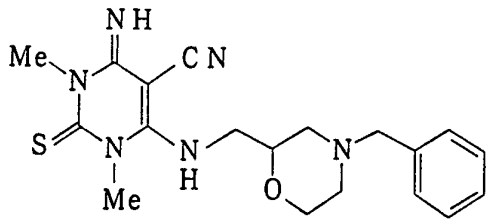
IR(film) 3360, 1730, 1760cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 110-115℃。

実施例 23

6－(4－ベンジル－2－モルホリニルメチルアミノ)－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－ベンジルモルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率100%。

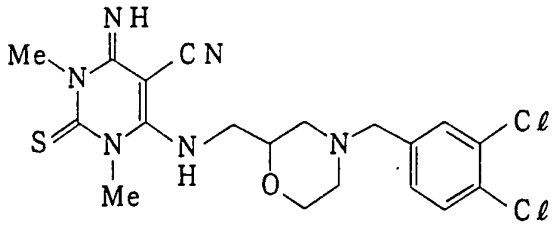
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.01(brt, J=10Hz, 1H), 2.09-2.29(brm, 1H), 2.67(brd, J=13Hz, 1H), 2.72-2.93(brm, 2H), 3.40-4.00(m, 7H), 3.88(s, 6H), 5.18-5.28(br, 1H), 7.05-7.41(m, 5H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 202-209℃。

実施例 24

6－〔4－(3,4－ジクロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－（3,4－ジクロロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率43%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.93-2.10(brm,1H), 2.12-2.28(brm,1H), 2.57-2.89(brm,2H), 3.38-4.00(brm,7H), 3.88(s,6H), 5.30-5.60(brm,1H), 7.09-7.23(brm,1H), 7.35-7.50(brm,2H)

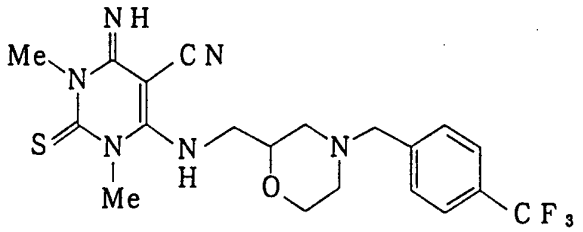
IR(film) 3330, 2198, 1640, 1500, 1322cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 190-200℃。

実施例 25

5－シアノ－6－〔4－（p－トリフルオロメチルベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－（p－トリフルオロメチルベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率61%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.49-1.70(brm,1H), 1.93-2.09(brm,1H), 2.13-2.29

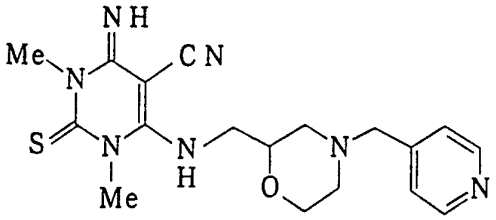
(brm, 1H), 2.57-2.75(brm, 1H), 2.75-2.93(br, 1H), 3.42-4.02(brm, 7H), 3.82(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.38-7.69(brm, 4H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 206-209℃（分解）

実施例 26

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔4－(4－ピリジルメチル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－(4－ピリジルメチル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率53%。

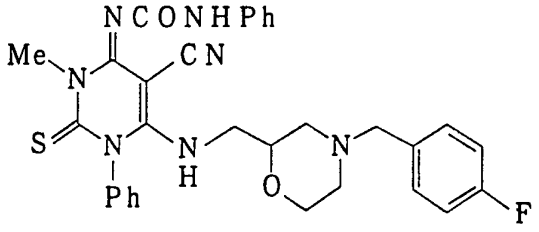
^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.86(brt, J=9Hz, 1H), 2.10(brt, J=9Hz, 1H), 2.40-2.63(brm, 1H), 2.89(brd, J=11Hz, 1H), 3.18-3.93(brm, 7H), 3.70(s, 3H), 3.81(s, 3H), 7.45-8.38(brm, 4H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 198-205℃。

実施例 27

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア



1－（5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア（1.2g）と2－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル）モルホリン(0.7g）より、実施例1の方法に従って合成した。収率64%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ1.73(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 1.93(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.51(brd, J=11Hz, 1H), 2.60(brd, J=11Hz, 1H), 3.35-3.55(m, 6H), 3.66-3.71(m, 1H), 3.86(s, 3H), 6.99-7.05(m, 3H), 7.24-7.33(m, 6H), 7.50-7.56(m, 5H)

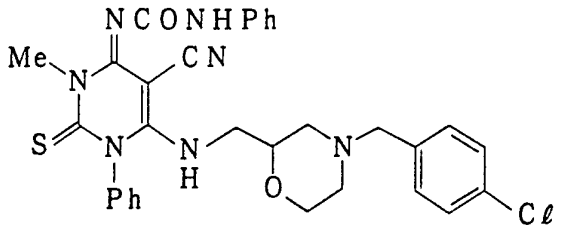
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 159-162℃。

IR(KBr) 3400, 2900, 2600, 2214, 1590, 1542, 1324, 1228, 1117, 692cm^{-1}

実施例 28

1－〔6－〔4－(p－クロロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア



1－（5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア(1.0g）と2－アミノメチル－4－（p－クロロベンジル)モルホリン(0.9g)より、実施例1の方法に従って合成した。収率66%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ1.74(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 1.94(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.51(brd, 13Hz, 1H), 2.59(brd, 11Hz, 1H), 3.32-3.70(m, 7H), 3.86(s, 3H), 7.00-7.56(m, 14H)

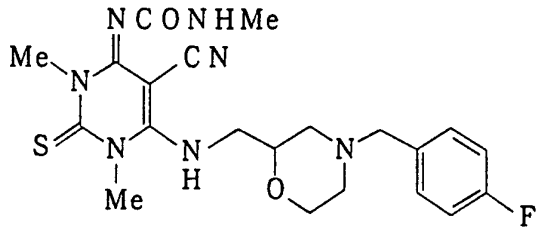
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。収率96%。

m.p. 180-184℃（分解）。

IR(KBr) 3400, 2860, 2570, 2214, 1538, 1323, 1120, 1092, 692 cm^{-1}

実施例 29

1－〔5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－メチルウレア



1－(5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－メチルウレアと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、

実施例１の方法に従って合成した。収率75%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ 1.94(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 2.20(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.63-2.67(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.77-2.82(m, 1H), 3.51(s, 2H), 3.56(dd, J=8Hz, 14Hz, 1H), 3.66(dt, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.70-3.90(m, 3H), 3.77(s, 3H), 3.84(s, 3H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.33(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

MS m／z 459 (M^+)

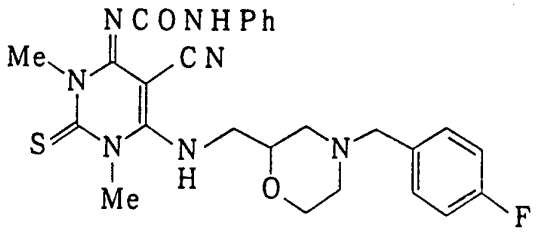
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 145-155℃。

IR(KBr) 3400, 2950, 1719, 1649, 1515, 1305, 1099, 789cm^{-1}

実施例 30

１－〔５－シアノ－1,3－ジメチル－６－〔４－(ｐ－フルオロベンジル)－２－モルホリニルメチルアミノ〕－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン〕－３－フェニルウレア



１－(５－シアノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－２－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－４－イリデン)－３－フェニルウレアと２－アミノメチル－４－（ｐ－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例１の方法に従って合成した。収率96%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.93(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.20(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.64(brd, J=12Hz, 1H), 2.79(brd, J=11Hz, 1H), 3.50(s, 3H), 3.58(dd, J=8Hz, 14Hz, 1H), 3.65(dt, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.74(dd, J=9Hz, 12Hz, 1H), 3.77-3.88(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.86(s, 3H), 6.98-7.03(m, 3H), 7.25(t, J=8Hz, 2H), 7.32(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H), 7.53(bs, 2H)

MS m／z 521 (M^+)

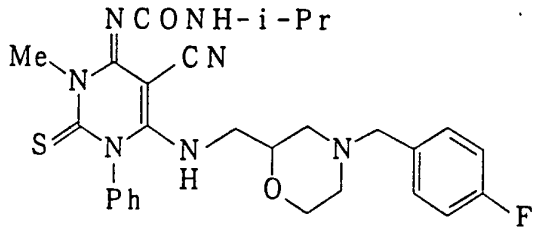
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 152-155℃。

IR(KBr) 3400, 2920, 2212, 1585, 1401, 1228, 1120cm^{-1}

実施例 31

1－〔5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－イソプロピルウレア



1－（5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－イソプロピルウレアと2－アミノメチル－4－(p－フルオロベンジル)モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率56%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.19(d, J=7Hz, 6H), 1.73(t, J=11Hz, 1H), 1.93(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.52(brd, J=12Hz, 1H), 2.60(brd, J=11Hz, 1H), 3.35-3.55(m, 6H), 3.67(dd, J=3Hz, 13Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.93(heptet, J=7Hz, 1H), 7.03(t, J=9Hz, 2H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.52-7.57(m, 3H)

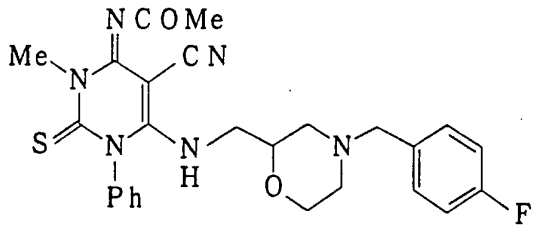
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 152-155℃。

IR(KBr) 3400, 1630, 1562, 1514, 1227, 1114cm^{-1}

実施例 32

4－アセチルイミノ－5－シアノ－3－メチル－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



4－アセチルイミノ－5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率47%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.68(dd, J=9Hz, 11Hz, 1H), 1.85(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.48(brd, J=10Hz, 1H), 2.56(brd, J=11Hz, 1H), 3.30-3.48(m, 6H), 3.72-3.80(m, 1H), 3.80(s, 3H), 6.99(t, J=8Hz, 2H), 7.18-7.22(m, 4H), 7.52-7.60(m, 3H)

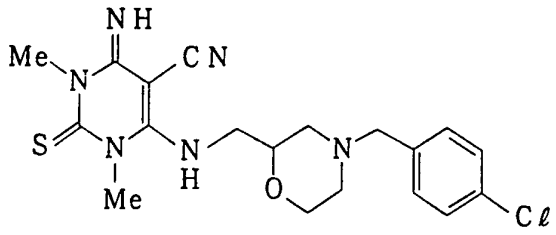
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 170-175℃。

IR(KBr) 3400, 2930, 2216, 1650, 1593, 1531, 1323, 1227, 1123 cm^{-1}

実施例 33

6－〔4－（p－クロロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジチオンと2－アミノメチル－4－（p－クロロベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率60

%。

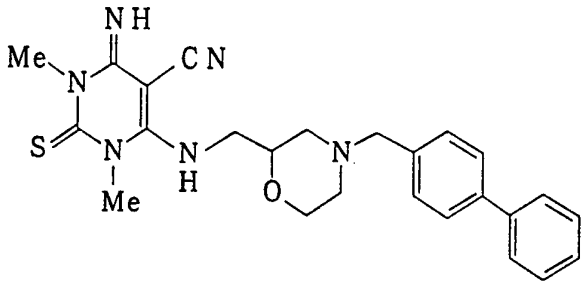
m.p. 94-97℃。

^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ1.85(t, J=10Hz, 1H), 2.07(t, J=10Hz, 1H), 2.58(d, J=12Hz, 1H), 2.90(d, J=11Hz, 1H), 3.37-3.86(m, 7H), 3.60(s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.32(s, 4H), 7.50-7.75(br, 1H), 8.10-8.27(br, 1H)

MS m／z 418 (M^+)

実施例 34

6－〔4－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－(ビフェニル－4－イルメチル) モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率56%。

m.p. 122-125℃。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ2.00(t, J=11Hz, 1H), 2.24(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.85 (d, J=11Hz, 1H), 3.00(d, J=11Hz, 1H), 3.58(d, J=13Hz, 1H), 3.60(d, J=13Hz, 1H), 3.61-3.80(m, 7H), 9.80(s, 3H), 3.83-3.90(m, 1H), 7.31(t, J=7Hz, 1H), 7.36-7.45(m, 4H), 7.54-7.62(m, 4H)

MS m／z 460 (M^+)

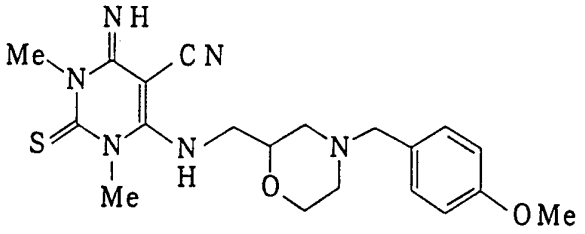
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 202-204℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 3.04(t, J=12Hz, 1H), 3.25(dt, J=4Hz, 12Hz, 1H), 3.50(d, J=12Hz, 1H), 3.55(d, J=12Hz, 1H), 3.77-3.95(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.08(dd, J=3Hz, 15Hz, 1H), 4.13-4.25(m, 2H), 4.43(d, J=13Hz, 1H), 4.47(d, J=13Hz, 1H), 7.48(t, J=7Hz, 1H), 7.56(t, J=7Hz, 2H), 7.61(d, J=8Hz, 2H), 7.75(d, J=7Hz, 2H), 7.81(d, J=8Hz, 1H)

実施例 35

5－シアノ－4－イミノ－6－〔4－（p－メトキシベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－アミノメチル－4－（p－メトキシベンジル）モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率25%。

m.p. 93-96℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.90-2.05(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.60-2.73(m, 1H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.39-3.96(m, 7H), 3.81(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.82-6.89(m, 2H), 7.17-7.24(m, 2H)

MS m／z 414 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

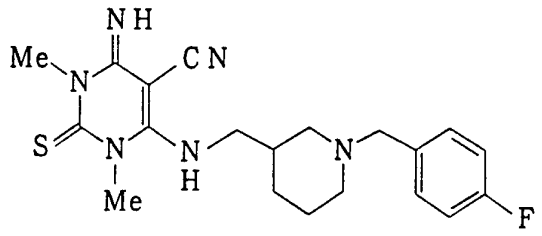
m.p. 212-214℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 3.01(t, J=12Hz, 1H), 3.20(dt, J=3Hz, 12Hz, 1H), 3.45(d, J=12Hz, 1H), 3.52(d, J=12Hz, 1H), 3.72-3.97(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.945(s, 3H), 3.949(s, 3H), 4.08(dd, J=3Hz, 15Hz, 1H), 4.11-4.22(m,

2H), 4.30-4.40(m,2H), 7.09(d,J=9Hz,2H), 7.46(d,J=9Hz,2H)

実施例 36

5－シアノ－6－〔1－（p－フルオロベンジル）－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



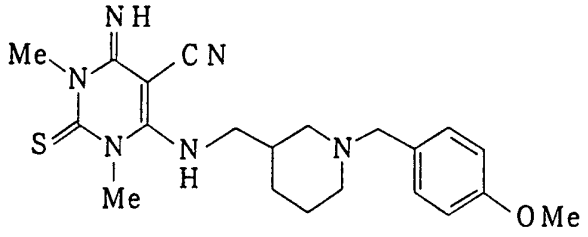
5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジチオンと3－アミノメチル－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率42%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.00-1.15(m,1H), 1.50-2.10(m,6H), 2.75-2.89(m,1H), 2.90-3.03(m,1H), 3.50(s,3H), 3.30-3.60(m,2H), 3.69(s,2H), 3.81(s,3H), 7.00(d,J=9Hz,1H), 7.02(d,J=9Hz,1H), 7.31(d,J=9Hz,1H), 7.32(d,J=9Hz,1H)

MS m／z 400 (M^+)

実施例 37

5－シアノ－4－イミノ－6－〔1－（p－メトキシベンジル）－3－ピペリジルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジ

ヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと３－アミノメチル－１－(ｐ－メトキシベンジル) ピペリジンより、実施例１の方法に従って合成した。収率23%。

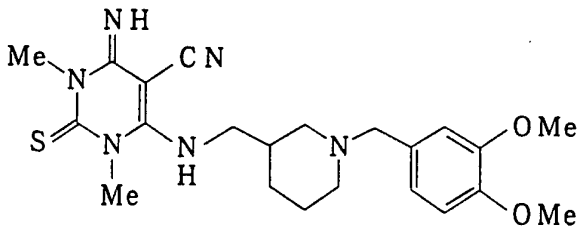
m.p. 161-164℃。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 0.99-1.15(m,1H), 1.55-1.69(m,1H), 1.69-1.77(m,1H), 1.77-1.87(m,2H), 1.82-2.00(m,1H), 2.00-2.13(m,1H), 2.82-2.94(m,1H), 2.94-3.06(m,1H), 3.38-3.60(m,2H), 3.52(s,2H), 3.66(s,3H), 3.79(s,3H), 3.92(s,3H), 6.86(d,J=9Hz,2H), 7.23(d,J=9Hz,2H)

MS m／z 412(M^+)

実施例 38

５－シアノ－４－イミノ－６－〔１－(3,4－ジメトキシベンジル) －３－ピペリジルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



５－シアノ－1,3－ジメチル－４－イミノ－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと３－アミノメチル－１－ (3,4－ジメトキシベンジル) ピペリジンより、実施例１の方法に従って合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.20-3.00(m,11H), 3.40(d,J=13Hz,1H), 3.53(d,J=13Hz,1H), 3.77(s,3H), 3.87(s,3H), 3.88(s,3H), 3.89(s,3H), 6.71-6.87(m,3H)

さらに常法に従い塩酸塩のアモルファスを得た。収率23%。

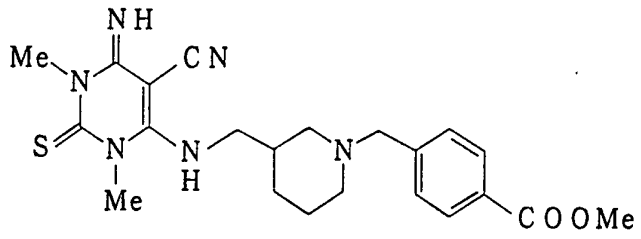
^{1}HNMR(D_2O) δ 1.23-1.40(m,1H), 1.65-1.84(m,1H), 1.98-2.11(m,2H),

2.25-2.38(m,1H), 2.77(t,J=12Hz,1H), 2.98(t,J=12Hz,1H), 3.43(d,J=12Hz,1H), 3.58(d,J=12Hz,1H), 3.70-3.87(m,2H), 3.88(s,3H), 3.896(s,3H), 3.900(s,3H), 3.95(s,3H), 4.25(d,J=13Hz,1H), 4.36(d,J=13Hz,1H), 7.07-7.16(m,3H)

MS m／z 442(M^+)

実施例 39

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－〔1－(p－メトキシカルボニルベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－アミノメチル－1－(p－メトキシカルボニルベンジル) ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率11%。

m.p. 81-82℃。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.40-3.00(m,11H), 3.52(d,J=13Hz,1H), 3.62(d,J=13Hz,1H), 3.73(s,3H), 3.89(s,3H), 3.92(s,3H), 7.26-7.44(m,2H), 7.99(d,J=8Hz,2H)

MS m／z 440(M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

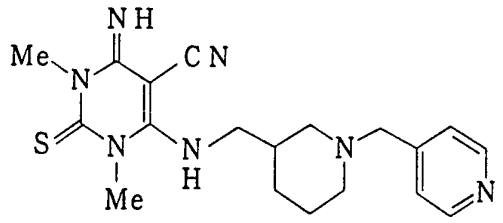
m.p. 189-192℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 1.25-1.41(m,1H), 1.66-1.84(m,1H), 1.98-2.10(m,2H), 2.25-2.40(m,1H), 2.77-2.94(m,1H), 2.94-3.12(m,1H), 3.37-3.50(m,1H), 3.50-3.65(m,3H), 3.65-3.97(m,5H), 3.95(s,3H), 3.96(s,3H),

4.42(d, J=13Hz, 1H), 4.47(d, J=13Hz, 1H), 7.63(d, J=8Hz, 2H), 8.10(d, J=8Hz, 2H)

実施例 40

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－〔1－(4－ピペリジルメチル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－アミノメチル－1－(4－ピリジルメチル)ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率50%。

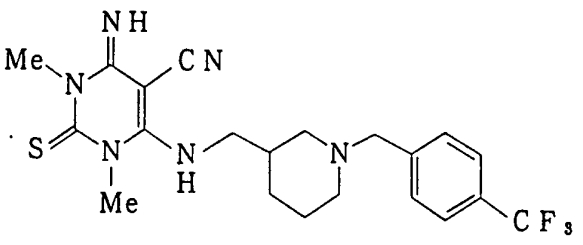
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ1.00-1.19(m, 1H), 1.52-2.13(m, 6H), 2.65-2.98(brm, 2H), 3.25-3.88(m, 4H), 3.72(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.25-7.41(m, 3H), 8.26-8.59(br, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 215-218℃（分解）。

実施例 41

5－シアノ－6－〔1－(p－トリフルオロメチルベンジル)－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



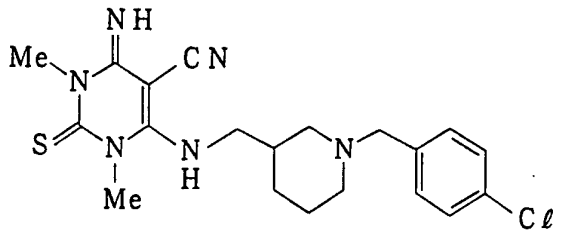
5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－アミノメチル－1－(p－トリフルオロメチルベンジル) ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率40%。

m.p. 200-210℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.93-1.32(brm, 1H), 1.47-2.09(brm, 4H), 2.32-3.00(brm, 4H), 3.38-3.95(brm, 4H), 3.73(s, 3H), 3.84(s, 3H), 7.44(d, J=7Hz, 2H), 7.57(d, J=8Hz, 2H)

実施例 42

5－シアノ－6－〔1－(p－クロロベンジル) －3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－アミノメチル－1－(p－クロロベンジル) ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率86%。

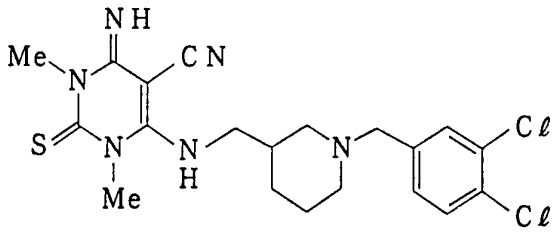
さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 205-209℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 0.92-1.09(brm, 1H), 1.31-1.52(brm, 1H), 1.60-1.82(brm, 2H), 1.92-2.13(brm, 1H), 2.52(t, J=12Hz, 1H), 2.68(t, J=12Hz, 1H), 2.93-3.70(brm, 4H), 3.60(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.90-4.12(m, 2H), 7.05-7.32(m, 4H)

実施例 43

5－シアノ－6－〔1－(3,4－ジクロロベンジル）－3－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－アミノメチル－1－（3,4－ジクロロベンジル）ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率52%。

^{1}HNMR(D_2O) δ 0.78-0.90(brm, 1H), 1.19-1.38(brm, 1H), 1.56-1.62(brm, 2H), 2.38(t, J=11Hz, 1H), 2.50(t, J=12Hz, 1H), 2.97-3.35(m, 5H), 3.43(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.78-3.98(m, 2H), 6.92(d, J=8Hz, 1H), 7.16(d, J=8Hz, 1H), 7.22(s, 1H)

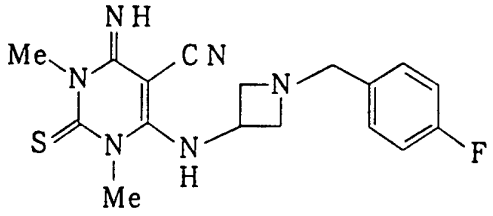
IR(KBr) 3350, 2194, 1549, 1495, 1321, 1103, 1030cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 215-218℃。

実施例 44

5－シアノ－6－〔1－（p－フルオロベンジル）－3－アゼチジニルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



3－アミノ－1－（p－フルオロベンジル）アゼチジンと5－シアノ

－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例１の方法に従って合成した。収率42%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 3.23(dd, J=6Hz, 6Hz, 2H)、3.69(s, 2H), 3.79(dd, J=6Hz, 6Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.67(quint, J=6Hz, 1H), 7.05(t, J=9Hz, 2H), 7.33(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

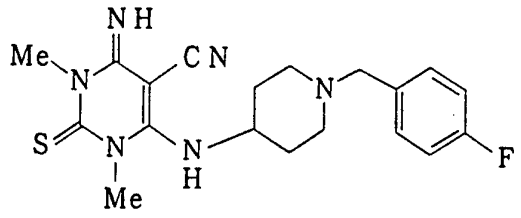
m.p. 150-155℃

^{1}HNMR(D_2O) δ 3.94(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.53(s, 2H), 4.52-4.60(m, 4H), 5.24(quint, J=7Hz, 1H), 7.25(t, J=9Hz, 2H), 7.54(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

IR(KBr) 3400, 2950, 2214, 1657, 1573, 1510, 1423, 1331, 1225, 1128, 832, 546, 499cm^{-1}

実施例 45

５－シアノ－６－〔１－（ｐ－フルオロベンジル）－４－ピペリジニルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



４－アミノ－１－（ｐ－フルオロベンジル）ピペリジンと５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例１の方法に従って合成した。収率50%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.62-1.70(brm, 2H)、1.84-1.85(brm, 2H), 2.19-2.25(brm, 2H), 2.85-2.88(brm, 2H), 3.53(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.80(s, 3H),

4.06-4.20(m,1H), 7.05(t,J=9Hz,2H), 7.35(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。収率94%。

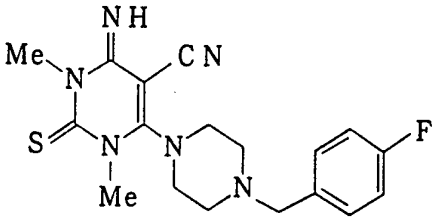
m.p. 250-252℃

^{1}HNMR(D_2O)δ2.06-2.13(brm,2H), 2.39-2.43(brm,2H), 3.18-3.25(brm,2H), 3.65-3.69(brm,2H), 3.94(s,6H), 4.36(s,2H), 4.60-4.66(m,1H), 7.25(t,J=9Hz,2H), 7.54(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

IR(KBr) 3288, 2926, 2214, 1666, 1565, 1515, 1336, 1127, 731 cm^{-1}

実施例 46

5－シアノ－6－〔4－(p－フルオロベンジル)－1－ピペラジニル〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



1－(p－フルオロベンジル)ピペラジンと5－シアノ－4－イミノ－1,3-ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例1の方法に従って合成した。収率43%。

^{1}HNMR(CD_3OD)δ2.61(bs,4H), 3.41-3.44(m,4H), 3.58(s,2H), 3.68(s,3H), 3.77(s,3H), 7.05(t,J=9Hz,2H), 7.37(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

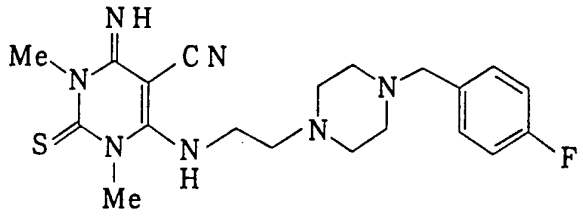
^{1}HNMR(D_2O)δ3.59(bs,4H), 3.80(s,3H), 3.91(bs,4H), 3.94(s,3H), 4.48(s,2H), 7.27(t,J=9Hz,2H), 7.57(dd,J=5Hz,9Hz,2H)

IR(KBr) 3400, 2996, 2222, 1657, 1543, 1303, 1271, 1132, 1117, 963cm^{-1}

m.p. 203-205℃。

実施例 47

5－シアノ－6－〔2－〔4－（p－フルオロベンジル）－1－ピペラジニル〕エチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



1－（p－フルオロベンジル）－4－（2－アミノエチル）ピペラジンと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例1の方法に従って合成した。収率84%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 2.45(bs, 4H), 2.54(bs, 4H), 2.69(t, J=6Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.75(t, J=6Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.00(t, J=9Hz, 2H), 7.26(dd, J=4Hz, 9Hz, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

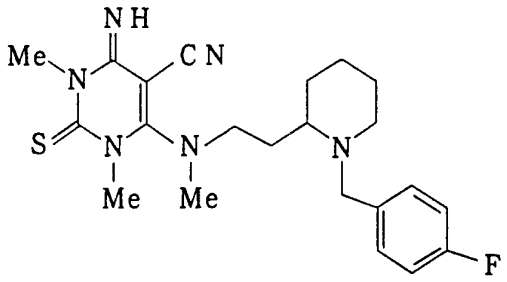
m.p. 188-190℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 3.47(t, J=7Hz, 2H), 3.49(bs, 4H), 3.60(bs, 4H), 3.95(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.21(t, J=7Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 7.26(t, J=9Hz, 2H), 7.55(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

IR(KBr) 3400, 3.32, 2216, 1652, 1583, 1511, 1459, 1427, 1344, 1329, 1124cm^{-1}

実施例 48

5－シアノ－6－〔N－〔2－〔1－（p－フルオロベンジル）－2－ピペリジル〕エチル〕N－メチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



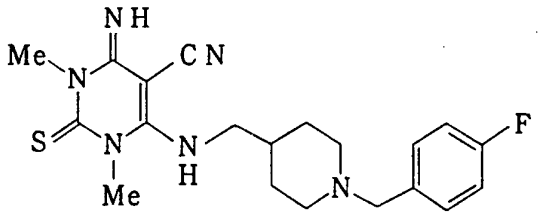
5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－（2－メチルアミノエチル)－1－（p－フルオロベンジル）ピペリジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率70%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.31-1.72(m,6H), 1.73-1.96(m,2H), 2.12-2.24(m,1H), 2.42-2.54(brm,1H), 2.70-2.80(m,1H), 2.95(s,3H), 3.20-3.40(m,3H), 3.58(s,3H), 3.74-3.91(m,1H), 3.84(s,3H), 6.98(t,J=9Hz,2H), 7.15-7.31(m,2H), 7.37-7.52(brm,1H)

IR(film) 3305, 2205, 1618, 1485, 1405cm^{-1}

実施例 49

5－シアノ－6－〔1－（p－フルオロベンジル）－4－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－6－〔1－（p－フルオロベンジル）－4－ピペリジルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと4－アミノメチル－1－(p－フル

オロベンジル）ピペリジンより、実施例１の方法に従って合成した。収率22%。

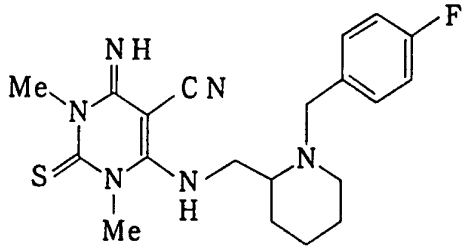
m.p. 186-190℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.25-1.45(m, 2H), 1.45-1.67(m, 1H), 1.70-1.83(m, 2H), 1.92-2.07(m, 2H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H,), 3.69(s, 3H), 3.73-3.90(m, 2H), 3.92(s, 3H), 6.98(d, J=9Hz, 2H), 7.00(d, J=9Hz, 2H), 7.22-7.32(m, 2H)

MS m／z 400 (M^+)

実施例 50

５－シアノ－６－〔１－（ｐ－フルオロベンジル）－２－ピペリジルメチルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



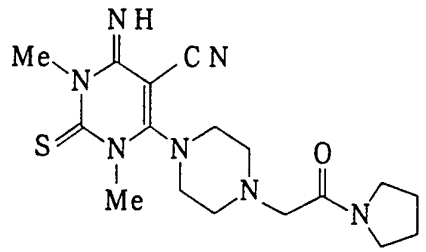
５－シアノ－1,3－ジメチル－４－イミノ－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと２－アミノメチル－１－（ｐ－フルオロベンジル）ピペリジンより、実施例１の方法に従って合成した。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.30-1.85(m, 6H), 2.26-2.36(m, 1H), 2.69-2.82(m, 1H), 2.85-2.96(m, 1H), 3.42(d, J=13Hz, 1H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.88(d, J=13Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.90-4.10(m, 1H), 7.02(d, J=8Hz, 1H), 7.04(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=8Hz, 1H), 7.19(d, J=8Hz, 1H)

実施例 51

５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－〔４－〔２－オキソ－２－（１－ピロリジニル）エチル〕－１－ピペラジニル〕－3,4－ジヒドロ

－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと1－〔2－オキソ－2－(1－ピロリジニル) エチル〕ピペラジンより、実施例1の方法に従って合成した。収率65%。

m.p. 184-185℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.84-1.91(m, 2H), 1.95-2.01(m, 2H), 2.78-2.80(m, 4H), 3.24(s, 2H), 3.42-3.50(m, 8H), 3.69(s, 3H), 3.84(s, 3H), 7.53(bs, 1H)

IR(KBr) 3450, 2956, 2798, 2202, 1646, 1612, 1454, 1401, 1349, 1115, 797cm^{-1}

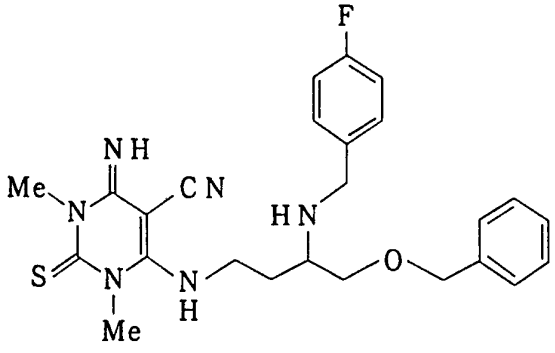
MS m／z 375 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 172-174℃。

実施例 52

5－シアノ－6－〔4－ベンジルオキシ－3－(p－フルオロベンジルアミノ) ブチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



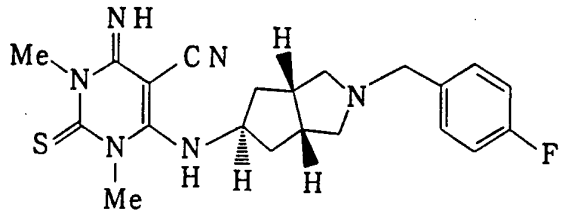
5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと3－（p－フルオロベンジルアミノ）－6－フェニル－5－オキサヘキシルアミンより、実施例1の方法に従って合成した。収率91%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.72-1.96(m,2H), 2.94-3.05(m,1H), 3.36-3.52(m,1H), 3.47(s,3H), 3.57-3.80(m,2H), 3.81-3.92(m,3H), 3.85(s,3H), 4.51(d,J=12Hz,1H), 4.55(d,J=12Hz,1H), 7.02(t,J=9Hz,2H), 7.15(d,J=5Hz,1H), 7.17(d,J=5Hz,1H), 7.20-7.41(m,6H)

IR(film) 2198, 1605, 1110cm^{-1}

実施例 53

6－〔2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－（p－フルオロベンジル）－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミンより、実施例1の方法に従って合成した。収率81%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.63-1.83(brm,2H), 2.10-2.32(brm,1H), 2.62-2.94(brm,4H), 2.90(s,6H), 3.36-3.42(brm,1H), 3.50-3.59(brm,2H), 3.70-3.90(brm,5H), 4.53-4.72(brm,1H), 7.00(t,J=9Hz,2H), 7.22-7.38(m,2H)

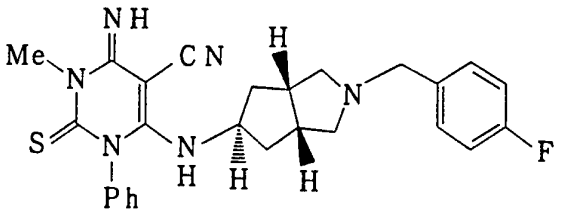
IR(film) 3340, 3220, 1995, 1640, 1320, 1110cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 236-241℃。

実施例 54

6－〔2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミノ〕－5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと2－(p－フルオロベンジル)－3aβ,5α,6aβ－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－5－アミンより、実施例1の方法に従って合成した。収率26%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.40-1.52(m,2H), 1.78-1.90(m,2H), 2.25-2.42(m,5H), 3.15-3.22(m,1H), 3.41-3.50(m,1H), 3.91(s,3H), 4.19(d,J=7Hz,1H), 4.23(d,J=7Hz,1H), 4.65-4.78(m,1H), 6.28-6.59(brm,2H), 6.98(t,J=8Hz,2H), 7.12-7.33(m,5H), 7.49-7.62(m,2H)

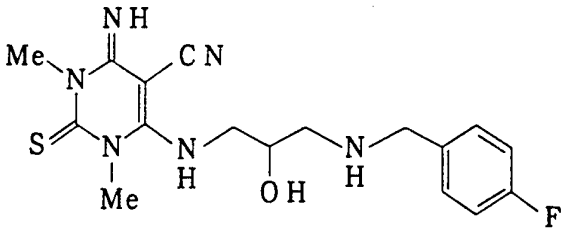
IR(film) 3380, 2260, 1619cm^{-1}

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 208-210℃。

実施例 55

5－シアノ－6－〔5－(p－フルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－（p－フルオロフェニル）－1－アミノ－4－アザ－2－ペンタノールと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例1の方法に従って合成した。収率84%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ 2.65(dd, J=7Hz, 12Hz, 1H), 2.79(dd, J=4Hz, 12Hz, 1H), 3.67-3.70(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.75-3.77(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.88-3.93(m, 1H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.34(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。収率92%。

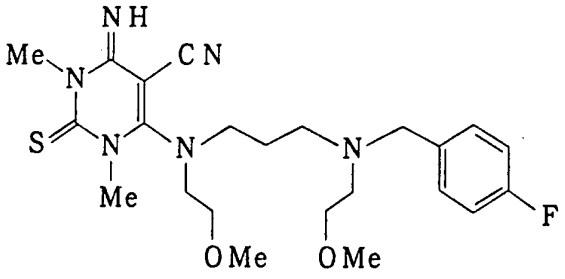
m.p. 200℃。

^{1}HNMR(D_2O／40℃) δ 3.13(dd, J=11Hz, 13Hz, 1H), 3.30(dd, J=2Hz, 13Hz, 1H), 3.82(dd, J=8Hz, 15Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.04(dd, J=3Hz, 15Hz, 1H), 4.29-4.34(brm, 1H), 4.33(s, 2H), 7.23(t, J=9Hz, 2H), 7.53(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

IR(KBr) 3340, 2950, 2214, 1657, 1600, 1514, 1331, 1161cm^{-1}

実施例 56

5－シアノ－6－〔N－〔5－p－フルオロフェニル－4－（2－メトキシエチル）－4－アザペンチル〕－N－（2－メトキシエチル）アミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)ピリミジンチオン



N－（p－フルオロベンジル）－N,N′－ビス（2－メトキシエチル）－1,3－プロパンジアミンと5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例1の方法に従って合成した。収率25%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.68(quint, J=7Hz, 2H), 2.50(t, J=6Hz, 2H), 2.63(t, J=6Hz, 2H), 3.25(t, J=7Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.42(t, J=6Hz, 4H), 3.45-3.49(m, 2H), 3.55(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.98(t, J=9Hz, 2H), 7.23(dd, J=6Hz, 9Hz, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

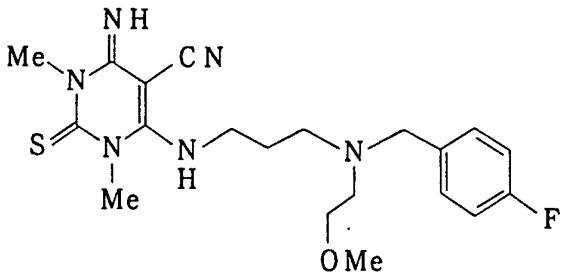
m.p. 150-160℃。

IR(KBr) 3400, 2930, 2220, 1655, 1575, 1520, 1340, 1228, 1120 cm^{-1}

MS m／z 476 (M^+)

実施例 57

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)ピリミジンチオン



4－（p－フルオロベンジル）－4－アザ－7－オキサオクチルアミンと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例1の方法に従って合成した。収率87%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.84-1.88(brm, 2H), 2.69(t, J=5Hz, 4H), 3.27(s, 3H), 3.41(t, J=5Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.83(brm, 2H), 3.90(s, 3H), 7.03(t, J=9Hz, 2H), 7.19(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

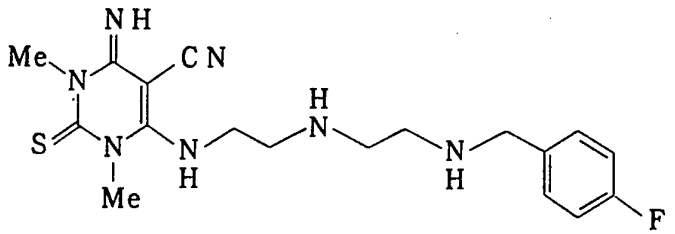
m.p. 135-138℃。

^{1}HNMR(D_2O／40℃) δ 2.21(bs, 2H), 3.31(t, J=7Hz, 2H), 3.38(s, 3H), 3.48(t, J=5Hz, 2H), 3.79(bs, 2H), 3.85(t, J=7Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.46(bs, 2H), 7.24(t, J=9Hz, 2H), 7.53-7.58(m, 2H)

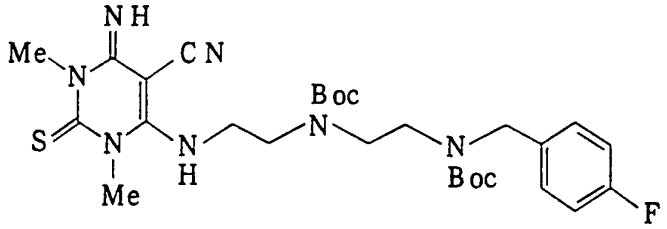
IR(KBr) 3400, 2214, 1651, 1591, 1512, 1451, 1422, 1353, 1331, 1227, 1127cm^{-1}

実施例 58

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル）－3,6－ジアザ－1－ヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



a) 5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル）－3,6－ジ（tert－ブトキシカルボニル)－3,6－ジアザ－1－ヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル N－(5－アミノ－3－tert－ブトキシカルボニル－3－アザペンチル) －N－(p－フルオロベンジル) カルバメート(2.7g) のアセトニトリル(9mL) 溶液に5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン (1.5g) を加え室温にて一晩撹拌した。析出物を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、減圧下で乾燥し、標題化合物3.5gを白色の粉末として得た。収率90%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.46(bs, 18H), 3.30(bs, 4H), 3.54(bs, 2H), 3.80-3.95(m, 8H), 4.40(bs, 2H), 7.03(t, J=9Hz, 2H), 7.18(bs, 2H)

b) 5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル) －3,6－ジアザ－1－ヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

5－シアノ－6－〔7－(p－フルオロフェニル) －3,6－ジ(tert－ブトキシカルボニル)－3,6－ジアザ－1－ヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン(1.4g) のクロロホルム (20mL) 、メタノール (20mL) 溶液に4N塩酸・酢酸エチル溶液 (7mL) を加え45℃にて5時間撹拌した。析出物を濾取し酢酸エチルを用い洗浄した後、減圧下で乾燥し、標題化合物の塩酸塩2.8gを白色粉末として得た。収率100%。

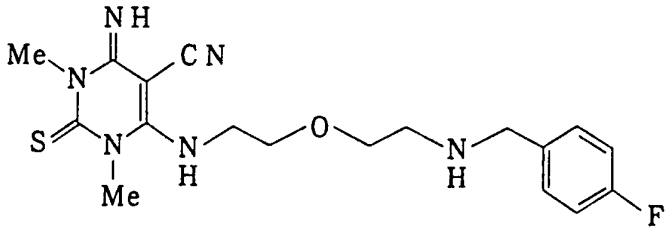
m.p. 152-156℃。

^{1}HNMR(D_2O／40℃) δ 3.55(bs, 4H), 3.58(t, J=6Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.24(t, J=6Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 7.24(t, J=9Hz, 2H), 7.53(m, 2H)

IR(KBr) 3410, 3000, 2760, 2214, 1650, 1571, 1513, 1423, 1333, 1227, 1164cm^{-1}

実施例 59

5－シアノ－6－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル N－（5－アミノ－3－オキサペンチル）－N－(p－フルオロベンジル)カルバメートと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例58ａの方法に従って5－シアノ－6－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－6－（tert－ブトキシカルボニル）－3－オキサヘプチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンを得た。収率80%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.44(brm, 9H), 3.41(brm, 2H), 3.59(brm, 2H), 3.66(brm, 2H), 3.82(t, J=5Hz, 2H), 3.88(s, 6H), 4.43(brm, 2H), 7.00(t, J=8Hz, 2H), 7.19(brm, 2H)

さらに実施例58ｂの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率91%。

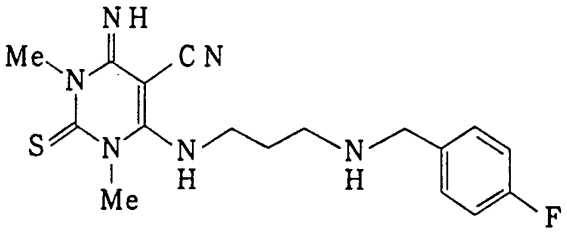
m.p. 204-206℃。

^{1}HNMR(D_2O／40℃) δ 3.33(t, J=4Hz, 2H), 3.85(m, 4H), 3.93(s, 6H), 4.07(t, J=5Hz, 2H), 4.28(s, 2H), 7.23(t, J=9Hz, 2H), 7.48-7.53(m, 2H)

IR(KBr) 3288, 2914, 2218, 1673, 1587, 1543, 1518, 1451, 1356, 1344, 1130, 699cm^{-1}

実施例 60

5－シアノ－6－〔5－（p－フルオロフェニル）－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－1,3－ジメチル－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル N－（3－アミノプロピル）－N－(p－フルオロベンジル)カルバメートと5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例58aの方法に従って、シアノ－1,3－ジメチル－6－〔5－(p－フルオロフェニル）－4－（tert－ブトキシカルボニル）－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンを得た。収率91%。

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 1.46(bs, 9H), 1.84(bs, 9H), 3.31(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.60(bs, 2H), 3.74(bs, 2H), 4.43(s, 2H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.25(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

さらに実施例58bの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率84%。

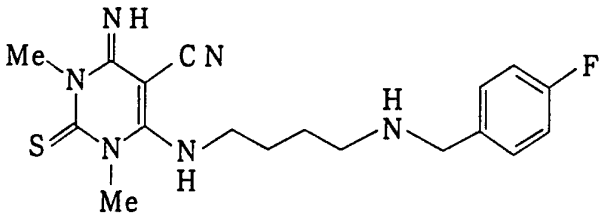
m.p. 266-269℃。

^{1}HNMR(D_2O) δ 2.19(quint, J=8Hz, 2H), 3.20(t, J=8Hz, 2H), 3.90(t, J=8Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.28(s, 2H), 7.22(t, J=9Hz, 2H), 7.51(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

IR(KBr) 3028, 2212, 1651, 1592, 1549, 1511, 1459, 1433, 1351, 1333, 1223, 1127cm^{-1}

実施例 61

5－シアノ－6－〔6－（p－フルオロフェニル）－5－アザヘキシルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル N－（4－アミノブチル）－N－(p－フルオロベンジル)カルバメートと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例58aの方法に従って5－シアノ－6－〔6－（p－フルオロフェニル）－5－（tert－ブトキシカルボニル）－5－アザヘキシルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンを得た。収率98%。

^{1}HNMR($CDCl_3$／40℃) δ 1.45(bs, 9H), 1.61(bs, 4H), 3.23(bs, 2H), 3.62-4.04(bs, 2H), 3.89(s, 6H), 4.38(s, 2H), 6.99-7.02(bs, 2H), 7.18(bs, 2H)

さらに実施例58bの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率79%。

m.p. 239-241℃。

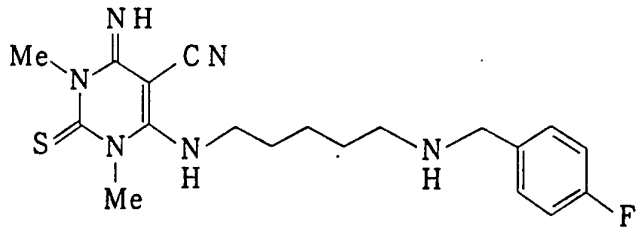
^{1}HNMR(D_2O／40℃) δ 1.83(bs, 4H), 3.13(t, J=7Hz, 2H), 3.83(t, J=7Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.25(s, 2H), 7.23(t, J=8Hz, 2H), 7.55(dd, J=5Hz, 8Hz, 2H)

IR(KBr) 3348, 3038, 2208, 1666, 1593, 1564, 1543, 1351, 1332, 1130, 698cm^{-1}

実施例 62

5－シアノ－6－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザヘプチル

アミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル Ｎ－（５－アミノペンチル）－Ｎ－(ｐ－フルオロベンジル)カルバメートと５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例58ａの方法に従って、５－シアノ－６－〔７－（ｐ－フルオロフェニル）－６－（tert－ブトキシカルボニル）－６－アザヘプチルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンを得た。収率94%。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ1.33-1.39(brm,2H), 1.44(s,9H), 1.50-1.56(brm,2H), 1.61-1.66(brm,2H), 3.61(t,J=7Hz,2H), 3.77(s,3H), 3.80(s,3H), 4.40(s,2H), 7.03(t,J=9Hz,2H), 7.22-7.27(brm,2H)

さらに実施例58ｂの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率85%。

m.p. 149-151℃。

^{1}HNMR(D_2O／50℃) δ1.45-1.51(brm,2H), 1.71-1.81(brm,4H), 3.09(t,J=8Hz,2H), 3.80(t,J=8Hz,2H), 3.95(s,6H), 4.24(s,2H), 7.23(t,J=9Hz,2H), 7.48-7.53(brm,2H)

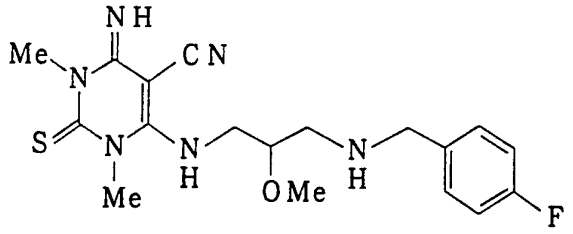
IR(KBr) 3418, 1665, 1589, 1561, 1542, 1510cm^{-1}

MS m／z 388 (M^+)

実施例 63

５－シアノ－６－〔５－（ｐ－フルオロフェニル）－２－メトキシ－４－アザペンチルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒド ロ

－2(1H)－ピリミジンチオン



tert－ブチル N－（3－アミノ－2－メトキシプロピル）－N－(p－フルオロベンジル)カルバメートと5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンより、実施例58aの方法に従って、5－シアノ－6－〔4－（tert－ブトキシカルボニル）－5－（p－フルオロフェニル）－2－メトキシ－4－アザペンチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンを得た。収率74%。

m.p. 150-154℃。

^{1}HNMR(CD_3OD／40℃) δ 1.45(bs, 9H), 3.40(s, 3H), 3.72(bs, 3H), 3.80(s, 3H), 4.44-4.56(m, 2H), 7.02(t, J=9Hz, 2H), 7.32(dd, J=5Hz, 9Hz, 2H)

さらに実施例58bの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率98%。

^{1}HNMR(D_2O／50℃) δ 3.15-3.20(brm, 1H), 3.31-3.35(brm, 1H), 3.49(s, 3H), 3.96(s, 6H), 4.04(bs, 3H), 4.34(s, 2H), 7.24(t, J=9Hz, 2H), 7.54(bs, 2H)

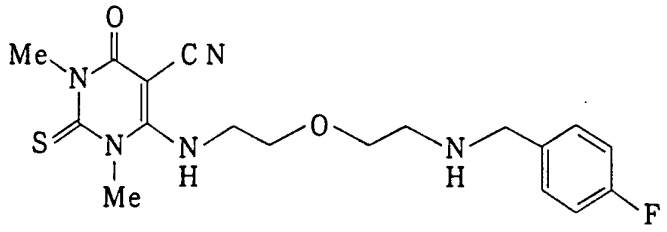
IR(KBr) 2214, 1731, 1652, 1543, 1509, 1423, 1329, 1224, 1163, 826, 737, 703cm^{-1}

MS m／z 390 (M^+)

実施例 64

5－シアノ－6－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ

－4(1H)－ピリミジノン



5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンとtert－ブチル N－（p－フルオロベンジル）－N－（5－アミノ－3－オキサペンチル）カルバメートより、実施例58aの方法に従って、6－〔6－（tert－ブトキシカルボニル）－7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－5－シアノ－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンを得た。収率79%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.43(bs, 9H), 3.42(bs, 2H), 3.59(t, J=5Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.65-3.74(m, 2H), 3.89-4.00(m, 5H), 6.20(bs, 1H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.17-7.20(m, 2H)

IR(film) 3298, 2972, 2212, 1647, 1509, 757cm^{-1}

さらに実施例58bの方法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。収率82%。

m.p. 211-213℃。

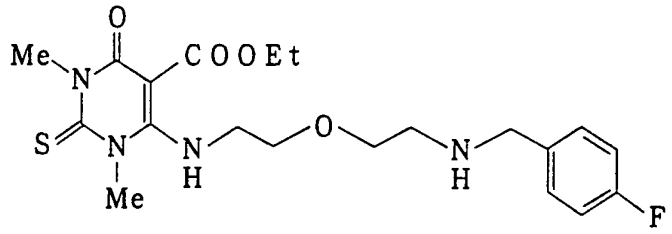
^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 3.08(d, J=5Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.71-3.77(m, 4H), 3.86-3.89(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.16(s, 2H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.59-7.63(m, 2H), 9.25(b, 1H)

IR(KBr) 3266, 2928, 2206, 1650, 1580, 1520, 1440, 1402, 1342, 1237, 1130, 1112, 833, 752cm^{-1}

実施例 65

5－エトキシカルボニル－6－〔7－（p－フルオロフェニル）－6－アザ－3－オキサヘプチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－

2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



5－エトキシカルボニル－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノンとtert－ブチル N－(p－フルオロベンジル)－N－(5－アミノ－3－オキサペンチル)カルバメートより、実施例58の方法に従って、標題化合物の塩酸塩を得た。塩酸塩を中和後抽出し、遊離塩基の結晶を得た。収率69%。

m.p. 103-108℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.33(t, J=7Hz, 3H), 2.78(t, J=5Hz, 2H), 3.46(q, J=5Hz, 2H), 3.59-3.62(m, 4H), 3.70(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.80(s, 13H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 9.61(bs, 1H)

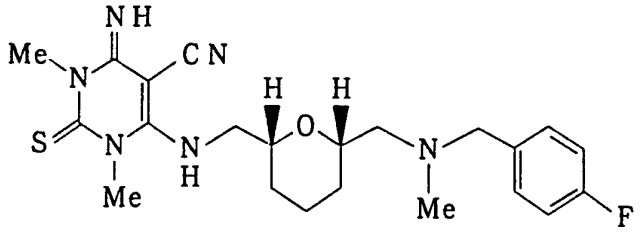
MS m／z 439(M^++1)

さらに常法に従い標題化合物の塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 53-57℃。

実施例 66

5－シアノ－6－〔シス－6－〔N－(p－フルオロベンジル)－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



水素化リチウムアルミニウム(720mg、19.0mmol)のTHF(7mL)懸濁液に氷冷下、粗シス－2－アミノメチル－6－〔N－エトキシカルボニル

－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピラン（1.23ｇ、4.62mmol）のTHF(10mL）溶液を滴下し、10分間撹拌後更に1.5時間加熱還流した。反応液に氷冷下アンモニア水（20mL）を加え、２時間撹拌後セライト濾過に付した。濾液を酢酸エチル（50mL×３）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（30mL）で洗浄後炭酸カリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル－クロロホルム（５／１、12mL）に溶解し、５－シアノ－４－イミノ－1,3－ジメチル－６－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（981mg、4.34mmol）を加え室温で6.5時間撹拌後、更に1.5時間加熱還流した。減圧下溶媒留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール－クロロホルム（３／97）の留分から標題化合物（1.12ｇ）を得た。収率55%。

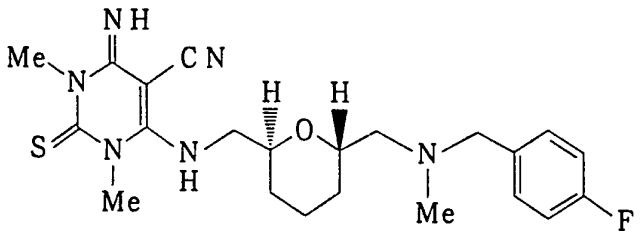
^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.1-1.29(m,2H), 1.51-1.66(m,2H), 1.76(brd,J=13Hz,1H), 1.92(brd,J=14Hz,1H), 2.23(s,3H), 2.61(brt,J=12Hz,1H), 3.20(s,3H), 3.34-3.50(m,2H), 3.53-3.73(m,3H), 3.77-4.00(m,5H), 7.03(brt,J=8Hz,2H), 7.14-7.30(m,2H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 172-178℃。

実施例　67

５－シアノ－６－〔トランス－６－〔Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）－Ｎ－メチルアミノメチル〕－２－テトラヒドロピラニルメチルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



トランス－２－アミノメチル－６－〔Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロピランより、実施例66の方法に従って合成した。収率55%。

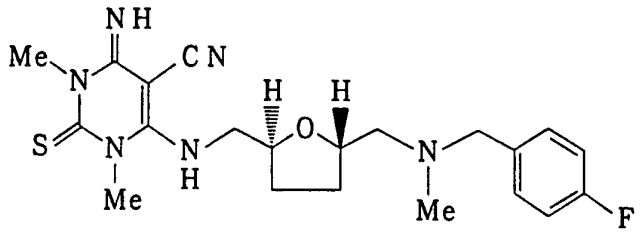
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.33-1.79(m, 4H), 2.18-2.35(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.75(dd, J=9Hz, 13Hz, 1H), 3.28-4.19(m, 7H), 3.67(s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.92-7.08(m, 1H), 7.00(brt, J=8Hz, 2H), 7.18-7.34(m, 3H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 150-155℃。

実施例 68

５－シアノ－６－〔トランス－５－〔Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）－Ｎ－メチルアミノメチル〕－２－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－４－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



トランス－２－アミノメチル－５－〔Ｎ－メトキシカルボニル－Ｎ－（ｐ－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロフランより、実施例66の方法に従って合成した。収率83%。

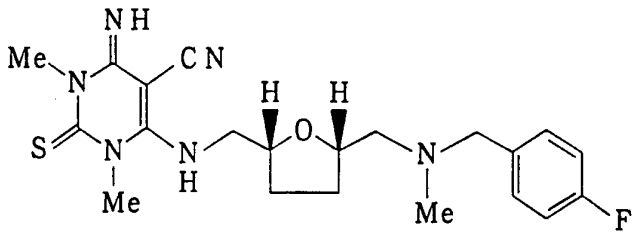
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.54-1.75(brm, 2H), 1.98-2.18(brm, 1H), 2.28(s, 3H), 2.43(dd, J=4Hz, 12.7Hz, 1H), 2.53(dd, J=7Hz, 13Hz, 1H), 3.42-3.65(m, 3H), 3.70-4.00(brm, 9H), 4.18-4.30(brm, 2H), 5.19-5.61(brm, 1H), 7.18-7.39(m, 5H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 110-115℃。

実施例 69

5－シアノ－6－〔シス－5－〔N－（p－フルオロベンジル）－N－メチルアミノメチル〕－2－テトラヒドロフラニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



シス－2－アミノメチル－5－〔N－メトキシカルボニル－N－（p－フルオロベンジル）アミノメチル〕テトラヒドロフランより、実施例66の方法に従って合成した。収率27%。

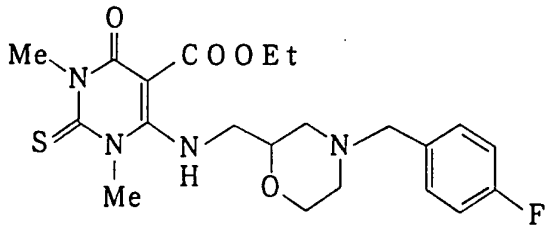
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.50-1.68(m,2H), 1.92-2.18(m,2H), 2.29(s,3H), 2.43(dd,J=5Hz,13Hz,1H), 2.44-2.58(m,1H), 3.38-3.62(m,3H), 3.68-4.02(m,1H), 3.77(s,3H), 3.87(s,3H), 4.08-4.17(m,1H), 5.38-5.79(br,1H), 7.01-7.39(m,5H)。

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 50-55℃。

実施例 70

5－エトキシカルボニル－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



マロン酸ジエチル（11.2g、70.0mmol）をDMF（100mL）に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム（3.08g、77.0mmol）を加え、30分撹拌した。反応液にイソチオシアン酸メチル（10.2g、0.14mol）のDMF溶液(10mL)

を滴下し、氷冷下で30分撹拌した後、ヨウ化メチル(9.94ｇ、70.0mmol)のDMF溶液(10mL）を滴下し、氷冷下で30分、室温で２時間撹拌した。反応液を水（500mL）に注ぎ、酢酸エチル（500mL×３）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色オイル（22.46ｇ）を得た。このオイル(2.36ｇ、8.60mmol）をアセトニトリル（15mL）溶液に２－アミノメチル－４－(ｐ－フルオロベンジル)モルホリン（1.88ｇ、8.43mmol）を加え、室温で１時間30分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン－酢酸エチル（２／１→０／１）の留分より標記化合物（2.33ｇ）を白色結晶として得た。収率61%。

m.p. 108-109℃（エタノールより再結晶）。

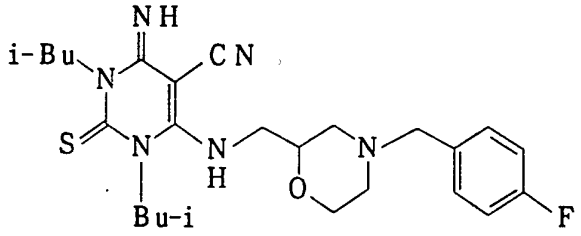
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.39(t, J=7Hz, 3H), 1.89(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.20(ddd, J=3Hz, 10Hz, 11Hz, 1H), 2.62-2.66(m, 2H), 3.22-3.31(m, 2H), 3.40(d, J=13Hz, 1H), 3.50(d, J=13Hz, 1H), 3.63-3.69(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.89-3.93(m, 1H), 4.35(q, J=7Hz, 2H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.24-7.28(m, 2H), 9.31(t, J=5Hz, 1H)

IR(KBr)3288, 2960, 1691, 1655, 1602, 1547, 1509, 1220, 1201, 1118cm^{-1}

MS m／z 451 (M^++1)

実施例 71

1,3－ジイソブチル－５－シアノ－６－〔４－（ｐ－フルオロベンジル)－２－モルホリニルメチルアミノ〕－４－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



マロノニトリル（1.50ｇ、22.7mmol）のDMF(30mL）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（0.95ｇ、23.8mmol）を加えた。１時間攪拌した後、イソチオシアン酸イソブチル（5.23ｇ、45.4mmol）を滴下した。室温で１時間30分間攪拌した後、ヨウ化メチル（3.22ｇ、22.7mmol）を滴下した。室温で１時間攪拌した後反応液に水（50mL）を加え、酢酸エチル(200mL）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、褐色結晶（5.24ｇ）を得た。この結晶（1.00ｇ）をアセトニトリル（５mL）に溶かし、２－アミノメチル－４－（ｐ－フルオロベンジル）モルホリン（1.00ｇ）を加え、２時間30分間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクラマトグラフィーで精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１／２）の留分より標題化合物を黄色油状物として得た。収率16%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.79-0.83(m,2H), 0.92-0.98(m,12H), 1.95-2.89(m,8H), 3.42-4.61(m,7H), 6.98-7.04(m,2H), 7.31-7.25(m,2H)

MS m／z 486 (M^+)。

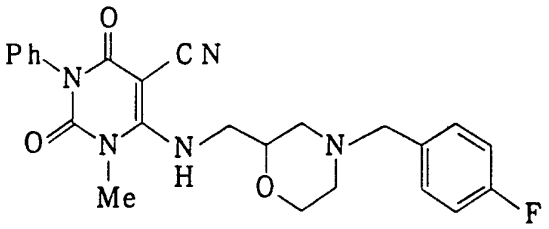
さらに標題化合物（0.33ｇ）を酢酸エチル（５mL）とメタノール（１mL）の混合液に溶かし、氷冷下で撹拌しながら４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（0.5mL）を加えた。反応液を濃縮し、塩酸塩の結晶（0.37ｇ）を得た。

m.p. 159-162℃

IR(KBr) 2960, 2214, 1657, 1563, 1511, 1350, 1229, 1136, 741 cm^{-1}

実施例　72

５－シアノ－６－〔４－（ｐ－フルオロベンジル）－２－モルホリニルメチルアミノ〕－１－メチル－３－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン



3－メチルアミノ－3－メチルチオ－2－シアノアクリル酸エチル（1.45ｇ、7.25mmol）のトルエン（20mL）溶液に、室温で攪拌しながらトリエチルアミン(0.2mL）とイソシアン酸フェニル(1.76ｇ、13.0mmol)を加え、2時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル（30mL）に溶かし、2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリン（2.26ｇ、9.82mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン－酢酸エチル(1／1→0／1）の留分より標題化合物（0.84ｇ）を得た。収率26%。

m.p. 96-98℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.98(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.20(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.69(dd, J=2Hz, 11Hz, 1H), 2.82(d, J=11Hz, 1H), 3.47(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.63-3.69(m, 1H), 3.73(dd, J=2Hz, 11Hz, 1H), 3.82-3.88(m, 1H), 3.91-3.95(m, 1H), 4.05-4.09(m, 1H), 5.86(bs, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.39-7.49(m, 3H)

IR(KBr) 2210, 1719, 1656, 1574, 1562, 1421, 1218, 1119, 763 cm^{-1}

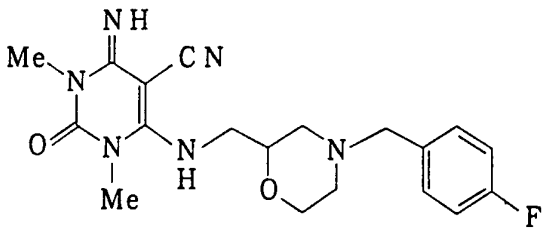
MS m／z 449 (M^+)

さらに標題化合物（0.80ｇ）を酢酸エチル（20mL）に溶かし、氷冷下で攪拌しながら4Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（1mL）を加えた。析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して塩酸塩の結晶（0.77ｇ）を得た。

m.p. 169-171℃。

実施例 73

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジノン



2－メチルアミノ－2－メチルチオ－1,1－エチレンジカルボニトリルとイソシアン酸メチルおよび2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例72の方法に従って合成した。収率59％。

m.p. 177-178℃（酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.76(dd, J=10Hz, 11Hz, 1H), 2.04(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.58(d, J=12Hz, 1H), 2.92(d, J=11Hz, 1H), 3.05(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.40-3.57(m, 5H), 3.65(dd, J=5Hz, 14Hz, 1H), 3.76(d, J=11Hz, 1H), 7.09-7.14(m, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.49(bs, 2H)

IR(KBr) 3344, 2212, 1720, 1633, 1561, 1511, 1454, 1224, 1117, 1049, 750cm^{-1}

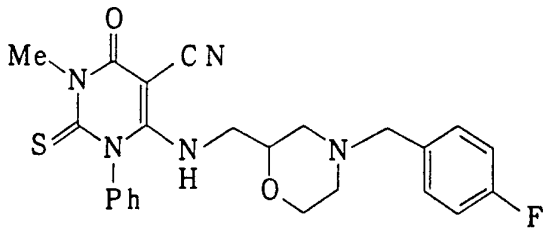
MS m／z 386 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 202-206℃。

実施例 74

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチル－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



3－メチルチオ－3－フェニルアミノ－2－シアノアクリル酸エチルとイソシアン酸メチルおよび2－アミノメチル－4－（p－フルオロベンジル）モルホリンより、実施例72の方法に従って合成した。収率6%。

m.p. 63-72℃（黄色泡状固体）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.70(t, J=10Hz, 1H), 1.89(dt, J=3Hz, 11Hz, 1H), 2.51(d, J=11Hz, 1H), 2.62(d, J=11Hz, 1H), 3.34-3.44(m, 3H), 3.49-3.54(m, 3H), 3.72(s, 3H), 3.83-3.90(m, 1H), 5.12(br, 1H), 6.98-7.02(m, 2H), 7.19-7.27(m, 4H), 7.55-7.63(m, 3H)

IR(KBr) 3314, 2214, 1672, 1591, 1543, 1333, 1114, 754cm^{-1}

MS m／z 465 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 165-170℃。

実施例 75

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン

2－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル（0.20g、0.61mmol）をDMF（2mL）に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム（24mg、0.61mmol）を加え、1時間撹拌した。反応液にイソチオシアン酸メチル（45mg、0.61mmol）のDMF（0.5mL）溶液を滴下し、氷冷下で3時間30分撹拌した。反応液を水（20mL）に注ぎ、クロロホルム（20mL×3）で抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルの留分より標題化合物を得た。収率81%。

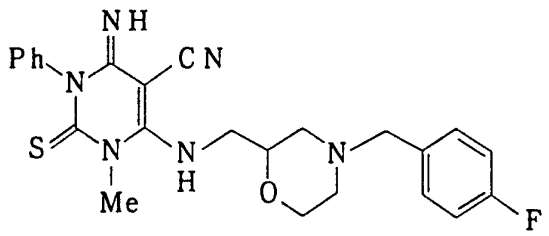
実施例 76

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－1,3－ジメチル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

3－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－3－メチルアミノ－2－シアノアクリル酸エチル（1.00g、2.66mmol）をDMF（10mL）に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム（0.11g、2.66mmol）を加え、1時間撹拌した。反応液にイソチオシアン酸メチル（0.19g、2.66mmol）のDMF（1mL）溶液を滴下し、氷冷下で8時間30分撹拌した。反応液を水（30mL）に注ぎ、クロロホルム（50mL×4）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルの留分より標題化合物を得た。収率90%。

実施例 77

5－シアノ－6－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－4－イミノ－1－メチル－3－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



2－〔4－（p－フルオロベンジル）－2－モルホリニルメチルアミノ〕－2－メチルアミノ－1,1－エチレンジカルボニトリル（0.84g、2.55mmol）をDMF（10mL）に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム(0.11g、

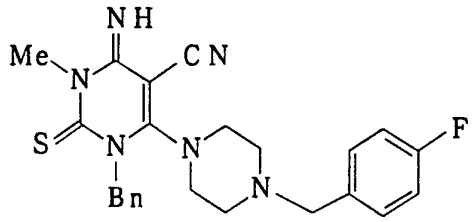
2.66mmol）を加え、１時間撹拌した。反応液にイソチオシアン酸フェニル（0.34ｇ、2.55mmol）を滴下し、氷冷下で２時間30分、室温で４時間30分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を数滴加え、５分間撹拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１／１）の留分より標題化合物を黄色オイルとして得た。収率10%。

^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 1.83(t, J=11Hz, 1H), 2.07-2.12(m, 1H), 2.58-2.66(m, 2H), 3.26-3.32(m, 3H), 3.32(s, 3H), 3.42(d, J=13Hz, 1H), 3.47(d, J=13Hz, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 3.84(d, J=11Hz, 1H), 7.07-7.19(m, 5H), 7.30-7.34(m, 4H)

IR(film) 3270, 2184cm^{-1}

実施例　78

１－ベンジル－５－シアノ－６－〔４－（ｐ－フルオロベンジル）－１－ピペラジニル〕－４－イミノ－３－メチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



２－ベンジルアミノ－２－〔４－（ｐ－フルオロベンジル）－１－ピペラジニル〕－1,1－エチレンジカルボニトリル(0.70ｇ、1.86mmol）をアセトン（５mL）に溶かし、イソチオシアン酸メチル（0.41ｇ、5.59mmol）と炭酸カリウム（0.25ｇ、1.86mmol）を加え、室温で２時間30分撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１／１）の留分より標題化合物を白色結晶として得た。収率44%。

m.p. 167-169℃（酢酸エチルから再結晶）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.59(bs, 4H), 3.39(bs, 4H), 3.54(s, 2H), 3.66(s, 3H), 5.86(s, 2H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.22-7.31(m, 5H), 7.39(d, J=7Hz, 2H), 7.60(bs, 1H)

IR(KBr) 2202, 1608, 1569, 1477, 1469, 1409, 1150, 799cm^{-1}

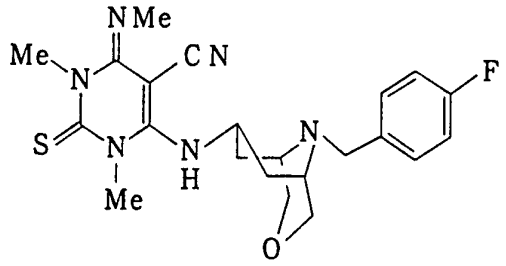
MS m／z 449 (M^++1)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 169-174℃。

実施例 79

5－シアノ－6－〔エンド－9－（p－フルオロベンジル）－9－アザ－3－オキサビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－1,3－ジメチル－4－メチルイミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－6－〔エンド－9－（p－フルオロベンジル）－9－アザ－3－オキサビシクロ〔3.3.1〕ノナ－7－イルアミノ〕－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（0.35g、0.82mmol）のDMF溶液（10mL）に炭酸カリウム(0.12g、0.87mmol）を加え室温で2時間撹拌した後ヨウ化メチル（0.12g、0.82mmol）を加え2時間30分撹拌した。反応液中の不溶物を濾別し、母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（1／1）の留分より標記化合物（0.10g）を黄色オイルとして得た。収率28%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.62(d, J=15Hz, 2H), 2.53-2.64(m, 2H), 2.76(bs, 2H), 3.36(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.79-3.82(m, 2H),

4.01(d, J=11Hz, 2H), 4.55(bs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 8.11(d, J=11Hz, 1H)

IR(film) 3238, 2910, 2188, 2060, 1709, 1639, 1215, 1107, 996, 843cm^{-1}

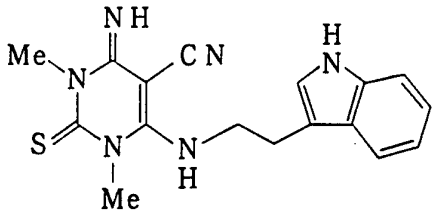
MS m／z 442 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 162-169℃。

実施例 80

5－シアノ－4－イミノ－6－〔2－(3－インドリル)エチルアミノ〕－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



トリプタミン（500mg、3.12mmol）のアセトニトリル(5mL)溶液に室温下5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（755mg、3.43mmol）を加え5時間撹拌した。析出した結晶を濾取し標題化合物（570mg）を得た。収率54%。

m.p. 218-219℃。

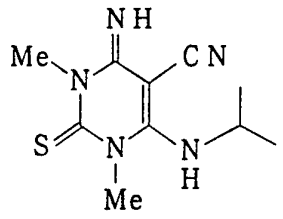
IR(film) 2200, 1620, 1595, 1555, 1670, 1622cm^{-1}

^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 2.99(t, J=7Hz, 1H), 3.19(d, J=5Hz, 1H), 3.37(s, 6H), 3.83(t, J=7Hz, 2H), 6.99(t, J=8Hz, 1H), 7.01(t, J=7Hz, 1H), 7.17(d, J=1Hz, 1H), 7.35(d, J=8Hz, 1H), 7.58(d, J=8Hz, 1H), 7.59-7.75(br, 2H), 10.74-10.95(br, 1H)

実施例 81

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－イソプロピルアミノ－

3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとイソプロピルアミンより、実施例80の方法に従って合成した。収率97%。

m.p. 114-115℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.19(d, J=6Hz, 6H), 3.71(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.26 (sept, J=6Hz, 1H), 5.71(bs, 2H)

IR(KBr)3320, 3226, 2964, 2198, 1640, 1574, 1493, 1410, 1316, 1102cm^{-1}

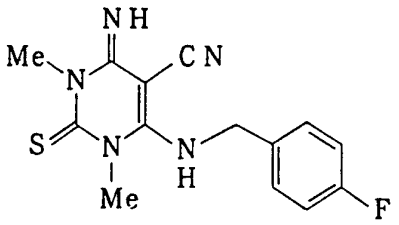
MS m／z 237 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 211-213℃。

実施例 82

5－シアノ－6－(p－フルオロベンジルアミノ）－4－イミノ－1,3－ジメチル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとp－フルオロベンジルアミンより、実施例80の方法に従って合成した。収率95%。

m.p. 202-204℃（アセトニトリルより再結晶）。

^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ 3.30(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.75(s, 2H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.75(bs, 1H)

IR(KBr) 3466, 3352, 2190, 1634, 1563, 1558, 1500, 1422, 1319, 1092, 811cm^{-1}

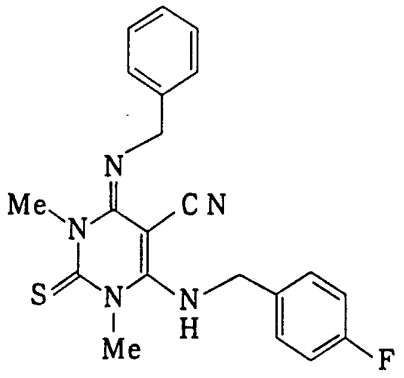
MS m／z 303 (M^+)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

m.p. 223-225℃。

実施例 83

6－(p－フルオロベンジル) アミノ－5－シアノ－1,3－ジメチル－4－ベンジルイミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



6－(p－フルオロベンジル) アミノ－5－シアノ－1,3－ジメチル－4－イミノ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンと臭化ベンジルより、実施例79の方法に従って合成した。収率10%。

m.p. 130-132℃ (ヘキサン－酢酸エチルで再結晶)。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 3.75(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.64(d, J=5Hz, 2H), 4.75(s, 2H), 7.00-7.14(m, 2H), 7.32-7.45(m, 7H)

IR(KBr) 3300, 2196, 1612, 1577, 1543, 1396, 1347, 1114, 725, 701cm^{-1}

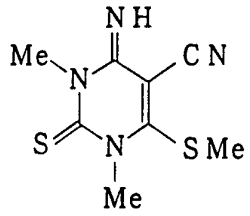
MS m／z 393 (M^+)

さらに常法に従い、塩酸塩を得た。

m.p. 193-197℃。

実施例 84

5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



マロノニトリル（11.4g、0.173mol）をDMF（150mL）に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム（7.27g、0.182mol)を加えた。30分撹拌した後、イソチオシアン酸メチル（25.2g、0.345mol）のDMF溶液(30mL）を滴下した。氷冷下で30分、室温で90分撹拌した後、ヨウ化メチル（24.5g、0.173mol）のDMF溶液(20mL）を滴下した。室温で90分撹拌した後反応液を氷水(600mL）中に注ぎ氷浴中で30分撹拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶し、標記化合物（29.8g）を得た。収率76%。

m.p. 121-122℃。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.73(s,3H), 3.89(s,3H), 4.04(s,3H), 7.64(bs,1H)

IR(KBr) 3300, 2218, 1607, 1353, 1074, 808cm^{-1}

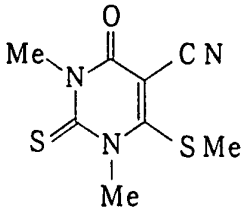
MS m／z 226 (M^+)

$C_8H_{10}N_4S_2$に対する計算値: C 42.46; H 4.45; N 24.75; S 28.34

実測値: C 42.45; H 4.41; N 24.68; S 28.33

実施例 85

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



シアノ酢酸エチルとイソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例84の方法に従って合成した。収率40%。

m.p. 99-100℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）。

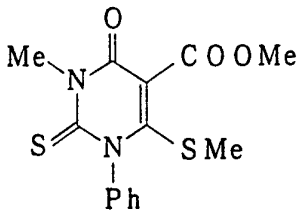
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.90(s,3H), 3.73(s,3H), 4.11(s,3H)

IR(KBr) 2222, 1648, 1541, 1393, 1344, 1120, 756cm^{-1}

MS m／z 227 (M^+)

実施例 86

5－メトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

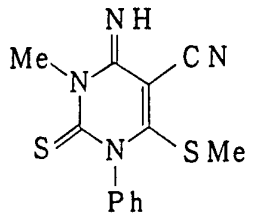


水素化ナトリウム（5.0g、0.125mol）のDMF(100mL) 懸濁液にジメチルマロネート（15g、0.114mol）のDMF(50mL) 溶液を氷冷下滴下し、20分間撹拌した。ついで、イソチオシアン酸フェニル(13.6mL、0.114mol)を加え15分間撹拌後、イソチオシアン酸メチル(7.8mL、0.114mol) を加え20分間撹拌した。反応液にヨウ化メチル(7.4mL、0.120mol) を加えた後、室温に昇温し、25分間攪拌した。反応液に精製水（150mL) を加え、酢酸エチル（150mL×3）で抽出した。合わせた有機層を精製水(100mL)、飽和食塩水(100mL) で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（1／4）の留分から淡黄色油状物の標題化合物10.2gを得た。収率25%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.29(s,3H), 3.75(s,3H), 3.93(s,3H), 7.22(d,J=6Hz,1H), 7.23(d,J=7Hz,1H), 7.42-7.60(m,3H)

実施例 87

5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



マロノニトリルとイソチオシアン酸フェニル、イソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例86の方法に従って合成した。収率64%。

m.p. 148-150℃（エタノールより再結晶）。

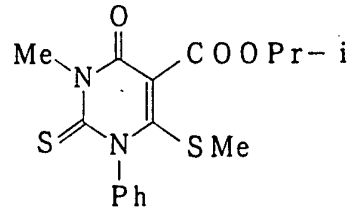
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.67(s,3H), 3.90(s,3H), 7.19-7.16(m,2H), 7.52-7.47(m,2H), 7.75(bs,1H)

IR(KBr) 2208, 1610, 1593, 1536, 1445, 1405, 1346, 1236, 1124, 807, 697cm^{-1}

MS m／z 288 (M^+)

実施例 88

3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－5－（2－プロポキシカルボニル）－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン



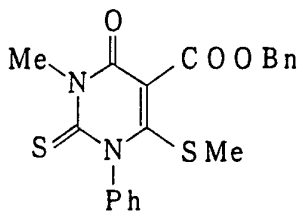
ジイソプロピルマロネートとイソチオシアン酸フェニル、イソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例86の方法に従って合成した。収率35%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.39(d,J=6Hz,6H), 2.30(s,3H), 3.75(s,3H), 5.21-5.32(m,1H), 7.24-7.60(m,2H), 7.45-7.59(m,3H)

IR(KBr) 1735, 1665, 1388cm^{-1}

実施例 89

5－ベンジルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

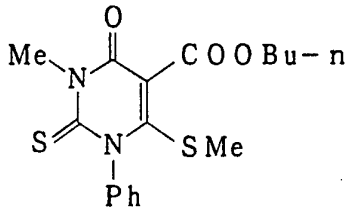


ジベンジルマロネートとイソチオシアン酸フェニル、イソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例86の方法に従って合成した。収率35%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.12(s,3H), 3.74(s,3H), 5.36(s,2H), 7.19-7.55(m,10H)

実施例 90

5－n－ブトキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

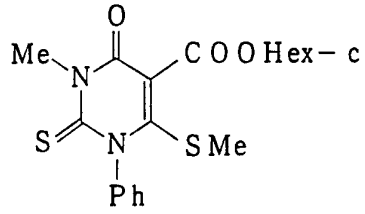


ジ－n－ブチルマロネートとイソチオシアン酸フェニル、イソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例86の方法に従って合成した。収率44%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.96(t,J=7Hz,3H), 1.37(m,2H), 1.38-1.79(m,2H), 2.12(s,3H), 3.75(s,3H), 4.32(t,J=7Hz,2H), 7.15-7.29(m,3H), 7.42-7.58(m,2H)

実施例 91

5－シクロヘキシルオキシカルボニル－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－2,3－ジヒドロ－4(1H)－ピリミジノン

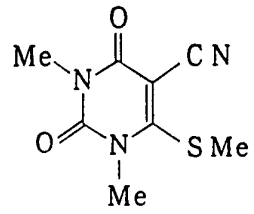


ジシクロヘキシルマロネートとイソチオシアン酸フェニル、イソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例86の方法に従って合成した。収率７％。

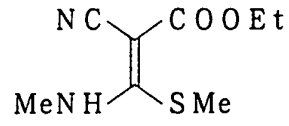
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.17-1.65(m,6H), 1.66-1.85(m,2H), 1.90-2.05(m,2H), 2.61(s,3H), 3.75(s,3H), 4.79-4.88(m,1H), 7.08-7.30(m,2H), 7.39-7.58(m,3H)

実施例 92

5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン



a) 2－シアノ－3－メチルアミノ－3－メチルチオアクリル酸エチル



水素化ナトリウム（3.90ｇ、97.2mmol）のDMF（100mL）懸濁液に氷冷下でシアノ酢酸エチル(4.7mL、44.2mmol）を加え、10分間撹拌した後イソチオシアン酸メチル(3.3mL、48.6mmol）を加え30分間撹拌した。さら

にヨウ化メチル（6.1mL、97.2mmol）を加え、1時間撹拌し、水(100mL)を加えクロロホルム(100mL×3）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（2／1）の留分より標記化合物（9.13g）を得た。収率98%。

m.p. 87-88℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.32(t, J=7Hz, 3H), 2.68(s, 3H), 3.20(d, J=5Hz, 3H), 4.21(q, J=7Hz, 2H), 10.00(bs, 1H)

IR(KBr) 2200, 1656, 1587, 1382, 1266, 1031, 775cm^{-1}

MS m／z 200 (M^+)

b) 5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン

2－シアノ－3－メチルアミノ－3－メチルチオアクリル酸エチル（1.30g、6.50mmol）のトルエン（10mL）溶液にトリエチルアミン（0.66g、6.50mmol）とイソシアン酸メチル（3.70g、65.0mmol）を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をヘキサン－酢酸エチルより再結晶し、標題化合物（0.91g）を白色結晶として得た。収率66%。

m.p. 118-120℃

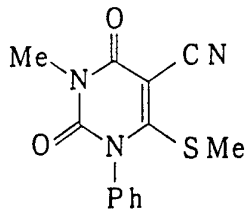
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.91(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.66(s, 3H)

IR(KBr) 2222, 1721, 1655, 1541, 1432, 1064, 764cm^{-1}

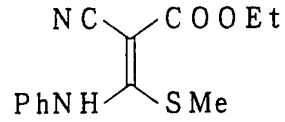
MS m／z 211 (M^+)

実施例 93

5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2,4(1H,3H)－ピリミジンジオン



a) 2－シアノ－3－メチルチオ－3－フェニルアミノアクリル酸エチル



シアノ酢酸エチルとイソチオシアン酸フェニルおよびヨウ化メチルより、実施例92aの方法に従って合成した。収率68%。

m.p. 70-71℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.35(t, J=7Hz, 3H), 2.23(s, 3H), 4.26(q, J=7Hz, 2H), 7.29-7.32(m, 3H), 7.38-7.43(m, 2H), 11.51(bs, 1H)

IR(KBr) 2204, 1656, 1561, 1377, 1265, 1027, 767cm^{-1}

MS m／z 263 (M^+)

b) 5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2,4－(1H,3H)－ピリミジンジオン

2－シアノ－3－メチルチオ－3－フェニルアミノアクリル酸エチルとイソシアン酸メチルより、実施例92bの方法に従って合成した。収率27%。

m.p. 217-219℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）

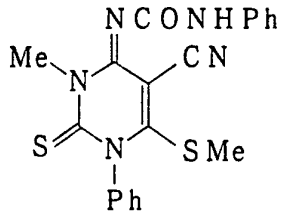
^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.76(s, 3H), 3.40(s, 3H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.56-7.53(m, 3H)

IR(KBr) 2226, 1735, 1658, 1552, 1438, 1387, 1340, 764, 731 cm^{-1}

MS m／z 273 (M^+)

実施例 94

1－（5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア



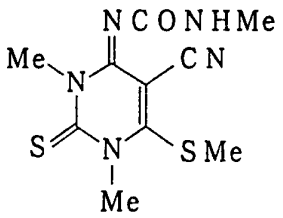
5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（5.0ｇ）のトルエン(50mL）懸濁液にイソシアン酸フェニル（2.8mL）とトリエチルアミン（0.2mL）を加え３時間加熱還流した。減圧下で溶媒を留去した後、ジエチルエーテル中で結晶化した。結晶を濾取した後、減圧下で乾燥し、標題化合物5.9ｇを得た。収率84%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.75(s,3H), 3.88(s,3H), 7.08-7.60(m,10H)

MS m／z 405 (M^+)

実施例 95

1－（5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア



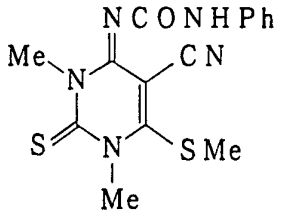
5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとイソシアン酸メチル（14mL）より、実施例94の方法に従って合成した。収率12%。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.81(s,3H), 2.93(d,J=5Hz,3H), 3.79(s,3H), 4.06(s,3H), 5.22-5.24(brm,1H)

MS m/z 283 (M^+)

実施例 96

1－（5－シアノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア



5－シアノ－4－イミノ－1,3－ジメチル－6－メチルチオ－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとイソシアン酸フェニルより、実施例94の方法に従って合成した。収率47%。

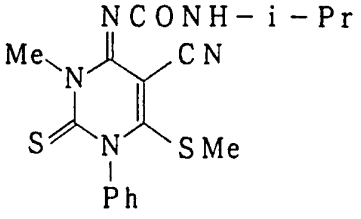
^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ2.70(s,3H), 3.76(s,3H), 3.99(s,3H), 6.99(t,J=7Hz,1H), 7.27(t,J=8Hz,1H), 7.57(d,J=8Hz,2H), 9.63(s,1H)

^{13}CNMR(DMSO-d_6)δ18.84, 38.73, 43.73, 91.93, 113.62, 118.96, 122.45, 128.45, 139.48, 145.53, 156.89, 161.85, 176.70

MS m/z 345 (M^+)

実施例 97

1－（5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－2－チオキソ－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－イソプロピルウレア



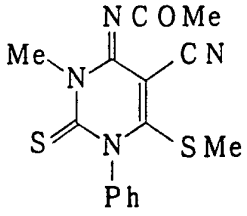
5－シアノ－4－イミノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオンとイソシアン酸イソプロピルより、実施例94の方法に従って合成した。収率19%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 1.14(d, J=6Hz, 6H), 2.72(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.17 (brd, J=7Hz, 1H), 7.14-7.17(m, 2H), 7.50-7.53(m, 3H)

MS m／z 373 (M^+)

実施例 98

4－アセチルイミノ－5－シアノ－3－メチル－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン



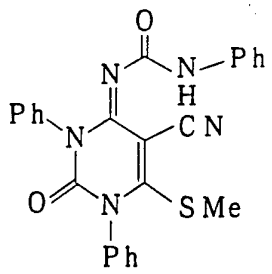
5－シアノ－3－メチル－4－イミノ－6－メチルチオ－1－フェニル－3,4－ジヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン（5.0g）のトルエン(50mL）懸濁液に無水酢酸（1.6mL）、ピリジン（1.4mL）およびジメチルアミノピリジン(0.2g）を加え、12時間加熱還流した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン－酢酸エチルの留分より標題化合物1.2gを得た。収率21%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.38(s, 3H), 2.71(s, 3H), 3.80(s, 3H), 7.13-7.16(m, 2H), 7.51-7.54(m, 3H)

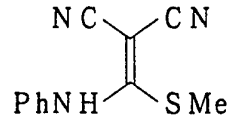
MS m／z 330 (M^+), 315

実施例 99

1－（5－シアノ－6－メチルチオ－2－オキソ－1,3－ジフェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン)－3－フェニルウレア



a) 2－フェニルアミノ－2－メチルチオ－1,1－エチレンカルボニトリル



マロノニトリルとイソチオシアン酸フェニルおよびヨウ化メチルより、実施例92aの方法に従って合成した。収率66%。

m.p. 170-176℃（エタノールより再結晶）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.29(s,3H), 7.26-7.29(m,2H), 7.31-7.36(m,1H), 7.41-7.46(m,2H), 7.86(bs,1H)

IR(KBr) 3292, 2208, 2198, 2184, 1597, 1526, 1494, 1451, 1265, 968, 761, 701cm^{-1}

MS m/z 215 (M^+)

b) 1－〔5－シアノ－6－メチルチオ－2－オキソ－1,3－ジフェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア

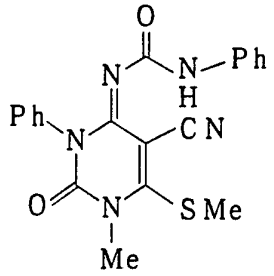
2－フェニルアミノ－2－メチルチオ－1,1－エチレンジカルボニトリル（0.56g、2.32mmol）をトルエン（20mL）に懸濁させ、イソシアン酸フェニル（0.31g、2.32mmol）とトリエチルアミン（0.05mL）を加え、15分間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（1／1）の留分より標題化合物（0.36g）を白色結晶として得た。収率34%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.76(s, 3H), 6.84(bs, 1H), 7.02-7.06(m, 1H), 7.26-7.53(m, 14H)

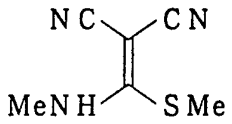
IR(KBr) 2216, 1733, 1625, 1526, 1402, 755, 691cm^{-1}

実施例 100

1－（5－シアノ－1－メチル－6－メチルチオ－2－オキソ－3－フェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン）－3－フェニルウレア



a) 2－メチルアミノ－2－メチルチオ－1,1－エチレンカルボニトリル



マロノニトリルとイソチオシアン酸メチルおよびヨウ化メチルより、実施例92aの方法に従って合成した。収率43%。

m.p. 118-121℃（ヘキサン－酢酸エチルより再結晶）

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.68(s, 3H), 3.22(d, J=5Hz, 3H), 6.28(bs, 1H)

IR(KBr) 3318, 2208, 2186, 1548, 1403, 1285cm^{-1}

MS m／z 153 (M^+)

b) 1－〔5－シアノ－1－メチル－6－メチルチオ－2－オキソ－3－フェニル－1,2,3,4－テトラヒドロピリミジン－4－イリデン〕－3－フェニルウレア

2－メチルアミノ－2－メチルチオ－1,1－エチレンジカルボニトリ

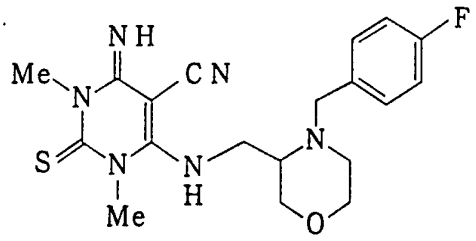
ルとイソシアン酸メチルより、実施例99bの方法に従って合成した。収率32%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.76(s,3H), 3.34(s,3H), 6.93(t,J=7Hz,1H), 7.18-7.22(m,2H), 7.27-7.29(m,2H), 7.36-7.48(m,5H), 9.23(bs,1H)

IR(KBr)3400, 2360, 2222, 1722, 1666, 1586, 1508, 1418, 1315, 1070cm^{-1}

実施例 101

5-シアノ-6-〔4-(p-フルオロベンジル)-3-モルホリニルメチルアミノ〕-4-イミノ-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン



5-シアノ-1,3-ジメチル-4-イミノ-6-メチルチオ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオンと3-アミノメチル-4-(p-フルオロベンジル)モルホリンより、実施例1の方法に従って合成した。収率79%。

^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 2.25-2.90(m,3H), 3.30-4.10(m,14H), 5.15-5.25(br,1H), 6.25-6.32(br,1H), 6.87-7.36(m,4H)

さらに常法に従い塩酸塩の結晶を得た。

実施例 102

本発明化合物の消化管でのアセチルコリン遊離促進作用は、以下の方法で調べた。すなわち、モルモットより摘出した回腸より、縦走筋(神経叢を含む)標本を作製し、マグヌス管に懸垂した。この標本を栄養液で灌流し、さらに標本を白金電極を介した電流により刺激した。この刺激により標本の神経叢よりアセチルコリンの遊離が起こり、縦走筋は収

縮を示し、この収縮を等尺性に記録した。従って、アセチルコリンの遊離を促進する薬物は電気刺激のみによる収縮を増強することになる。化合物の評価は化合物による電気刺激収縮に対する増加率で表した。

実施例番号	収縮増加率(%) 10^{-7}M	10^{-5}M
1	15.6	ベースライン上昇
3	2.1	
6	17.0	ベースライン上昇
7	20.4	
8	8.1	
9	6.9	
10	2.5	
11	0.2	2.9
13	6.3	
15	11.3	
16	5.7	
17	6.4	11.5
18	7.6	
19	9.6	
20	5.1	
21	8.0	
22	19.0	ベースライン上昇
23	16.3	92.0
24	14.7	23.2
25	8.3	
26	26.9	48.6
27	5.1	
28	12.8	48.4
29	7.4	
30	5.9	50.7

実施例番号	収縮増加率(%) 10^{-7}M	10^{-5}M
31	11.2	
32	2.3	12.4
33	38.4	
34	27.7	70.9
35	10.2	80.1
36	30.3	35.0
37	6.2	30.4
38	13.2	115.3
39	2.6	59.6(ベースライン上昇)
40	1.1	38.7
41	4.7	
42	1.5	54.0(ベースライン上昇)
43	5.0	17.2(ベースライン上昇)
44	8.1	
45	3.8	
46	3.4	
47	12.5	79.6
48	5.0	77.8
49	3.0	
51	1.1	
52	4.1	26.8
53	0.9	18.5
54		6.6
55		86.9
56	13.9	12.5
57	14.0	ベースライン上昇
58		12.6
59	9.7	79.5
60		46.2

実施例番号	収縮増加率(%) 10^{-7}M	10^{-5}M
61	2.3	73.8
62	3.3	71.6
63	4.7	40.1
64	19.0	130.1
65	2.6	13.3
67	2.6	
70	5.9	
71	5.9	7.9
72	6.8	
73	6.0	
74	4.8	
77	4.3	
79	3.4	8.4
80	18.5	
81	0.9	
82	13.3	77.4
83	4.6	8.6
84	4.4	
85	5.3	7.8

最後に、本発明の化合物を有効成分とする医薬製剤の具体例を実施例として以下に示す。

実施例 103

（製剤例その１）

錠剤（１錠）

実施例33の化合物	1mg
乳糖	70mg
結晶セルロース	20mg

トウモロコシ澱粉	8mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	100mg

各成分を均一に混合し、直打用粉末とする。これをロータリー式打錠機で直径６㎜、重量100mgの錠剤に成型する。

（製剤例その２）

顆粒剤（１分包）

Ａ：実施例34の化合物	1mg
乳糖	99mg
トウモロコシ澱粉	50mg
結晶セルロース	50mg
Ｂ：ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
エタノール	9mg

Ａの成分を均一に混合した後、Ｂの溶液を加えて練合し、押出造粒法で整粒し、次いで50℃の乾燥機で乾燥する。乾燥上がり顆粒を粒度297μm～1460μmにふるい分けたものを顆粒剤とする。１分包量を200mgとする。

（製剤例その３）

シロップ剤

実施例１の化合物	0.100ｇ
白糖	30.000ｇ
Ｄ－ソルビトール70Ｗ／Ｖ％	25.900ｇ
パラオキシ安息香酸エチル	0.030ｇ
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015ｇ
香味料	0.200ｇ
グリセリン	0.150ｇ
96％エタノール	0.500ｇ

蒸留水　　全量を100mlとする量

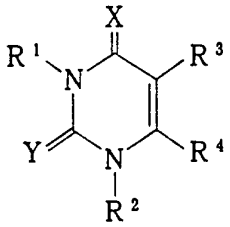
白糖、D－ソルビトール、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよび実施例１の化合物を温水60ｇに溶解する。冷却後グリセリンおよびエタノールに溶解した香味料の溶液を加える。つぎにこの混合物に水を加えて100mlにする。

産業上の利用可能性

本発明により提供されるピリミジン誘導体(Ｉ)またはその薬理学的に許容しうる塩は、慢性胃炎、糖尿病、胃切除後症候群、消化性潰瘍に伴う消化器症状、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、偽性腸閉塞を含む消化器疾患の治療に用いて消化管運動促進薬として有用である。

請　求　の　範　囲

1．一般式(Ⅰ)



(Ⅰ)

〔式中、

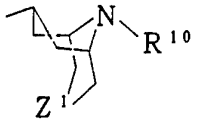
Xは、OまたはNR^{5}であり、Yは、O、SまたはNR^{5}であって、ここで、R^{5}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、アリール基、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールアミノカルボニル基、アリールC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

R^{1}およびR^{2}は、同一または異なり、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、アリール基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはアリールC_1-C_4アルキル基であり、

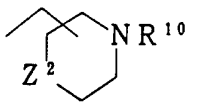
R^{3}は、CN、またはCOOR^{6}であって、ここでR^{6}は、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、アリール基、またはアリールC_1-C_4アルキル基であり、

R^{4}は、-SR^{7}または-NR^{8}R^{9}であって、ここで、R^{7}はC_1-C_6アルキル基であり、

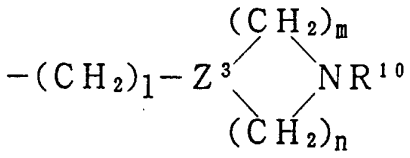
R^{8}は、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_4アルキル基、ヘテロアリールC_1-C_4アルキル基、アリールオキシC_2-C_6アルキル基（上記の基のアリール基、ヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよい）、または、下記の一般式(II)～(IX)



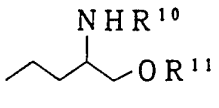
(II)



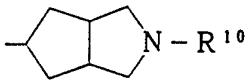
(III)



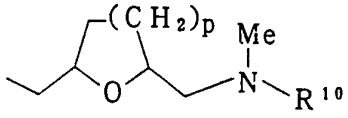
(IV)



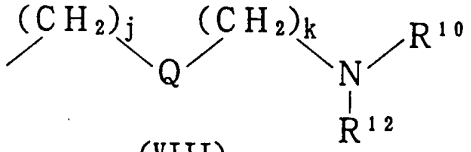
(V)



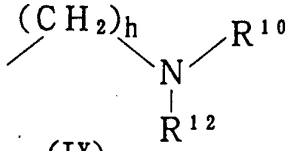
(VI)



(VII)



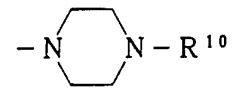
(VIII)



(IX)

(式中、R^{10}は、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキル基、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、アリールオキシC_2-C_6アルキル基、ピロリジニルカルボニルC_1-C_4アルキル基で、上記の基のアリール基部分はハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはアミノ基で置換されていてもよく、R^{11}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_4アルキル基、またはアリール基であり、Z^1およびZ^2は、O、S、N（C_1-C_6アルキル）、またはCH_2であり、Z^3は、N、またはCHであり、lは0～2であり、mが0のときnは4、mが1のときnは1または3、mが2のときnは2であり、pは1～2であり、jは0～3であり、kは0～3であり、jとkの和は1～6であり、hは1～6であり、Qは、O、NR^{13}、$CHOR^{14}$、またはOCH_2CH_2Oであり、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって水素原子、C_1-C_6アルキル基、またはC_1-C_4アルコキシC_2-C_4アルキル基であり、R^{14}は水素原子、またはC_1-C_6アルキル基である）の基であり、

R^9は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、またはC_1-C_6アルコキシC_2-C_6アルキル基であるか、またはR^8とR^9とを一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に下記の一般式(X)



(X)

のN－置換ピペラジン環(ここで式中、R^{10}は、上記した通りの基を表す）を表すものとする〕

で表されるピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

2．上記した一般式(Ⅰ)

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であり、ここで、R^5は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

YはO、またはSであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6は、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8は、C_1-C_6アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基、ナフチルC_1-C_4アルキル基、ピリジルC_1-C_4アルキル基、フェノキシC_2-C_6アルキル基、1H－インドール－3－イルC_1-C_4アルキル基（上記の基のフ

ェニル基、フェノキシ基、ナフチル基、および1H－インドール－３－イル基部分は、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよい）または、一般式(II)～(IX)（式中R^{10}は、C_1－C_6アルキル基、フェニルC_1－C_4アルキル基、ナフチルC_1－C_4アルキル基、ピリジルC_1－C_4アルキル基、フェノキシC_2－C_6アルキル基、ピロリジニルカルボニルC_1－C_4アルキル基であり、上記の基のフェニル基、フェノキシ基およびナフチル基部分はハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよく、R^{11}は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、フェニルC_1－C_4アルキル基、フェニル基、またはナフチル基であり、Z^1は、O、S、N(C_1－C_6アルキル）、またはCH_2であり、Z^2は、O、N(C_1－C_6アルキル)、またはCH_2であり、Z^3は、N、またはCHであり、lは0～2であり、mが0のときnは4、mが1のときnは1または3、mが2のときnは2であり、pは1～2であり、jは0～3であり、kは0～3であり、jとkの和は1～6であり、hは1～6であり、QはO、NR^{13}、$CHOR^{14}$、またはOCH_2CH_2Oであり、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基、またはC_1－C_4アルコキシC_2－C_4アルキル基であり、R^{14}は水素原子、C_1－C_6アルキル基である）で表される基であり、

R^9は、水素原子、C_1－C_6アルキル基またはC_1－C_6アルコキシC_2－C_6アルキル基である〕

で表される請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

３．上記した一般式（Ｉ）

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であって、ここで、R^5は水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、O、またはSであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここで、R^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8とR^9とは、一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に上記した一般式(X)

のN－置換ピペラジン環(ここで式中、R^{10}は上記の請求項２に記載した基を表す)〕

で表される請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

４．上記した一般式(Ｉ)

〔式中Xは、O、またはNR^5であって、ここでR^5は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、アリールC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、O、またはSであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、

C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、R^4は$-SR^7$であり、ここでR^7はC_1-C_6アルキル基である〕で表される、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

５．請求項１に記載の一般式(Ｉ)で表される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とし、必要によって製剤上許容される医薬品添加物を配合してなる消化管運動促進薬。

６．慢性胃炎、糖尿病、胃切除後症候群、消化性潰瘍に伴う消化器症状、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、および偽性腸閉塞を含む消化器疾患の治療に用いる請求項１に記載の消化管運動促進薬。

補正書の請求の範囲

［１９９５年１０月１９日（１９．１０．９５）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲２，３および４は補正された；新しい請求の範囲５および６が加えられた；出願当初の請求の範囲５および６は請求の範囲７および８に番号が付け替えられた；他の請求の範囲は変更無し。（６頁）］

R^9は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、またはC_1-C_6アルコキシC_2-C_6アルキル基であるか、またはR^8とR^9とを一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に下記の一般式(X)

(X)

のN－置換ピペラジン環(ここで式中、R^{10}は、上記した通りの基を表す）を表すものとする〕

で表されるピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

2．（補正後）上記した一般式(I)

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であり、ここで、R^5は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、Sであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6は、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8は、C_1-C_6アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基、ナフチルC_1-C_4アルキル基、ピリジルC_1-C_4アルキル基、フェノキシC_2-C_6アルキル基、1H－インドール－３－イルC_1-C_4アルキル基（上記の基のフ

ェニル基、フェノキシ基、ナフチル基、および1H－インドール－３－イル基部分は、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよい）または、一般式(II)～(IX)（式中R^{10}は、C_1－C_6アルキル基、フェニルC_1－C_4アルキル基、ナフチルC_1－C_4アルキル基、ピリジルC_1－C_4アルキル基、フェノキシC_2－C_6アルキル基、ピロリジニルカルボニルC_1－C_4アルキル基であり、上記の基のフェニル基、フェノキシ基およびナフチル基部分はハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノ－トリ置換されていてもよく、R^{11}は、水素原子、C_1－C_6アルキル基、フェニルC_1－C_4アルキル基、フェニル基、またはナフチル基であり、Z^1は、O、S、N(C_1－C_6アルキル）、またはCH_2であり、Z^2は、O、N(C_1－C_6アルキル)、またはCH_2であり、Z^3は、N、またはCHであり、１は０～２であり、ｍが０のときｎは４、ｍが１のときｎは１または３、ｍが２のときｎは２であり、ｐは１～２であり、ｊは０～３であり、ｋは０～３であり、ｊとｋの和は１～６であり、ｈは１～６であり、QはO、NR^{13}、$CHOR^{14}$、またはOCH_2CH_2Oであり、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基、またはC_1－C_4アルコキシC_2－C_4アルキル基であり、R^{14}は水素原子、C_1－C_6アルキル基である）で表される基であり、

R^9は、水素原子、C_1－C_6アルキル基またはC_1－C_6アルコキシC_2－C_6アルキル基である〕

で表される請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

３．（補正後）上記した一般式（Ｉ）

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であって、ここで、R^5は水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、Sであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここで、R^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8とR^9とは、一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に上記した一般式(X)のN－置換ピペラジン環(ここで式中、R^{10}は上記の請求項２に記載した基を表す)〕

で表される請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

４．（補正後）上記した一般式(Ｉ)

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であって、ここでR^5は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、アリールC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、Sであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、

C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は$-SR^7$であり、ここでR^7はC_1-C_6アルキル基である〕

で表される、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

5．（追加）上記した一般式(I)

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であり、ここでR^5は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、Oであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロアルキルC_1-C_4アルキル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8は、一般式(II)～(IX)(式中R^{10}は、C_1-C_6アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基、ナフチルC_1-C_4アルキル基、ピリジルC_1-C_4アルキル基、フェノキシC_2-C_6アルキル基、ピロリジニルカルボニルC_1-C_4アルキル基であり、上記の基のフェニル基、フェノキシ基およびナ

フチル基部分はハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、またはフェニル基でモノートリ置換されていてもよく、R^{11}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基、フェニル基、またはナフチル基であり、Z^1はO、S、N(C_1-C_6アルキル）、またはCH_2であり、Z^2はO、N(C_1-C_6アルキル）、またはCH_2であり、Z^3はN、またはCHであり、lは0～2であり、mが0のときnは4、mが1のときnは1または3、mが2のときnは2であり、pは1～2であり、jは0～3であり、kは0～3であり、jとkの和は1～6であり、hは1～6であり、QはO、NR^{13}、$CHOR^{14}$、またはOCH_2CH_2Oであり、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって水素原子、C_1-C_6アルキル基、またはC_1-C_4アルコキシC_2-C_4アルキル基であり、R^{14}は水素原子、C_1-C_6アルキル基である）で表される基であり、

R^9は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、またはC_1-C_6アルコキシC_2-C_6アルキル基である〕

で表される請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

6．（追加）上記した一般式（I）

〔式中、

Xは、O、またはNR^5であって、ここでR^5は水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、フェニル基、フェニルC_1-C_6アルキル基、フェニルアミノカルボニル基、フェニルC_1-C_4アルキルアミノカルボニル基、またはC_1-C_6アルキルアミノカルボニル基であり、

Yは、Oであり、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、C_3-C_6シクロア

ルキルC_1-C_4アルキル基、フェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^3は、CN、または$COOR^6$であって、ここでR^6はC_1-C_6アルキル基、C_3-C_6シクロアルキル基、フェニル基、またはフェニルC_1-C_4アルキル基であり、

R^4は、$-NR^8R^9$であり、

R^8とR^9とは、一緒にしてこれらが結合している窒素原子と共に上記した一般式(X)のN－置換ピペラジン環(ここで式中、R^{10}は上記の請求項2に記載した基を表す)〕

で表される請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

7．（項番変更）請求項1に記載の一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とし、必要によって製剤上許容される医薬品添加物を配合してなる消化管運動促進薬。

8．（項番変更）慢性胃炎、糖尿病、胃切除後症候群、消化性潰瘍に伴う消化器症状、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、および偽性腸閉塞を含む消化器疾患の治療に用いる請求項1に記載の消化管運動促進薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/00937

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl[6] C07D239/46, C07D239/47, C07D239/48, C07D239/54, C07D239/56, C07D239/58, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/505
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[6] C07D239/46, C07D239/47, C07D239/48, C07D239/54, C07D239/56, C07D239/58, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/505

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.
X	MARTIN, D. (Ketene-S, N-acetals as Synthons for Heterocycles Hew Synthesis of Pyrimidinones) Journal für praktische Chemie, (1987), Band 329 Heft 5, p.753-766, Compound 17	1
X	DD, 229403, A (Akademie der Wissenschaften der DDR), 06. 11. 85, Erfindungsanspruch, Table 1	1, 2
X	DD, 224032, A (Akademie der Wissenschaften der DDR), 26. 06. 85, Erfindungsanspruch, Table 1	1, 4
X	Hirota, K. et al. (Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. Part 50, Photochemical Reaction of 5-Substituted, 6-Azido-1, 3-dimethyluracils with Nucleophiles, Ring Transformation of Pyrimidine to 1, 3, 5-Triazepine and Hydantoin Ring Systems) J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, (1984), Vol. 8, p.1719-1723, compound 12	1, 2

[X] 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	Date of mailing of the international search report
July 28, 1995 (28. 07. 95)	August 22, 1995 (22. 08. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/00937

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Н. Д. ВоЭнарчўп, et al. "ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЕТЕНАМИНАЛЕЙ С ИЗОПИАНАТАМИ" Zh. Org. Khim., (1976), Vol. 12, No. 10, p.2253-2256	1, 2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/00937

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl.[6] C07D239/46, C07D239/47, C07D239/48, C07D239/54, C07D239/56, C07D239/58, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/505

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.[6] C07D239/46, C07D239/47, C07D239/48, C07D239/54, C07D239/56, C07D239/58, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/505

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

国際調査で使用した電子データベース（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
X	MARTIN, D.「Ketene-S, N-acetals as Synthons for Heterocycles Hew Synthesis of Pyrimidinones」Journal für praktische Chemie, (1987), Band 329, Heft 5, p. 753-766, 化合物17	1
X	DD, 229403, A (Akademie der Wissenschaften der DDR), 06. 11. 85, Erfindungsanspruch, Tabelle 1	1, 2
X	DD, 224032, A (Akademie der Wissenschaften	1, 4

☑ 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
28. 07. 95

国際調査報告の発送日
22.08.95

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）
内藤伸一 印
4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

C（続き）．　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
	der DDR), 26. 06. 85, Erfindungsanspruch, Tab. 1	
X	Hirota, K. 他 「Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. Part 50, Photochemical Reaction of 5—Substituted 6—Azido-1, 3-dimethyluracils with Nucleophiles. Ring Transformation of Pyrimidine to 1, 3, 5—Triazepine and Hydantoin Ring Systems」 J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, (1984), Vol. 8, p. 1719—1723, 化合物12	1, 2
X	Н. Д. Воджарчук, 他 「ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЕТЕНАМИНАЛЕЙ С ИЗОЦИАНАТАМИ」, Zh. Org. Khim., (1976), Vol. 12, No. 10, p. 2253—2256	1, 2