

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3565559号  
(P3565559)

(45) 発行日 平成16年9月15日(2004.9.15)

(24) 登録日 平成16年6月18日(2004.6.18)

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

F I

**C07D 487/04**  
// **A61K 31/40**  
**A61K 31/44**  
**A61K 31/445**  
**A61K 31/495**

C O 7 D 487/04 1 3 7  
A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/44  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 K 31/495

請求項の数 3 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-525565  
(86) (22) 出願日 平成7年3月31日(1995.3.31)  
(86) 国際出願番号 PCT/JP1995/000626  
(87) 国際公開番号 W01995/026964  
(87) 国際公開日 平成7年10月12日(1995.10.12)  
審査請求日 平成13年12月27日(2001.12.27)  
(31) 優先権主張番号 特願平6-65236  
(32) 優先日 平成6年4月1日(1994.4.1)  
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者  
協和醗酵工業株式会社  
東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
(72) 発明者 網城 宣善  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188  
(72) 発明者 長村 聡仁  
山口県防府市協和町2-3-105  
(72) 発明者 斉藤 博満  
神奈川県川崎市多摩区西生田4-16-19  
(72) 発明者 小林 英二  
東京都世田谷区粕谷3-18-15  
(72) 発明者 岡元 晶彦  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

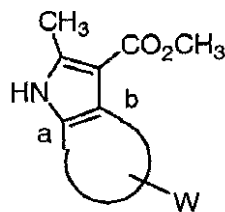
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DC-89誘導体

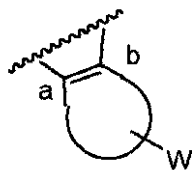
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

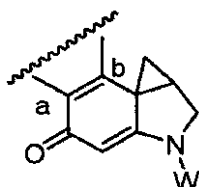
式



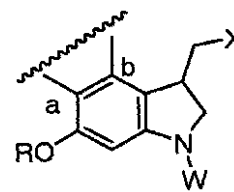
{式中、



は

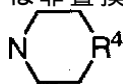


または

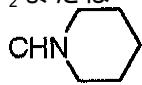


を表す。ここで、XはClまたはBrを表し、Rは水素原子またはCOR<sup>1</sup>〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子

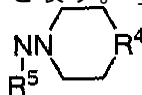
、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基、 $NR^2R^3$ （式中、 $R^2, R^3$ は同一もしくは異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、アミノまたはモノもしくはジ低級アルキルアミノを表す。）、



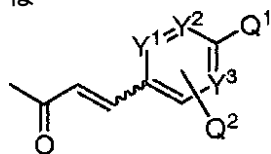
[ 式中、 $R^4$ は酸素原子、 $N-R^5$ （式中、 $R^5$ は水素原子または低級アルキルを表す。）、 $CH_2$ または



を表す。 ]、

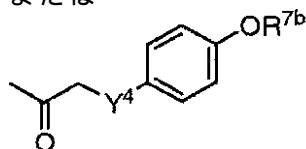


（式中、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同義である。）または、 $OR^6$ （式中、 $R^6$ は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す。）を表す。 ] を表し、 $W$ は



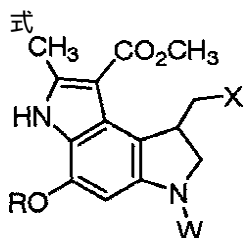
[ 式中、 $Y^1, Y^2$ 及び $Y^3$ は同一または異なって、 $CH$ または $N$ を表し、 $Q^1$ 及び $Q^2$ は同一または異なって水素原子、 $OR^7$ （式中、 $R^7$ は、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す。）、 $NR^{2a}R^{3a}$ （式中、 $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は前記 $R^2$ 及び $R^3$ と同義である。）、 $NHCO_2R^{6a}$ （式中、 $R^{6a}$ は前記 $R^6$ と同義である。）または $O(CH_2)_nR^8$ 〔式中、 $n$ は1から4の整数を表し、 $R^8$ は $CO_2R^{7a}$ （式中、 $R^{7a}$ は前記 $R^7$ と同義である。）、 $N_3$ または $NR^{2b}R^{3b}$ （式中、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は前記 $R^2$ 及び $R^3$ と同義である。）を表す。 ] を表す。但し、 $Q^1$ が $OCH_3$ で、 $Y^1, Y^2$ 及び $Y^3$ が同時に $CH$ であるとき、 $Q^2$ は水素原子以外の基を表す。 ]

または

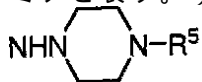


（式中、 $Y^4$ は酸素原子、硫黄原子または $NH$ を表し、 $R^{7b}$ は前記 $R^7$ と同義である。）を表す。 } で表されるDC-89誘導体またはその薬理上許容される塩。

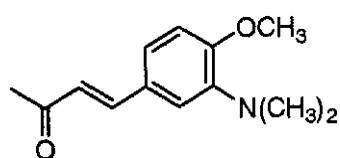
【請求項2】



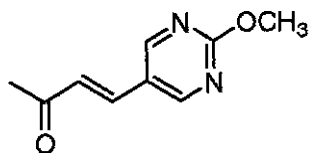
{ 式中、 $X$ は $Cl$ または $Br$ を表し、 $R$ は $COR^1$ 〔式中、 $R^1$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、 $NR^2R^3$ （式中、 $R^2, R^3$ は同一もしくは異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、アミノを表す。）または



（式中、 $R^5$ は低級アルキルを表す。）を表す。 ] を表し、 $W$ は



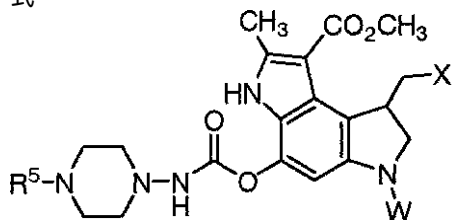
または



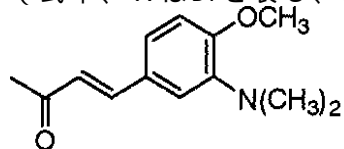
を表す。} で表される DC - 89誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 3】

式



(式中、XはBrを表し、R<sup>5</sup>は低級アルキルを表し、Wは



を表す。) で表される DC - 89誘導体またはその薬理上許容される塩。

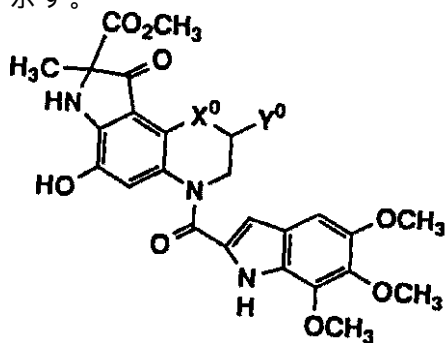
【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はDC - 89誘導体に関する。本化合物は、優れた抗腫瘍活性を示し、抗腫瘍剤として有用である。

背景技術

DC - 89誘導体としては、下記構造式で表される DC - 89A1、DC - 89A2、DC - 89B1及びDC - 89B2が知られており、各種細菌に抗菌活性を示すほか、メラノーマ B - 16等に抗腫瘍活性を示す。



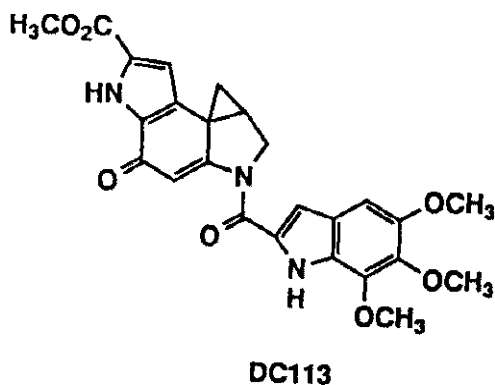
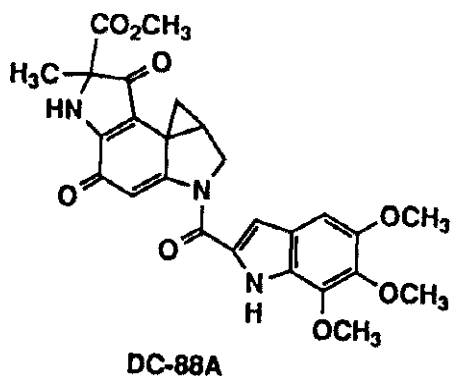
DC - 89A1: X<sup>0</sup> = - CH<sub>2</sub> - , Y<sup>0</sup> = Cl

DC - 89A2: X<sup>0</sup> = 単結合, Y<sup>0</sup> = CH<sub>2</sub>Cl

DC - 89B1: X<sup>0</sup> = - CH<sub>2</sub> - , Y<sup>0</sup> = Br

DC - 89B2: X<sup>0</sup> = 単結合, Y<sup>0</sup> = CH<sub>2</sub>Br

DC - 89A1はW087/06265に、DC - 89A2、DC - 89B1及びDC - 89B2は特開平 2 - 119787にそれぞれ開示されている。またDC - 89A2及びDC - 89A1と同一化合物であるSF2582A及びSF2582Bが特開平 1 - 139590に開示されている。本発明の化合物に関連して、下記構造式を有するDC - 88AがW087/06265に、DC113が特開平 2 - 177890にそれぞれ開示されており、各種細菌に抗菌活性を示すほか、メラノーマ B - 16等に抗腫瘍活性を示す。

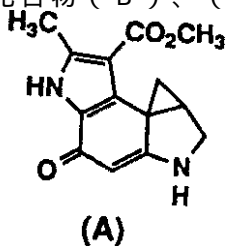


10

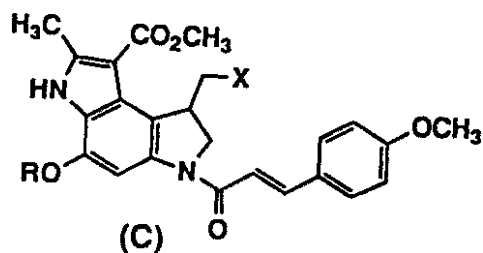
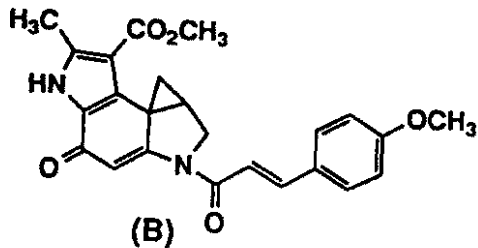
また、DC - 88A誘導体及びDC - 89誘導体の特開平 2 - 288879、特開平 3 - 7287、特開平 3 - 128379、特開平 4 - 226988、特開平 4 - 356485、特開平 5 - 51384及び特開平 5 - 17885 8に開示されている。

SF2582Cの誘導体の特開平 1 - 278881に、また、CC - 1065およびその誘導体の特開昭 54 - 6 4695、特開昭 60 - 193989、WO 88/04659、EP - 359454及び特開平 3 - 14581にそれぞれ開示 されている。また、関連する誘導体の特開平 6 - 116269に開示されている。

特開平 5 - 178858には、下記に示す化合物 ( A )、( B ) 及び ( C ) が開示されているが、化合物 ( B )、( C ) は注射剤として用いるための水溶性が充分ではない。



20

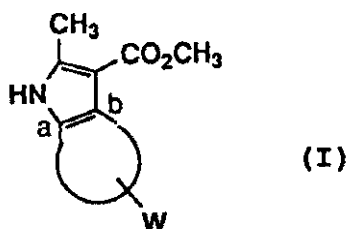


30

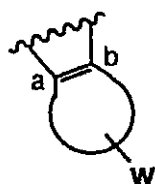
本発明の目的は、優れた抗腫瘍活性を有し、且つ優れた水溶性を有するDC - 89誘導体を提供することにある。

#### 発明の開示

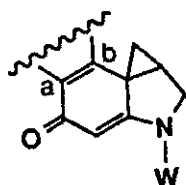
本発明は式 ( I )



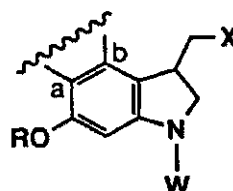
{式中、



は



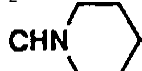
または



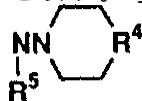
を表す。ここで、XはClまたはBrを表し、Rは水素原子またはCOR<sup>1</sup>〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>は同一もしくは異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル、アミノまたはモノもしくはジ低級アルキルアミノを表す。）、



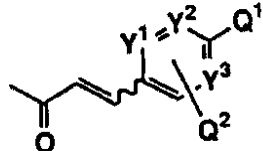
〔式中、R<sup>4</sup>は酸素原子、N - R<sup>5</sup>（式中、R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキルを表す。）、CH<sub>2</sub>または



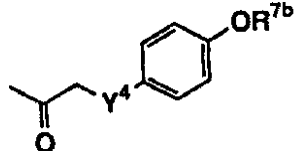
を表す。〕、



（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同義である。）またはOR<sup>6</sup>（式中、R<sup>6</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す。）を表す。〕を表し、Wは



〔式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及びY<sup>3</sup>は同一または異なって、CHまたはNを表し、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、OR<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す。）、NR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>（式中、R<sup>2a</sup>及びR<sup>3a</sup>は前記R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>と同義である。）、NHCO<sub>2</sub>R<sup>6a</sup>（式中、R<sup>6a</sup>は前記R<sup>6</sup>と同義である。）またはO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>〔式中、nは1から4の整数を表し、R<sup>8</sup>はCO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>（式中、R<sup>7a</sup>は前記R<sup>7</sup>と同義である。）、N<sub>3</sub>またはNR<sup>2b</sup>R<sup>3b</sup>（式中、R<sup>2b</sup>及びR<sup>3b</sup>は前記R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>と同義である）を表す。〕を表す。但し、Q<sup>1</sup>がOCH<sub>3</sub>で、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及びY<sup>3</sup>が同時にCHであるとき、Q<sup>2</sup>は水素原子以外の基を表す。〕または



10

30

40

50

(式中、 $Y^4$ は酸素原子、硫黄原子またはNHを表し、 $R^{7b}$ は前記 $R^7$ と同義である。)を表す。  
}で表されるDC-89誘導体またはその薬理上許容される塩を提供する。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。同様に式(I)~(IV)で表される化合物を化合物(I)~(IV)と称する。なお化合物(I)a、(I)b等は化合物(I)に包含されることを意味する。

上記一般式(I)の定義中、低級アルキルおよびモノもしくはジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、炭素数1~8の直鎖または分岐状アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル等を包含する。アリーールとしては、フェニル、ナフチル等を包含する。複素環基としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン等を包含する。置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数1~3の低級アルコキシ、カルボキシで置換されていてもよい低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルまたは環状アミノで置換されていてもよい環状アミノ、ハロゲン、フェニル等を包含する。ここで、環状アミノとしてはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ等を包含し、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルの定義と同じであり、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。置換アリーール及び置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1~3の置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ハロゲン等を包含する。ここで、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルの定義と同じであり、置換低級アルキルの置換基およびハロゲンは前記と同義である。

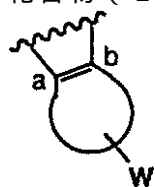
化合物(I)の薬理学上許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸付加塩、および酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸付加塩等が包含される。

次に化合物(I)の製造法について説明する。

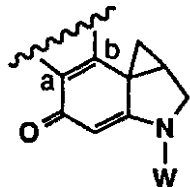
なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の反応条件下、変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより、容易に実施することができる。

#### 方法1

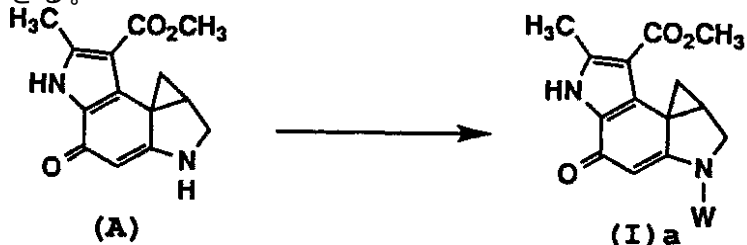
化合物(I)のうち



が



である化合物(I)aは、特開平5-178858に記載の化合物(A)に塩基の存在下、不活性溶媒中、相当するカルボン酸の反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。



10

20

30

40

50

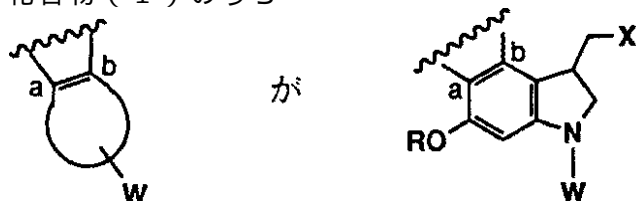
(式中、Wは前記と同義である。)

塩基としては水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、*t*-ブトキシカリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が包含され、通常化合物(A)に対して1~3当量用いられる。不活性溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド等が、単独あるいは混合して用いられる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド類、*p*-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、*N*-オキシコハク酸イミドエステル等の活性エステルを包含する。反応性誘導体は通常化合物(A)に対して1~3当量用いられ、反応は-80 から30 で行われ、30分から1日間で終了する。

10

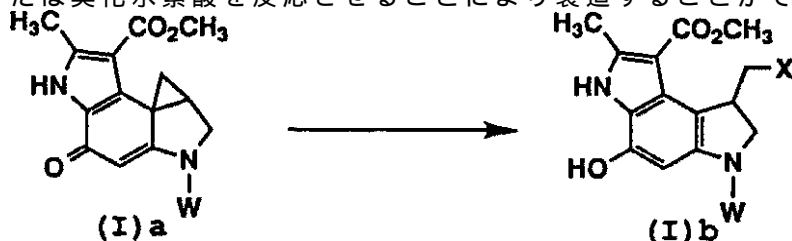
#### 方法2

化合物(I)のうち



であり、Rが水素原子である化合物(I)bは、化合物(I)aに不活性溶媒中、塩酸または臭化水素酸を反応させることにより製造することができる。

20



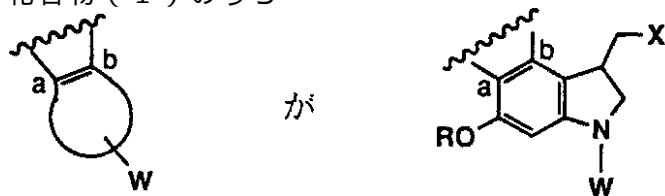
(式中、W及びXは前記と同義である。)

塩酸または臭化水素酸は通常化合物(I)aに対して、1~20当量用いられる。不活性溶媒は水、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常-30 から50 で行われ、10分から1時間で終了する。

30

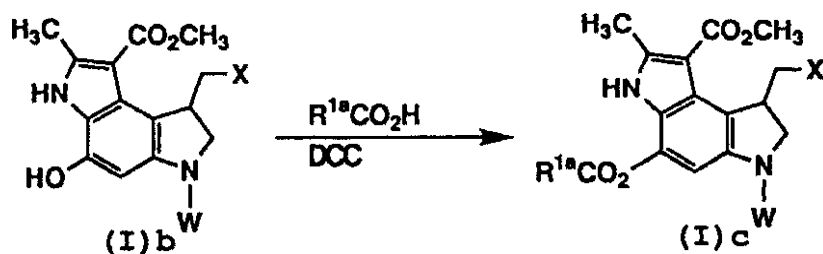
#### 方法3-1

化合物(I)のうち



であり、RがCOR<sup>1</sup>のうちR<sup>1</sup>が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である化合物(I)cは、化合物(I)bに不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、*N*-エチル-*N'*-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合材及び4-ジメチルアミノピリジンとR<sup>1a</sup>CO<sub>2</sub>H(式中、R<sup>1a</sup>はR<sup>1</sup>のうち水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す。)を反応させることにより製造することができる。

40



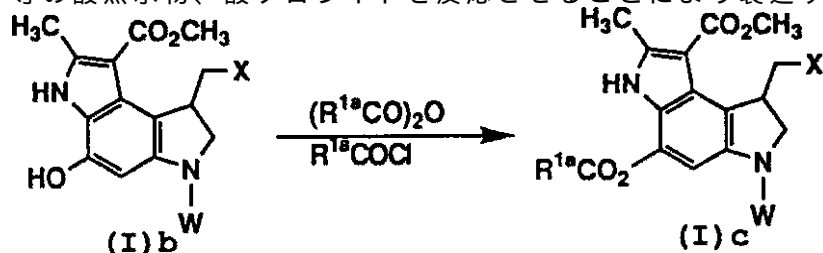
(式中、 $R^{1a}$ 、W及びXは前記と同義である。)

$R^{1a}CO_2H$ 、DCC及び4-ジメチルアミノピリジンは通常化合物(I)bに対して、1~10当量用いられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常 -50 から50 で行われ、10分から2日間で終了する。

10

#### 方法3-2

化合物(I)cは、化合物(I)bに不活性溶媒中、塩基の存在下( $R^{1a}CO$ )<sub>2</sub>O、 $R^{1a}COCl$ 等の酸無水物、酸クロライドを反応させることにより製造することもできる。



20

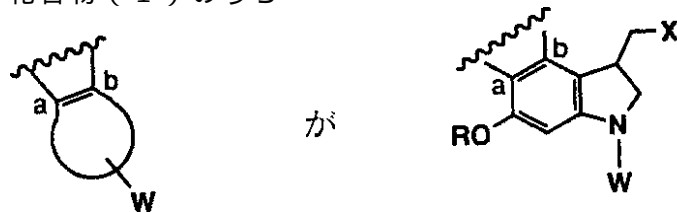
(式中、 $R^{1a}$ 、W及びXは前記と同義である。)

酸無水物あるいは酸クロライドは通常化合物(I)bに対して、1~10当量用いられる。塩基としてはt-ブトキシカリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が、通常化合物(I)bに対して1~10当量用いられるが、溶媒を兼ねる場合は大過剰用いられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常 -20 から50 で行われ、10分から10時間で終了する。

30

#### 方法4

化合物(I)のうち



であり、RがCOR<sup>1</sup>のうちR<sup>1</sup>がNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同義である。)、



40

(式中、R<sup>4</sup>は前記と同義である。)または

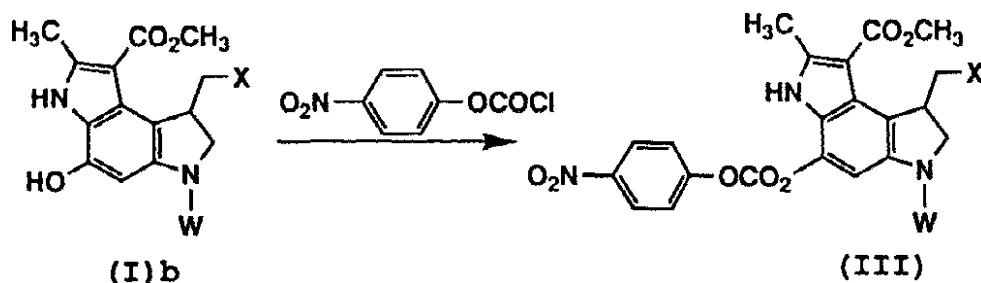


(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同義である。)である化合物(I)dは、以下の方法により製造することができる。

#### (工程1)

化合物(I)bに不活性溶媒中、塩基の存在下、p-ニトロフェニルクロロホルメートを反応させて化合物(III)を製造することができる。

50



(式中、W及びXは前記と同義である。)

p - ニトロフェニルクロロホルメートは通常化合物 ( I ) b に対して、1 ~ 5 当量用いられる。塩基としては t - ブトキシカリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等が包含され、通常化合物 ( I ) b に対して 1 ~ 5 当量用いられるが、溶媒を兼ねる場合は大過剰用いられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ピリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常 - 80 から 50 で行われ、10分から20時間で終了する。

(工程 2)

化合物 ( III ) に不活性溶媒中、塩基の存在下



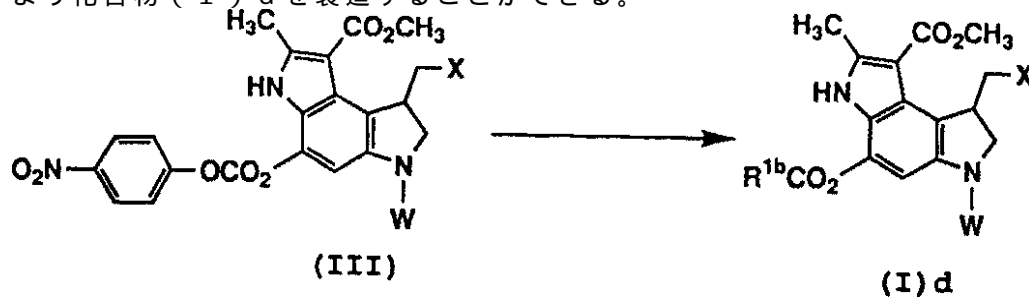
(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同義である。)、



(式中、 $R^4$ は前記と同義である)または



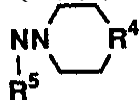
(式中、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同義である。)で表される化合物 ( IV ) を反応させることにより化合物 ( I ) d を製造することができる。



(式中、 $R^{1b}$ は、 $NR^2R^3$ 、



(式中、 $R^4$ は前記と同義である。)または



(式中、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同義である。)を表し、WおよびXは前記と同義である。)塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等が包含され、通常化合物 ( III ) に対して 1 ~ 5 当量用いられるが、溶媒を兼ねる場合は大過剰用いられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常 - 80 から 50 で行われ、10分から1日間で終了する。

方法 5

10

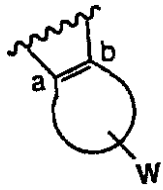
20

30

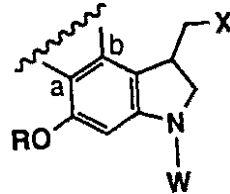
40

50

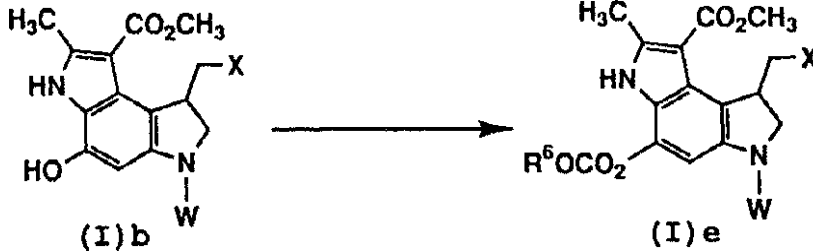
化合物 ( I ) のうち



が



であり、R が  $\text{COR}^1$  のうち  $\text{R}^1$  が  $\text{OR}^6$  (式中、 $\text{R}^6$  は前記と同義である。) である化合物 ( I ) e は化合物 ( I ) b に不活性溶媒中、塩基の存在下、 $\text{ClCO}_2\text{R}^6$  (式中、 $\text{R}^6$  は前記と同義である。) を反応させることにより製造することができる。



(式中、 $\text{R}^6$ 、W および X は前記と同義である。)

$\text{ClCO}_2\text{R}^6$  は通常化合物 ( I ) b に対して 1 ~ 10 当量用いられる。塩基としては t - ブトキシカリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等が包含され、通常化合物 ( I ) b に対して 1 ~ 5 当量用いられるが、溶媒を兼ねる場合は大過剰用いられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等が、単独あるいは混合して用いられる。反応は通常 - 40 から 50 で行われ、10分から10時間で終了する。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液、炭酸水素ナトリウム溶液等を加えて、酢酸エチル、クロロホルム、エーテル等の非水溶性溶媒で抽出する。抽出液は水、炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥し、溶媒留去後得られた残渣は、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体分取クロマトグラフィー、再結晶等により精製を行う。

化合物 ( I ) の塩を取得したいとき、化合物 ( I ) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、化合物 ( I ) を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸を加えることにより塩を形成させればよい。

また、中間体にあつては、南濃終了後、単離、精製を行わずに次の工程に用いることもできる。また、化合物 ( I ) またはその薬理学上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に含まれる。さらに、化合物 ( I ) の光学活性体も含めて全ての可能な異性体及び混合物も本発明に包含される。

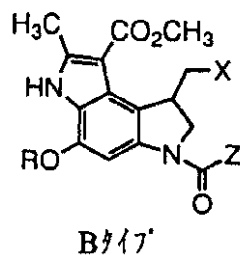
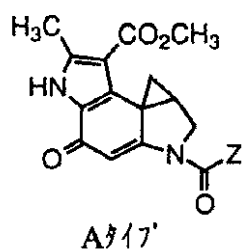
化合物 ( I ) に属する代表的化合物の構造及び化合物番号を第 1 表に示す。

10

20

30

## 第 1 表



10

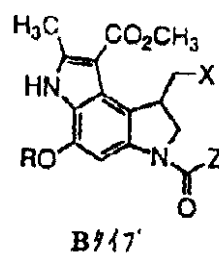
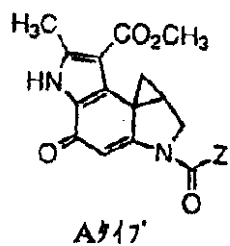
化合物番号	Z	タイプ	X	R
1		A	-	-
2		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>
3		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> ·HCl
4		B	Br	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5		B	Br	CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
6		A	-	-
7		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>
8		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> ·HCl
9		B	Br	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10		B	Br	CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

20

30

40

第 1 表 (続き)



化合物番号	Z	A'	X	R
11		B	Br	COCH <sub>3</sub>
12		A	-	-
13		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>
14		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> · HCl
15		A	-	-
16		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>
17		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> · HCl
18		A	-	-
19		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>
20		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> · HCl
21		A	-	-
22		A	-	-

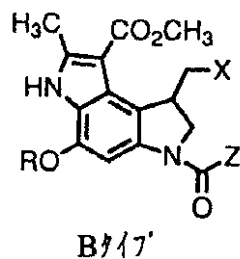
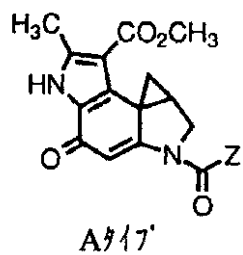
10

20

30

40

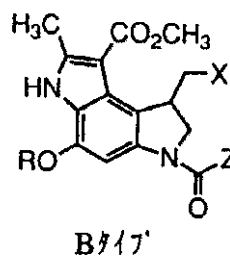
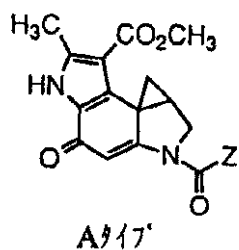
## 第 1 表 (続き)



10

化合物番号	Z	タイプ	X	R	
23		A	-	-	
24		B	Br	CON  NCH <sub>3</sub>	20
25		B	Br	CON  NCH <sub>3</sub> . HCl	
26		A	-	-	
27		A	-	-	
28		A	-	-	30
29		A	-	-	
30		A	-	-	
31		B	Br	CON  NCH <sub>3</sub>	40
32		B	Br	CON  NCH <sub>3</sub> . HCl	
33		A	-	-	

## 第 1 表 (続き)



化合物番号	Z	A'	X	R
34		A	-	-
35		A	-	-
36		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
37		A	-	-
38		B	Br	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
39		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
40		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl
41		A	-	-
42		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
43		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl
44		B	Br	COCH <sub>3</sub>

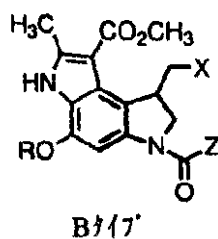
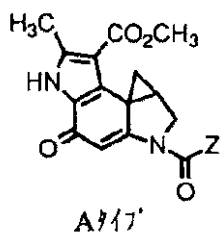
10

20

30

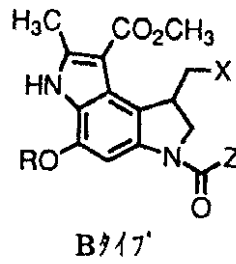
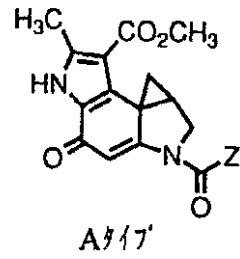
40

## 第 1 表 (続き)



化合物番号	Z	タイプ	X	R	
45		B	Br	COCH <sub>3</sub>	
46		A	-	-	
47		B	Br	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	20
48		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub>	
49		B	Br	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NCH <sub>3</sub> . HCl	
50		B	Cl	COCH <sub>3</sub>	
51		B	Cl	COCH <sub>3</sub>	30
52		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	
53		B	Br	CON(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	
54		B	Br	CO-	40
55		B	Br	CO-	

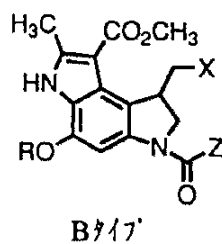
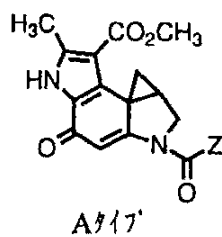
## 第 1 表 ( 続き )



10

化合物番号	Z	タイプ	X	R	
56		B	Br		20
57		B	Br		
58		B	Br		
59		B	Br		
60		B	Br		30
61		B	Br		
62		B	Br		
63		B	Br		40
64		B	Br		

## 第 1 表 (続き)



10

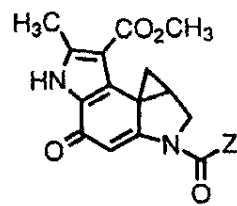
化合物番号	Z	タイプ	X	R
65		B	Br	
66		B	Br	
67		B	Br	
68		B	Cl	
69		B	Cl	
70		B	Br	
71		B	Br	
72		B	Br	
73		B	Br	
74		B	Br	

20

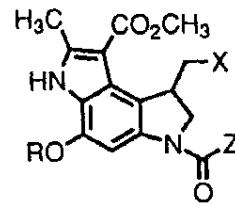
30

40

## 第 1 表 ( 続き )



Aタイプ



Bタイプ

10

化合物番号	Z	タイプ	X	R	
75		B	Br		20
76		B	Br		
77		B	Br		
78		B	Br		
79		B	Br		30
80		B	Cl	H	
81		B	Br	H	
82		B	Br		40
83		B	Br		

次に代表的な化合物 ( I ) の薬理活性及び水に対する溶解性を実験例で説明する。

## 実験例

1. HeLaS<sub>3</sub> 細胞生育阻害試験

24穴カルチャープレートの各ウェルに10%牛胎児血清及び2mmol/Lグルタミンを含むMEM培地で $2.67 \times 10^4$ 個/mlに調整したHeLaS<sub>3</sub>細胞を0.75mlずつ分注した。炭酸ガスインキュベ

50

ター内で一晩37℃で培養後、培地により適宜希釈した化合物（I）を0.25mlずつ各ウェルに加えた。

炭酸ガスインキュベーター内で細胞を72時間培養後、培養上清を除去し、トリプシン・EDTA溶液で細胞を分散、回収した。セルカウンターで細胞数を測定し、無処理細胞と既知濃度の化合物（I）で処理した細胞数を比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物（I）の濃度（ $IC_{50}$ ）を算出した。その結果を第2表に示す。

## 2. サルコーマ180腫瘍に対する治療効果

体重18 - 20gのddY雄マウス1群5匹にサルコーマ180腫瘍  $5 \times 10^5$  個を腋窩部皮下に移植した。移植後1日目に第2表に示す濃度の化合物（I）を含む生理食塩水0.2mlを静脈内に投与した。移植7日後のT/C { T: 試験例の平均腫瘍体積（ $mm^3$ ）、C: 対照（生理食塩水0.2mlを静脈内に投与したもの）の平均腫瘍体積（ $mm^3$ ） } を測定した。

その結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	投与量 (mg/kg)	T/C	
1	0.42			
3	110	1.0	0.36	
4	0.70	0.50	0.35	
6	0.90			
8	170	2.0	0.26	
11	0.92	1.0	0.17	10
12	0.28			
14	90	1.0	0.31	
18	0.19			
20	94	0.50	0.20	
23	1.6			
25	1100	2.0	0.12	
26	0.56			
27	1.6			
28	2.6			
30	1.4			
34	0.86			20
37	0.53			
38	0.67			
41	0.92			
43	52	2.0	0.13	
45	0.54	1.0	0.20	
49	280	8.0	0.20	
51	0.46	4.0	0.14	
53	1.2	2.0	0.07	
55	0.43	1.0	0.28	
56	2.2	1.0	0.36	
60	0.94	4.0	0.15	
62	0.62	2.0	0.19	30
64	1.1	1.3	0.26	
66	1.1	2.0	0.21	
67	1.2	1.0	0.26	
69	1.4	4.0	0.40	
71	1.5	2.0	0.30	
72	1.6	4.0	0.15	
73	1.2	1.0	0.36	
74	2.4	1.0	0.37	
76	1.3	1.0	0.25	
77	0.45	4.0	0.19	
79	52	8.0	0.22	40
80	0.44			
81	0.50			
82	0.50			
83	0.59			

## 3. 急性毒性

化合物 ( I ) を ddY - 系 マウス オス 体重  $20 \pm 1g$  の 静脈 内 に 投与 した。MLD ( 最小 致死 量 ) は 投与 14 日 後 の 死亡 率 を 測定 して 判定 した。その 結果 を 第 3 表 に 示す。

第3表

化合物番号	MLD (mg/kg)	
3	1.0	
4	0.50	
8	4.0	
11	1.0	
14	0.50	
20	0.50	
25	4.0	10
43	4.0	
45	1.0	
49	>8.0	
51	4.0	
53	2.0	
55	1.0	
56	1.0	
60	>8.0	
62	2.0	
64	2.0	
66	2.0	
67	1.0	20
69	4.0	
72	4.0	
77	4.0	
82	2.0	

## 4. 水に対する溶解性試験

化合物 ( I ) の0.7mgをサンプル管にとり、水30 $\mu$  lを加え室温で攪拌し、溶解度を調べた。溶解しない場合には、順次水30 $\mu$  lを加え攪拌し、溶解した時点の溶解度を調べた。その結果を第4表に示す。

## 第 4 表

化合物番号	溶解性 (mg/ml)	
3	>20	
8	>20	
14	>20	
17	>20	
25	0.2	
32	>20	10
40	>20	
43	<0.5	
45	>20	
49	>20	
51	>10	
55	>18	
58	>20	
60	>20	
62	>20	
64	>15	
66	>20	
69	>10	20
71	>10	
72	>10	
73	<0.1	
76	>10	
79	>20	
80	>15	
81	2.5	
82	>10	
83	>20	

化合物 ( I ) またはその薬理上許容される塩は、単独でまたは少なくとも 1 種の製剤上許容される補助剤と共に抗腫瘍組成物として用いることができる。例えば、化合物 ( I ) あるいはその塩を、生理食塩水やグルコース、ラクトース、マンニトール等の水溶液に溶解して注射剤として適当な医薬組成物とする。または化合物 ( I ) またはその塩を常法に従って凍結乾燥し、これに塩化ナトリウムを加えることによって粉末注射剤を作成する。本医薬組成物は必要に応じ、製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩等を含有することができる。

本組成物の投与量は患者の年齢、症状等によって異なるが人を含む哺乳動物に対し化合物 ( I ) として 0.01 - 60mg/kg/日投与する。投与は例えば 1 日 1 回 ( 単回投与または連日投与 ) または間欠的に 1 週間に 1 ~ 3 回、2、3 週間に 1 回静脈注射により投与する。また、望まれる場合は同様の投与量、投与形態で動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。望まれる場合は同様の投与量、投与形態で経口投与も可能である。経口投与形態は錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、アンプル剤等を包含し、これらは製剤分野で周知の医薬補助剤を含む。

以下に本発明の実施例を示す。以下の実施例で示される理化学的性質は次の機器類によって測定した。

NMR 日本電子 FX - 100 ( 100MHz )

JNM - GX270 ( 270MHz )

JNM - EX270 ( 270MHz )

ブルーカー AM - 400 ( 400MHz )

MS 日立 M - 80B

日本電子 JMS - D300

JMS - SX102

IR 日本分光 IR - 810

HORIBA FT200

分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製のシリカゲルプレート (Silica gel 60F<sub>254S</sub> 0.5mm 20×20cm) を、またカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは、和光純薬工業社製のワコーゲル C - 200を用いた。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例 1 化合物 1 の合成

60%水素化ナトリウム4.7mg (0.118mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.38mlを加え、特開平 5 - 178858に記載の方法で合成した前記化合物 (A) 25mgを含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で2時間20分撹拌した。この反応溶液に、(E) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) アクリル酸 [J. Med. Chem., 32, 583 - 593 (1989) に記載の方法により合成] のp - ニトロフェニルエステル32.1mg (0.107mmol) を含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、1時間20分撹拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30ml、クロロホルム : メタノール = 100:1 ~ 70:1) で精製し、化合物 1 を31.8mg (収率78%) 得た。

化合物 1 の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 11.52 (1H, br), 8.32 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.3, 8.6Hz), 7.77 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.77 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.74 (1H, br), 4.24 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.16 (1H, dd, J = 10.9, 4.6Hz), 3.98 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.55 - 3.61 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 7.4, 3.5Hz), 1.31 (1H, dd, J = 4.6, 3.6Hz)

FABMS (m/z); 420 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1701, 1668, 1614, 1601, 1495, 1462, 1389, 1292, 1244, 1219, 1111

##### 実施例 2 化合物 2 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 の21.2mg (0.051mmol) にアセトニトリル1.27ml及び48%臭化水素酸11.5μlを加え、室温で30分間撹拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.07ml及びトルエン0.42mlに溶解し、-78 で、p - ニトロフェニルクロロホルメート29.6mg (0.158mmol) 及びトリエチルアミン21.1μl (0.153mmol) を加え、30分間撹拌した。次に、この溶液にN - メチルピペラジン19.6μl (0.179mmol) を加え、-78 から0 で、20分間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9:1) で精製し、化合物 2 を25mg (収率78%) 得た。

化合物 2 の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 9.20 (1H, brs), 8.34 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.21 (1H, brs), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.79 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.82 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.49 - 4.60 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.30 (1H, dd, J = 9.6, 8.9Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J = 9.6, 9.6Hz), 3.76 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.21 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 2.53 (3H, s), 2.49 (4H, br), 2.36 (3H, s)

FABMS (m/z); 628, 626 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1701, 1697, 1649, 1495, 1435, 1410, 1381, 1290, 1217, 1153, 1095

##### 実施例 3 化合物 3 の合成

実施例 2 で得られた化合物 2 の20.9mg (0.0334mmol) にエタノール0.91mlおよびメタノール0.46mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液14.6μlを加え、室温で4時間撹拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物 3 を22.1mg得た。

化合物 3 の理化学的性質は以下の通りである。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.12 (1H, s), 10.70 (1H, br), 8.50 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, br), 7.61 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 4.36 - 4.51 (4H, m), 4.12 - 4.18 (2H, br), 3.91 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, brd,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 2.85 (3H, s), 2.68 (3H, s)  
 IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1714, 1695, 1657, 1651, 1435, 1414, 1219, 1173, 1095

#### 実施例 4 化合物 3 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 の 18.3mg (0.0436mmol) にアセトニトリル 1.1ml 及び 48% 臭化水素酸 9.85  $\mu\text{l}$  を加え、室温で 35 分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン 0.92ml 及び トルエン 0.37ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で、メチルククロホルム 10.4  $\mu\text{l}$  (0.135mmol) 及び トリエチルアミン 18.2  $\mu\text{l}$  (0.131mmol) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  から室温で 40 分間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ククロホルムで抽出した。ククロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (ククロホルム : メタノール = 9:1) で精製し、化合物 4 を 22mg (収率 90%) 得た。

化合物 4 の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.79 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 8.34 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 4.50 - 4.60 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 4.30 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.9\text{Hz}$ ), 2.68 (3H, s)

FABMS ( $m/z$ ); 560, 558 ( $M + H$ ) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1768, 1697, 1647, 1498, 1437, 1416, 1408, 1290, 1246, 1215, 1196

#### 実施例 5 化合物 5 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 の 38.9mg (0.0925mmol) にアセトニトリル 2ml 及び 48% 臭化水素酸 21  $\mu\text{l}$  を加え、室温で 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン 1.95ml 及び トルエン 0.78ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で、*p*-ニトロフェニルククロホルム 57.8mg (0.287mmol) 及び トリエチルアミン 52  $\mu\text{l}$  (0.37mmol) を加え、20 分間攪拌した。次に、この溶液にグリシン *t*-ブチルエステル塩酸塩 54.5mg (0.324mmol) 及び トリエチルアミン 45  $\mu\text{l}$  (0.324mmol) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  から室温で、16 時間攪拌した。この反応混合物にグリシン *t*-ブチルエステル塩酸塩 27.3mg (0.162mmol)、トリエチルアミン 22.5  $\mu\text{l}$  (0.162mmol) を追加し、3 時間攪拌した。この反応混合物に pH7 の 0.01mol/L リン酸緩衝液を加え、ククロホルムで抽出した。ククロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (ククロホルム : メタノール = 20:1) で精製し、化合物 5 の *t*-ブチルエステル体 62.3mg 得た。

化合物 5 の *t*-ブチルエステル体 46.8mg に 1,2-ジククロエタン 5ml 及び トリフルオロ酢酸 0.22ml を加え、 $80^\circ\text{C}$  で 2 時間 20 分間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (ククロホルム : メタノール = 2:1) で精製し、化合物 5 を 14.6mg (収率 34%) 得た。

化合物 5 の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm); 8.31 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 4.42 - 4.70 (2H, m), 4.28 - 4.40 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.81 - 3.87 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.55 - 3.63 (1H, m), 2.67 (3H, s)

FABMS ( $m/z$ ); 603, 601 ( $M + H$ ) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1697, 1686, 1601, 1497, 1439, 1419, 1211, 1190, 1138

#### 実施例 6 化合物 6 の合成

2-ククロピリミジン 970mg (8.47mmol) にメタノール 7ml 及び 28 重量% ナトリウムメチラート - メタノール溶液を 3.4g (16.94mmol) 加え、室温で、30 分間攪拌した。

この反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた2 - メトキシピリミジンにトリフルオロ酢酸14ml、無水トリフルオロ酢酸3ml及びN - ヨウ化コハク酸イミド3.96g (16.94mmol)を加え、還流条件下(バス温度80)、11時間撹拌した。この反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(250ml、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、2 - メトキシ - 5 - ヨウ化ピリミジンを523mg(2.22mmol)(収率26%)得た。

2 - メトキシ - 5 - ヨウ化ピリミジン1.736g(7.36mmol)をN,N - ジメチルホルムアミド36mlに溶解し、酢酸パラジウム99mg、炭酸カリウム2.54g(18.4mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド2.05g(7.36mmol)及びアクリル酸メチル3.168g(36.8mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80で1時間撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(250ml、ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)で精製し、(E) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリミジニル)アクリル酸メチルエステルを1.26g(6.49mmol)(収率88%)得た。

(E) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリミジニル)アクリル酸メチルエステル1.26gにメタノール40ml及び4mol/L水酸化カリウム水溶液3.25mlを加え、50で2時間撹拌した。この反応混合物に0.5mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、(E) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリミジニル)アクリル酸を1.12g(6.22mmol)(収率96%)得た。

60%水素化ナトリウム3.7mg(0.0936mmol)にN,N - ジメチルホルムアミド0.3mlを加え、化合物(A)20mgを含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、アルゴン雰囲気下-20で2時間30分撹拌した。この反応溶液に、(E) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリミジニル)アクリル酸のp - ニトロフェニルエステル25.8mg(0.86mmol)を含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、1時間50分撹拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチル、クロロホルムで抽出した。酢酸エチル層、クロロホルム層それぞれを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、合わせて減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml、クロロホルム:メタノール=100:1~70:1)で精製し、化合物6を24.1mg(収率74%)得た。

化合物6の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO -  $d_6$ ) (ppm); 12.39 (1H, brs), 9.04 (2H, s), 7.65 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.21 (1H, d, J = 15.8Hz), 6.91 (1H, br), 4.38 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.21 (1H, dd, J = 10.9, 4.6Hz), 3.97 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.46 - 3.52 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.11 (1H, dd, J = 7.6, 3.0Hz), 1.32 (1H, dd, J = 4.0, 4.0Hz)

FABMS (m/z); 423 (M + 3)<sup>+</sup>, 421 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1676, 1624, 1618, 1595, 1477, 1400, 1340, 1250, 1111

#### 実施例7 化合物7の合成

実施例6で得られた化合物6の20.9mg(0.0497mmol)にアセトニトリル1.25ml及び48%臭化水素酸17.7 $\mu\text{l}$ を加え、室温で50分間撹拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.05ml及びトルエン0.41mlに溶解し、-78で、p - ニトロフェニルクロロホルメート31mg(0.154mmol)及びトリエチルアミン20.8 $\mu\text{l}$ (0.149mmol)を加え、30分間撹拌し、-20で、p - ニトロフェニルクロロホルメート31mg(0.154mmol)及びトリエチルアミン20.8 $\mu\text{l}$ (0.149mmol)を追加して20分撹拌した。次に、この溶液にN - メチルピペラジン38.6 $\mu\text{l}$ (0.348mmol)を加え、-20から0で、60分間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、化合物7を20.4mg(収率65%)得た

。

化合物 7 の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.01 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.21 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.53 - 4.63 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 10.2\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, dd,  $J = 9.6, 9.6\text{Hz}$ ), 4.07 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.6\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, br), 3.64 (2H, br), 3.23 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.9\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 2.50 (4H, br s), 2.37 (3H, s)

FABMS (m/z); 629, 627 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1714, 1701, 1653, 1473, 1435, 1412, 1338, 1219, 1153, 1095

#### 実施例 8 化合物 8 の合成

実施例 7 で得られた化合物 7 の 20.4mg (0.0325mmol) にエタノール 1.33ml 及びメタノール 0.67ml を加え、6.86mol/L 塩化水素 - エタノール溶液 19 $\mu\text{l}$  を加え、室温で 3 時間 30 分撹拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物 8 を 20.2mg 得た。化合物 8 の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.06 (1H, s), 10.44 (1H, br), 9.08 (2H, s), 8.11 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J = 15.8\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J = 15.8\text{Hz}$ ), 4.40 - 4.49 (3H, m), 4.10 - 4.24 (1H, br), 3.98 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.76 - 3.84 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.68 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1705, 1701, 1659, 1477, 1433, 1412, 1336, 1215, 1186, 1095

#### 実施例 9 化合物 9 の合成

実施例 6 で得られた化合物 6 の 18.2mg (0.0433mmol) にアセトニトリル 1.1ml 及び 48% 臭化水素酸 19.6 $\mu\text{l}$  を加え、室温で 2 時間撹拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン 0.91ml 及びトルエン 0.36ml に溶解し、-78 で、メチルククロホルム 20.6 $\mu\text{l}$  (0.267mmol) 及びトリエチルアミン 36.1 $\mu\text{l}$  (0.259mmol) を加え、-78 から室温で 2 時間 40 分撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20:1) で精製し、化合物 9 を 15.3mg (収率 63%) 得た。化合物 9 の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.82 (1H, s), 8.74 (2H, s), 8.39 (1H, brs), 7.71 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.51 - 4.65 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = 9.9, 8.6\text{Hz}$ ), 4.08 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.3\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J = 9.9, 9.6\text{Hz}$ ), 2.70 (3H, s)

FABMS (m/z); 561, 559 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1763, 1697, 1653, 1593, 1475, 1414, 1338, 1271, 1217, 1095

#### 実施例 10 化合物 10 の合成

実施例 6 で得られた化合物 6 の 28.8mg (0.0685mmol) にアセトニトリル 1.5ml 及び 48% 臭化水素酸 23.2 $\mu\text{l}$  を加え、室温で 30 分間撹拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン 1.44ml 及びトルエン 0.58ml に溶解し、-78 で、p - ニトロフェニルククロホルム 42.8mg (0.212mmol) 及びトリエチルアミン 47.7 $\mu\text{l}$  (0.343mmol) を加え、40 分間撹拌した。次に、この溶液にグリシン t - ブチルエステル塩酸塩 40.4mg (0.240mmol) 及びトリエチルアミン 33.4 $\mu\text{l}$  (0.240mmol) を加え、-78 から室温で、3 時間撹拌した。この反応混合物に pH7 の 0.01mol/L リン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9:1) で精製し、化合物 6 の t - ブチルエステル体 47.7mg 得た。

化合物 6 の t - ブチルエステル体 35.7mg に 1,2 - ジクロロエタン 3.5ml 及びトリフルオロ酢酸 0.168ml を加え、80 で 2 時間 10 分撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 3:1

10

20

30

40

50

)で精製し、化合物6を18.9mg(0.0314mmol)(収率60%)得た。

化合物10の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, アセトン- $d_6$  + トリフルオロ酢酸- $d$ ) (ppm); 8.97 (2H, s), 8.20 (1H, brs), 7.65 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.51 (1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.48 - 4.60 (1H, br), 4.34 - 4.45 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.99 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.74 - 3.80 (1H, m), 3.35 (1H, dd,  $J = 9.9, 6.9\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s)

FABMS (m/z); 604, 602 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1684, 1655, 1595, 1479, 1435, 1414, 1275, 1211, 1138

#### 実施例11 化合物11の合成

実施例6で得られた化合物6の14.3mg(0.0340mmol)にアセトニトリル1.43ml及び48%臭化水素酸11.5 $\mu\text{l}$ を加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.45ml及びトルエン0.57mlに溶解し、0 $^\circ\text{C}$ で、無水酢酸9.94 $\mu\text{l}$ (0.105mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン13.3mg(0.109mmol)を加え、1時間30分攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、化合物11を17mg(収率91%)得た。

化合物11の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.74 (2H, s), 8.66 (1H, brs), 8.27 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.53 - 4.65 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = 10.2, 8.9\text{Hz}$ ), 4.08 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.82 (1H, brd,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J = 9.9, 9.9\text{Hz}$ ), 2.67 (3H, s), 2.39 (3H, s)

FABMS (m/z); 545, 543 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1761, 1697, 1655, 1593, 1475, 1435, 1412, 1338, 1201, 1188, 1088

#### 実施例12 化合物12の合成

3,6-ジクロロピリダジン2gに、アセトン60ml及びヨウ化ナトリウム20.12g(268.4mmol)を加え、還流条件下(バス温度70 $^\circ\text{C}$ )、2時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、3,6-ジヨードピリダジンを2.73g(8.23mmol)(収率61%)得た。

3,6-ジヨードピリダジン2.73g(8.23mmol)にメタノール80ml及び28wt%ナトリウムメチラート-メタノール溶液3.17g(16.46mmol)を加え、室温で、13時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200ml、ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、3-メトキシ-6-ヨードピリダジンを1.661g(7.04mmol)(収率86%)得た。

3-メトキシ-6-ヨードピリダジン1.661g(7.04mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド34mlに溶解し、酢酸パラジウム99mg、炭酸カリウム1.06g(7.67mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド1.96g(7.05mmol)及びアクリル酸メチル12.12g(141mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 $^\circ\text{C}$ で4時間30分攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(300ml、ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製し、(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリダジニル)アクリル酸メチルエステルを818mg(4.21mmol)(収率60%)得た。

(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリダジニル)アクリル酸メチルエステル818mg(4.21mmol)にメタノール25ml及び4mol/L水酸化カリウム水溶液4.22mlを加え、室温で8時間攪拌した。この反応混合物に0.5規定塩酸を加え、酢酸エチル、クロロホルムで抽出した。酢酸エチル層、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリダジニル)アクリル酸を668mg(3.71mmol)(収率88%)得た。

10

20

30

40

50

60%水素化ナトリウム3.7mg (0.0936mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.4mlを加え、化合物 ( A ) 20mgを含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で2時間30分撈拌した。この反応溶液に、( E ) - 3 - ( 3 - メトキシ - 6 - ピリダジニル ) アクリル酸のp - ニトロフェニルエステル25.8mg (0.86mmol) を含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、1時間20分撈拌した。この反応混合物にpH7の0.01 mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 30ml、クロロホルム : メタノール = 100:1 ~ 70:1 ) で精製し、化合物12を24mg (収率73%) 得た。

化合物12の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR ( 270MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) ; 11.48 ( 1H, brs ) , 7.84 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.52 ( 1H, d, J = 9.2Hz ) , 7.44 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.00 ( 1H, d, J = 9.2Hz ) , 6.93 ( 1H, br ) , 4.29 ( 1H, d, J = 10.9Hz ) , 4.20 ( 1H, dd, J = 10.9, 4.6Hz ) , 4.19 ( 3H, s ) , 3.81 ( 3H, s ) , 3.54 - 3.66 ( 1H, m ) , 2.62 ( 3H, s ) , 2.39 ( 1H, dd, J = 7.6, 3.6Hz ) , 1.31 ( 1H, dd, J = 5.0, 3.6Hz )  
 FABMS ( m/z ) ; 423 ( M + 3 )  $^+$  , 421 ( M + H )  $^+$   
 IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ) ; 1701, 1610, 1466, 1411, 1396, 1294, 1248, 1217, 1109, 1072

#### 実施例13 化合物13の合成

実施例12で得られた化合物12の20.3mg (0.0482mmol) にアセトニトリル1.23ml及び48%臭化水素酸17.2  $\mu\text{l}$  を加え、室温で30分間撈拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.02ml及びトルエン0.40mlに溶解し、 - 78 で、p - ニトロフェニルクロロホルメート30.1mg (0.149mmol) 及びトリエチルアミン20.2  $\mu\text{l}$  (0.145mmol) を加え、50分間撈拌し、 - 20 で、p - ニトロフェニルクロロホルメート30.1mg (0.149mmol) 及びトリエチルアミン20.2  $\mu\text{l}$  (0.145mmol) を追加して60分撈拌した。次に、この溶液にN - メチルピペラジン37.4  $\mu\text{l}$  (0.337mmol) を加え、 - 20 から0 で、2時間撈拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 10:1) で精製し、化合物13を21.1mg (収率70%) 得た。

化合物13の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{N}$  - NMR ( 270MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) ; 9.15 ( 1H, brs ) , 8.24 ( 1H, s ) , 7.84 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.57 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.54 ( 1H, d, J = 8.9Hz ) , 7.01 ( 1H, d, J = 8.9Hz ) , 4.53 - 4.60 ( 1H, m ) , 4.52 ( 1H, d, J = 9.9Hz ) , 4.33 ( 1H, dd, J = 9.6, 9.6Hz ) , 4.20 ( 3H, s ) , 3.95 ( 3H, s ) , 3.79 ( 1H, dd, J = 10.2, 2.6Hz ) , 3.75 ( 2H, br ) , 3.61 ( 2H, br ) , 3.21 ( 1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz ) , 2.57 ( 3H, s ) , 2.49 ( 4H, br ) , 2.36 ( 3H, s )  
 FABMS ( m/z ) ; 627, 629 ( M + H )  $^+$   
 IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ) ; 1714, 1705, 1699, 1653, 1466, 1412, 1294, 1217, 1153, 1093, 1005

#### 実施例14 化合物14の合成

実施例13で得られた化合物13の21.1mg (0.0336mmol) にエタノール1.38mlおよびメタノール0.69mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液19.6  $\mu\text{l}$  を加え、室温で3時間30分撈拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物8を23.3mg得た。

化合物14の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR ( 270MHz,  $\text{DMSO} - d_6$  ) ( ppm ) ; 12.12 ( 1H, s ) , 10.54 ( 1H, br ) , 8.31 ( 1H, d, J = 8.9Hz ) , 7.74 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.54 ( 1H, d, J = 15.2Hz ) , 7.34 ( 1H, d, J = 8.6Hz ) , 4.34 - 4.60 ( 4H, m ) , 4.02 - 4.24 ( 1H, br ) , 4.09 ( 3H, s ) , 3.85 ( 3H, s ) , 3.76 - 3.82 ( 1H, m ) , 2.85 ( 3H, br ) , 2.69 ( 3H, s )  
 IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ) ; 1716, 1705, 1699, 1417, 1435, 1414, 1252, 1219, 1093

#### 実施例15 化合物15の合成

3 - ヒドロキシピリジン3g (31.5mmol) に、メタノール80ml、ヨウ化ナトリウム4.72g (31.5mmol) 及び水酸化ナトリウム1.26g (31.5mmol) を加え、0 で、4%次亜塩素酸ナト

10

20

30

40

50

リウム溶液58.5gを100分間で滴下し、その後、3時間攪拌した。この反応溶液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液10ml及び0.1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(350ml、ヘキサン：酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、3-ヒドロキシ-6-ヨードピリジンを2.38g(収率34%)得た。

60%水素化ナトリウム647mg(16.2mmol)にN,N-ジメチルホルムアミド20mlを加え、3-ヒドロキシ-6-ヨードピリジン2.38g(10.8mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液20mlを加え、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。この反応溶液に、ヨウ化メチル2.14g(15.12mmol)を加え、1時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200ml、ヘキサン：酢酸エチル=5:1-4:1)で精製し、3-メトキシ-6-ヨードピリジンを2.57g(収率100%)得た。

3-メトキシ-6-ヨードピリジン500mg(2.13mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド6mlに溶解し、酢酸パラジウム29mg、炭酸カリウム736mg(5.33mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド592mg(2.13mmol)及びアクリル酸メチル917mg(10.65mmol)を加え、オートクレーブに封管し、120℃で、12時間攪拌した。この反応混合物に、pH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200ml、ヘキサン：酢酸エチル=4:1~3:1)で精製し、(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリジル)アクリル酸メチルエステルを168mg(0.87mmol)(収率41%)得た。

(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリジル)アクリル酸メチルエステル429mg(2.22mmol)にメタノール12ml、4mol/L水酸化カリウム水溶液1.11mlを加え、室温で20時間攪拌した。この反応混合物に1mol/L塩酸を加え、酢酸エチル、クロロホルムで抽出した。酢酸エチル層、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリジル)アクリル酸を277mg(1.55mmol)(収率70%)得た。

60%水素化ナトリウム3.7mg(0.0936mmol)にN,N-ジメチルホルムアミド0.3mlを加え、化合物(A)20mgを含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、アルゴン雰囲気下-20℃で2時間20分攪拌した。この反応溶液に、(E)-3-(3-メトキシ-6-ピリジル)アクリル酸のp-ニトロフェニルエステル25.8mg(0.86mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、1時間30分攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml、クロロホルム：メタノール=100:1~50:1)で精製し、化合物15を27.1mg(収率83%)得た。

化合物15の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 11.80 (1H, br), 8.23 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, dd,  $J = 4.1, 1.5\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.21 - 7.30 (2H, m), 6.92 (1H, br), 4.31 (1H, d,  $J = 10.9\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, dd,  $J = 10.6, 4.6\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.55 - 3.62 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.36 (1H, dd,  $J = 7.6, 3.3\text{Hz}$ ), 1.29 (1H, dd,  $J = 4.6, 3.6\text{Hz}$ )

FABMS (m/z); 422 ( $\text{M} + 3$ )<sup>+</sup>, 420 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1672, 1618, 1578, 1450, 1390, 1296, 1252, 1217, 1113

#### 実施例16 化合物16の合成

実施例15で得られた化合物15の17.7mg(0.0422mmol)にアセトニトリル1.06ml及び48%臭化水素酸9.6 $\mu\text{l}$ を加え、室温で30分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン0.89ml及びトルエン0.35mlに溶解し、-78℃で、p-ニトロフェニルクロロホルメート24.7mg(0.131mmol)及びトリエチルアミン17.6 $\mu\text{l}$ (0.127mmol)を加え、50分間攪拌した。次に、この溶液にN-メチルピペラジン16.4 $\mu\text{l}$

1 (0.148mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  で、30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9:1) で精製し、化合物16を15.2mg (収率58%) 得た。

化合物16の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{N}$  - NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.47 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J = 4.0, 1.3\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J = 14.9\text{Hz}$ ), 7.21 - 7.30 (2H, m), 4.54 (1H, br), 4.52 (1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.33 (1H, dd,  $J = 9.9, 9.2\text{Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.76 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.6\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.21 (1H, dd,  $J = 9.9, 9.9\text{Hz}$ ), 2.51 (3H, s), 2.46 (4H, br), 2.34 (3H, s)

10

FABMS (m/z); 628, 626 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1722, 1701, 1697, 1433, 1408, 1292, 1259, 1217, 1153, 1093

#### 実施例17 化合物17の合成

実施例16で得られた化合物16の14.4mg (0.0230mmol) にエタノール0.55ml及びメタノール0.28mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液10.1 $\mu\text{l}$ を加え、室温で3時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物17を16mg得た。化合物17の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.15 (1H, s), 10.75 (1H, br), 8.28 (1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.45 - 7.50 (1H, m), 4.30 - 4.58 (4H, m), 4.08 - 4.24 (1H, br), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (1H, br), 2.85 (3H, br), 2.69 (3H, s)

20

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1722, 1699, 1655, 1614, 1437, 1416, 1255, 1219

#### 実施例18 化合物18の合成

60%水素化ナトリウム9.3mg (0.23mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.3mlを加え、化合物(A)の50mg (0.194mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液1mlを加え、アルゴン雰囲気下 $-20^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。この反応溶液に、4 - メトキシフェノキシ酢酸のp - ニトロフェニルエステル70mg (0.23mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液1mlを加え、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30ml, クロロホルム : メタノール = 100:1) で精製し、化合物18を71mg (収率:73%) 得た。

30

化合物18の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.65 (1H, br), 7.25 (1H, br), 6.89 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 4.20 (1H, br d,  $J = 10.6\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.56 (1H, m), 2.60 (2H, s), 2.31 (1H, dd,  $J = 7.5, 3.4\text{Hz}$ ), 1.17 (1H, m)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1606, 1507, 1409, 1217, 1109, 1027

SIMS (m/z); 423 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 実施例19 化合物19の合成

40

実施例18で得られた化合物18の20mg (0.047mmol) をN,N - ジメチルホルムアミド1ml, アセトニトリル1mlに溶解し、48%臭化水素酸1mlを加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加え、クロロホルムで抽出した。得られたクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1mlに溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でp - ニトロフェニルクロロホルメート29mg (0.144mmol)、引き継ぎエチルアミン0.020ml (0.144mmol) を加え1時間攪拌した。この反応液にN - メチルピペラジン0.019ml (0.17mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム : メタノール = 30:1) で精製し、化合

50

物19を12mg (収率:41%) 得た。

化合物19の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.75 (1H, br), 8.10 (1H, br), 6.97 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 4.78 (2H, s), 4.54 (1H, m), 4.41 (1H, d,  $J = 11.0\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, dd,  $J = 10.2, 8.5\text{Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 3.77 (1H, br), 3.76 (2H, br), 3.76 (3H, s), 3.62 (2H, br), 3.20 (1H, dd,  $J = 10.0, 10.0\text{Hz}$ ), 2.68 (3H, s), 2.50 (4H, br), 2.37 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1688, 1589, 1506, 1412, 1292, 1216, 1149, 1096, 1004

SIMS (m/z); 631 629 (M + H)<sup>+</sup>

実施例20 化合物20の合成

実施例19で得られた化合物19の11mg (0.017mmol) にメタノール0.5ml, エタノール0.5mlを加え、5.3mol/L塩化水素 - エタノール0.005mlを加え0 で2時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物20を13mg得た。

化合物20の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.08 (1H, br), 10.56 (1H, br), 7.92 (1H, s), 6.93 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.49 (1H, br), 4.35 (2H, br), 4.30 (1H, dd,  $J = 10.5, 10.5\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, br d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 3.41 (7H, br), 2.83 (3H, s), 2.67 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1649, 1559, 1507, 1437, 1219, 1091

実施例21 化合物21の合成

60%水素化ナトリウム3.7mg (0.092mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加え、化合物Aの20mg (0.078mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で3時間攪拌した。この反応溶液に、4-n-プロピルオキシフェノキシ酢酸のp-ニトロフェニルエステル31mg (0.094mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、-20 から0 で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム:メタノール = 100:1) で精製し、化合物21を18mg (収率:51%) 得た。

化合物21の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.30 (1H, br), 7.25 (1H, br), 6.87 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 4.21 (1H, br d,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, m), 3.86 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.56 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.30 (1H, dd,  $J = 7.5, 3.4\text{Hz}$ ), 1.77 (2H, m), 1.17 (1H, m), 1.02 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ )

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1606, 1506, 1457, 1293, 1213

SIMS (m/z); 451 (M + H)<sup>+</sup>

実施例22 化合物22の合成

60%水素化ナトリウム3.7mg (0.092mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加え、化合物(A)20mg (0.078mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.4mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で3時間攪拌した。この反応溶液に、4-n-ペンチルオキシフェノキシ酢酸のp-ニトロフェニルエステル34mg (0.095mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、-20 から0 で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム:メタノール = 100:1) で精製し、化合物22を18mg (収率:48%) 得た。

化合物22の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.28 (1H, br), 7.25 (1H, br), 6.87 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 4.72 (2H, s), 4.21 (1H, br d,  $J = 10.7\text{Hz}$ ), 4.10 (1H, m), 3.90 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.56 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.30 (1H, dd,  $J = 7.6, 3.$

6Hz), 1.77 (2H, m), 1.43 (4H, m), 1.17 (1H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1703, 1604, 1507, 1400, 1293, 1261, 1215

SIMS (m/z); 479 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例23 化合物23の合成

60%水素化ナトリウム6.3mg (0.0158mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.3mlを加え、化合物(A) 30mgを含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で2時間30分撹拌した。この反応溶液に、4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ酢酸のp - ニトロフェニルエステル49.7mg (0.139mmol) を含むN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、1時間15分撹拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30ml、クロロホルム : メタノール = 100:1) で精製し、化合物23を39.6mg (0.0831mmol) (収率72%) 得た。

化合物23の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 11.90 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.00 (1H, br), 6.93 (2H, d, J = 8.9Hz), 4.77 (2H, s), 4.15 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.63 (1H, brs), 2.60 (3H, s), 2.33 (1H, dd, J = 7.3, 3.0Hz), 1.18 (1H, brs)

FABMS (m/z); 479 (M + 3)<sup>+</sup>, 477 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1730, 1697, 1647, 1601, 1512, 1410, 1252, 1217, 1174, 1138, 1096

#### 実施例24 化合物24の合成

実施例23で得られた化合物23の19.9mg (0.0418mmol) にアセトニトリル1.06ml及び48%臭化水素酸14.19  $\mu$  lを加え、室温で60分間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.06mlに溶解し、- 78 で、p - ニトロフェニルクロロホルメート25.3mg (0.125mmol) 及びトリエチルアミン17.5  $\mu$  l (0.125mmol) を加え、35分間撹拌した。次いで、この溶液にN - メチルピペラジン24.3  $\mu$  l (0.219mmol) を加え、- 78 から0 で、2時間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10:1) で精製し、化合物24を25.7mg (収率90%) 得た。

化合物24の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 9.18 (1H, brs), 8.04 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.01 (2H, d, J = 9.2Hz), 4.86 (1H, d, J = 14.9Hz), 4.80 (1H, d, J = 14.9Hz), 4.51 (1H, brt, J = 7.6Hz), 4.35 (1H, d, J = 10.6Hz), 4.17 (1H, dd, J = 10.6, 8.6Hz), 3.92 (3H, s), 3.76 (1H, brd, J = 10.2Hz), 3.63 - 3.72 (4H, m), 3.19 (1H, dd, J = 9.9, 9.9Hz), 2.47 (7H, brs), 2.35 (3H, s)

FABMS (m/z); 685, 683 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1670, 1506, 1439, 1417, 1261, 1238, 1220, 1196, 1159, 1005

#### 実施例25 化合物25の合成

実施例24で得られた化合物24の19.5mg (0.0285mmol) にエタノール0.92ml及びメタノール0.46mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液8.3  $\mu$  lを加え、室温で3時間30分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、化合物25を20.4mg得た。

化合物25の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm); 12.13 (1H, s), 10.62 (1H, br), 7.91 (1H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.2Hz), 5.10 (1H, d, J = 15.8Hz), 4.97 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.50 - 4.52 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 10.2, 8.9Hz), 4.17 (1H, d, J = 10.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J = 9.6, 2.0Hz), 2.82 (3H, s), 2.67 (3H, s)

FABMS (m/z); (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1716, 1695, 1506, 1439, 1417, 1248, 1232, 1194, 1171, 1097

#### 実施例26 化合物26の合成

60%水素化ナトリウム1.9mg (0.048mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加え、前記化合物(A)の10mg (0.04mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.2mlを加え、アルゴン雰囲気下 -20 で1時間撹拌した。この反応溶液に4-t-ブトキシカルボニルアミノ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル19mg (0.049mmol) N,N-ジメチルホルムアミド溶液0.2mlを加え、-20 から0 で3時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20ml, クロロホルム:メタノール=80:1)で精製し、化合物26を13mg(収率:65%)得た。

化合物26の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 11.32 (1H, br), 7.76 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.1Hz), 6.62 (1H, br), 4.23 (1H, d, J = 11.2Hz), 4.12 (1H, dd, J = 11.2, 7.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.59 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 7.6, 3.3Hz), 2.05 (1H, s), 1.54 (9H, s), 1.30 (1H, dd, J = 4.3, 4.0Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1707, 1620, 1587, 1525, 1520, 1394, 1294, 1240, 1159

SIMS (m/z); 504 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例27 化合物27の合成

60%水素化ナトリウム1.9mg (0.048mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加え、化合物(A) 10mg (0.04mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.2mlを加え、アルゴン雰囲気下 -20 で2時間撹拌した。この反応溶液に4-ジメチルアミノ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル10mg (0.052mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.2mlを加え、-20 から0 で1時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20ml, クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、化合物27を11mg(収率:64%)得た。

化合物27の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.73 (1H, br), 7.77 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.59 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.64 (1H, d, J = 15.1Hz), 6.63 (1H, br), 4.21 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.14 (1H, dd, J = 10.9, 4.6Hz), 3.82 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.04 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.36 (1H, dd, J = 7.3, 3.6Hz), 1.30 (1H, dd, J = 4.9, 3.3Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1593, 1525, 1389, 1360, 1242, 1217, 1169

SIMS (m/z); 432 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例28 化合物28の合成

実施例26で得られた化合物26の8mg (0.016mmol) をアセトニトリル1mlに溶解し、1mol/L臭化水素酸0.5mlとトリフルオロ酢酸0.2mlを添加し、室温で4時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物にアセトニトリル1ml, 水0.2ml及びトリエチルアミン0.2mlを加え24時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒, クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、化合物28を3mg(収率:47%)得た。

化合物28の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.28 (1H, br), 7.74 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.68 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.5Hz), 6.62 (1H, br), 4.21 (1H, d, J = 11.2Hz), 4.11 (1H, dd, J = 11.2, 6.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.56 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.36 (1H, dd, J = 7.6, 3.3Hz), 1.32 (1H, dd, J = 4.5, 3.4Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1595, 1518, 1443, 1392, 1242, 1219, 1174

SIMS (m/z); 404 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例29 化合物29の合成

60%水素化ナトリウム12mg (0.3mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.6mlを加え、化合

10

20

30

40

50

物Aの60mg(0.23mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1.5mlを加え、アルゴン雰囲気下0℃で2時間撹拌した。この反応溶液を-20℃に冷却後、3-(3-アジドプロピルオキシ)-4-メトキシ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル124mg(0.31mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1.5mlを加え、-20℃から0℃で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml,クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、化合物29を77mg(収率:65%)得た。

化合物29の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.81 (1H, br), 7.68 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, br), 4.15 (1H, d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.06 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.46 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.31 (1H, d,  $J = 7.6, 3.3\text{Hz}$ ), 2.05 (2H, m), 1.25 (1H, dd,  $J = 5.3, 3.4\text{Hz}$ )

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 2098, 1697, 1622, 1608, 1516, 1392, 1263, 1217

SIMS (m/z); 518 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例30 化合物30の合成

実施例29で得られた化合物29の15mg(0.029mmol)をテトラヒドロフラン1.5mlに溶解し、トリフェニルホスフィン23mg(0.088mmol)を加え室温で0.5時間撹拌した。この反応溶液に水1.5mlを加え、室温で24時間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml,クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=200:10:1)で精製し、化合物30を4mg(収率:28%)得た。

化合物30の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 7.75 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, br s), 7.49 (1H, br d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, br), 4.15 (1H, br d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 4.39 (1H, m), 4.27 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.96 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.61 (1H, m), 3.12 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.46 (1H, m)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1647, 1610, 1512, 1458, 1394, 1385, 1294, 1219

SIMS (m/z); 492 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例31 化合物31の合成

実施例29で得られた化合物29の50mg(0.096mmol)をアセトニトリル5mlに溶解し、48%臭化水素酸1mlを加え、室温で1時間撹拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン5mlに溶解し、-78℃でp-ニトロフェニルクロロホルメート58mg(0.29mmol)、引き続きトリエチルアミン0.04ml(0.29mmol)を加え0.5時間撹拌した。この反応液にN-メチルピペラジン0.038ml(0.34mmol)を加え、-78℃から0℃で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml,クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、アジド体を51mg(収率:73%)得た。このアジド体の35mg(0.049mmol)にメタノール5ml,アセトン1ml,10%鉛/硫酸バリウム22mgを加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。この反応液を濾過後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml,クロロホルム:メタノール:アンモニア=10:1:1)で精製し、化合物31を12mg(収率:35%)得た。

化合物31の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 8.09 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, br), 7.58 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, br d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ )

, 7.05 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.53 (1H, m), 4.42 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.00 (2H, br), 2.75 (2H, br), 2.74 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.06 (2H, m)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3547, 1718, 1697, 1637, 1511, 1436, 1409, 1263, 1219

FABMS (m/z); 698; 700 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例32 化合物32の合成

実施例31で得られた化合物31の16mg (0.023mmol) にメタノール2mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール0.0084mlを加え0 で1時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物32を16.4mg得た。

化合物32の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm); 12.18 (1H, br), 10.93 (1H, br), 8.09 (1H, br), 7.89 (2H, br), 7.56 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.43 (1H, br), 7.33 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.06 (1H, d, J = 15.3Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3Hz), 4.50 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.46 (6H, br), 3.26 (4H, br), 2.99 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.05 (2H, m)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1716, 1647, 1509, 1437, 1408, 1263, 1140

FABMS (m/z); 700, 698 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例33 化合物33の合成

60%水素化ナトリウム3.7mg (0.093mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.2mlを加え、化合物(A) 20mg (0.078mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で2時間攪拌した。この反応溶液に、3 - (3 - ジメチルアミノプロピルオキシ) - 4 - メトキシ桂皮酸のp - ニトロフェニルエステル41mg (0.10mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、- 20 から0 で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム : メタノール = 5:1) で精製し、化合物33を21mg (収率: 52%) 得た。

化合物33の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm); 12.38 (1H, br), 7.59 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.39 (1H, br), 7.28 (1H, br), 7.00 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.94 (1H, d, J = 15.6Hz), 6.90 (1H, br), 4.34 (1H, br), 4.27 (1H, m), 4.06 (1H, t, J = 6.2Hz), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.12 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.46 (1H, m)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1684, 1601, 1443, 1437, 1385, 1263

FABMS (m/z); 520 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例34 化合物34の合成

実施例35で得られた化合物35の5mg (0.009mmol) をエチレンジクロライド0.5mlに溶解し、48%臭化水素酸0.2mlを加え50 で2時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮し、アセトニトリル1ml, pH7のリン酸緩衝液 (0.2mol/L) 4mlを加え室温で2時間攪拌した。反応混合物にpH4の酢酸緩衝液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム : メタノール = 10:1) で精製し、化合物34を4mg (収率: 88%) 得た。

化合物34の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H - NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 10.69 (1H, br), 7.65 (1H, d, J = 15.1Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.63 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.60 (1H, br), 4.66 (2H, s), 4.14 (1H, dd, J = 10.9, 10.9Hz), 4.07 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.48 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 7.6, 3.3Hz), 1.25 (1H, dd, J = 5.0, 3.4Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1699, 1653, 1616, 1516, 1458, 1396, 1219

10

20

30

40

50

SIMS (m/z); 507 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例35 化合物35の合成

60%水素化ナトリウム4.0mg (0.1mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.2mlを加え、化合物(A)の20mg (0.078mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、アルゴン雰囲気下 -20 で2時間撹拌した。この反応溶液に、3-t-ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル41mg (0.096mol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、-20 から0 で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20ml, クロロホルム:メタノール = 50:1) で精製し、化合物35を35mg (収率:82%) 得た。

10

化合物35の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 10.61 (1H, br), 7.65 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.6Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.58 (1H, br), 4.52 (2H, s), 4.14 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.09 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 7.6, 3.3Hz), 1.55 (9H, s), 1.25 (1H, dd, J = 4.6, 3.4Hz)

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1751, 1701, 1616, 1512, 1458, 1392, 1294, 1142

FABMS (m/z); 549 (M + H)<sup>+</sup>

20

#### 実施例36 化合物36の合成

実施例35で得られた化合物35の99mg (0.18mmol) にアセトニトリル5ml, 48%臭化水素酸0.155mlを加え、室温で1時間撹拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン5mlに溶解し、-78 でp-ニトロフェニルクロロホルメート109mg (0.54mmol)、引き続きトリエチルアミン0.076ml (0.54mmol)を加え1時間撹拌した。この反応液に50%ジメチルアミン水溶液0.162ml (1.8mmol)を加え、-78 から0 で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30ml, クロロホルム:メタノール = 20:1) で精製し、化合物36のエステル体を44mg (収率:35%) 得た。このエステル体30mg (0.043mmol) にエチレンジクロライド1ml, トリフルオロ酢酸0.051mlを加え、80 で24時間撹拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30ml, クロロホルム:メタノール:酢酸 = 100:10:1) で精製し、化合物36を23mg (収率:83%) 得た。

30

化合物36の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm); 12.01 (1H, br), 8.02 (1H, br), 7.51 (1H, d, J = 15.1Hz), 7.26 (1H, br d, J = 8.5Hz), 7.17 (1H, br s), 6.97 (1H, d, J = 15.1Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.5Hz), 4.50 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.78 (2H, br), 3.15 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.65 (3H, s)

40

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1701, 1585, 1437, 1416, 1317, 1267, 1169

FABMS (m/z); 645, 643 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例37 化合物37の合成

60%水素化ナトリウム10mg (0.25mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlを加え、化合物(A)50mg (0.19mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1.5mlを加え、アルゴン雰囲気下 -20 で2時間撹拌した。この反応溶液に、3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル103mg (0.25mol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液2.0mlを加え、-20 から0 で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し

50

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30ml, クロロホルム：メタノール = 80:1）で精製し、化合物37の t - ブトキシカルボニル（Boc）体を98mg（収率：97%）得た。

化合物37のBoc体の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR（270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）（ppm）；10.76（1H, br）, 8.37（1H, br）, 7.78（1H, d,  $J = 15.1$  Hz）, 7.17（1H, dd,  $J = 8.6, 2.3$ Hz）, 7.11（1H, br s）, 6.84（1H, d,  $J = 8.6$ Hz）, 6.79（1H, br）, 6.74（1H, d,  $J = 15.5$ Hz）, 4.24（1H, d,  $J = 10.5$ Hz）, 4.16（1H, dd,  $J = 10.4, 3.9$ Hz）, 3.92（3H, s）, 3.82（3H, s）, 3.54（1H, m）, 2.60（3H, s）, 2.36（1H, dd,  $J = 7.5, 3.3$ Hz）, 1.54（9H, s）, 1.32（1H, dd,  $J = 4.0, 3.3$ Hz）

IR（KBr）（ $\text{cm}^{-1}$ ）；1705, 1614, 1531, 1390, 1261, 1219, 1157

FABMS（ $m/z$ ）；534（ $M + H$ ）<sup>+</sup>

化合物37のBoc体の30mg（0.056mmol）をエチレンジクロライド3mlに溶解し、48%臭化水素酸0.1mlを加え50 で2時間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30ml, クロロホルム：メタノール = 40:1）で精製し、化合物37を12mg（収率：49%）得た。

化合物37の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR（270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ）（ppm）；12.40（1H, br）, 7.53（1H, d,  $J = 15.5$ Hz）, 7.03（1H, d,  $J = 1.7$ Hz）, 6.96（1H, dd,  $J = 8.3, 1.8$ Hz）, 6.88（1H, d,  $J = 8.3$ Hz）, 6.83（1H, br）, 6.76（1H, d,  $J = 15.5$ Hz）, 4.88（2H, s）, 4.30（1H, d,  $J = 10.5$ Hz）, 4.22（1H, dd,  $J = 10.4, 4.9$ Hz）, 3.85（3H, s）, 3.76（3H, s）, 3.48（1H, m）, 2.50（3H, s）, 2.11（1H, dd,  $J = 7.3, 4.0$  Hz）, 1.35（1H, dd,  $J = 4.6, 3.3$ Hz）

IR（KBr）（ $\text{cm}^{-1}$ ）；1703, 1612, 1514, 1446, 1390, 1271, 1217, 1111

FABMS（ $m/z$ ）；434（ $M + H$ ）<sup>+</sup>

#### 実施例38 化合物38の合成

実施例37で得られた化合物37のBoc体の30mg（0.056mmol）をアセトニトリル3mlに溶解し、48%臭化水素酸0.015mlを加え、0 で1時間撹拌した。この反応混合物にpH4の酢酸緩衝液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン3mlに溶解し、-78 でメチルクロロホルメート0.013ml（0.17mmol）、引き継ぎトリエチルアミン0.024ml（0.17mmol）を加え1時間撹拌した。この反応混合物にpH4の酢酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 80:1）で精製し、化合物38のBoc体を32mg（収率：85%）得た。このBoc体25mg（0.037mmol）にエチレンジクロライド2ml, 48%臭化水素酸0.065mlを加え、80 で1時間撹拌した。この反応混合物にpH7のリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 10:1）で精製し、化合物38を13mg（収率：61%）得た。

化合物38の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR（270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）（ppm）；8.58（1H, br）, 8.42（1H, br）, 7.73（1H, d,  $J = 15.2$  Hz）, 7.71（1H, t,  $J = 4.5$ Hz）, 7.01（2H, br）, 6.98（1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$ Hz）, 6.80（1H, d,  $J = 8.3$ Hz）, 6.75（1H, d,  $J = 15.2$ Hz）, 4.56（1H, m）, 4.47（1H, br d,  $J = 10.6$ Hz）, 4.30（1H, dd,  $J = 8.6, 8.6$ Hz）, 3.97（3H, s）, 3.95（3H, s）, 3.90（3H, s）, 3.80（1H, dd,  $J = 9.5, 2.3$  Hz）, 3.23（1H, dd,  $J = 9.6, 9.6$ Hz）, 2.71（3H, s）

IR（KBr）（ $\text{cm}^{-1}$ ）；1767, 1647, 1514, 1439, 1282, 1221, 1115

FABMS（ $m/z$ ）；574, 572（ $M + H$ ）<sup>+</sup>

#### 実施例39 化合物39の合成

実施例37で得られた化合物37のBoc体の29mg（0.054mmol）にアセトニトリル3ml, 48%臭化

10

20

30

40

50

水素酸0.02mlを加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン3mlに溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ でp-ニトロフェニルクロロホルメート33mg(0.16mmol)、引き継ぎトリエチルアミン0.023ml(0.16mmol)を加え1時間攪拌した。この反応液にN-メチルピペラジン0.021ml(0.19mmol)を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml, クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、化合物39のBoc体を20mg(収率:50%)得た。このBoc体20mg(0.027mmol)にエチレンジクロライド2ml、48%臭化水素酸0.025mlを加え $50^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml, クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、化合物39を15mg(収率:87%)得た。

10

化合物39の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.80 (1H, s), 8.25 (1H, br), 7.73 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, br s), 6.80 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J = 15.8\text{Hz}$ ), 4.57 (1H, m), 4.47 (1H, br d,  $J = 10.2\text{Hz}$ ), 4.30 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.81 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.3\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, br), 3.63 (2H, br), 2.68 (3H, s), 2.50 (4H, br), 2.37 (3H, s)  
 $\text{IR}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1699, 1646, 1589, 1514, 1437, 1408, 1284, 1257, 1219, 1151, 1095  
 $\text{FABMS}$  ( $m/z$ ); 642, 640 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

20

#### 実施例40 化合物40の合成

実施例39で得られた化合物39の15mg(0.023mmol)にメタノール1mlを加え、6.86mol/L塩化水素-エタノール0.005mlを加え $0^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物40を16mg得た。

化合物40の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.09 (1H, br), 10.64 (1H, br), 8.10 (1H, br), 7.49 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, br s), 7.16 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 15.1\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, m), 4.19 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, br), 3.49 (9H, br), 2.89 (3H, s), 2.68 (3H, s)  
 $\text{IR}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1699, 1645, 1514, 1439, 1412, 1281, 1219  
 $\text{FABMS}$  ( $m/z$ ); 642, 640 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

30

#### 実施例41 化合物41の合成

60%水素化ナトリウム7.5mg(0.19mmol)にN,N-ジメチルホルムアミド0.2mlを加え、化合物(A)40mg(0.155mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1.0mlを加え、アルゴン雰囲気下 $-20^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この反応溶液に、3-ジメチルアミノ-4-メトキシ桂皮酸のp-ニトロフェニルエステル64mg(0.19mol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1.0mlを加え、 $-20^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20ml, クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、化合物41を46mg(収率:64%)得た。

40

化合物41の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.73 (1H, br), 7.77 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J = 10.9\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J = 11.0, 4.6\text{Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.55 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.11 (1H, dd,  $J = 7.6, 3.2\text{Hz}$ ), 1.32 (1H, dd,  $J = 4.9, 3.3\text{Hz}$ )  
 $\text{IR}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1705, 1614, 1576, 1387, 1240, 1219, 1109  
 $\text{FABMS}$  ( $m/z$ ); 462 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

50

## 実施例42 化合物42の合成

実施例41で得られた化合物41の24mg (0.052mmol) にアセトニトリル1ml, 48%臭化水素酸0.018mlを加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた粗生成物を塩化メチレン1ml, トルエン0.5mlに溶解し、-78℃でp-ニトロフェニルクロロホルム32mg (0.16mmol)、引き継ぎトリエチルアミン0.029ml (0.21mmol)を加え1時間攪拌した。この反応液にN-メチルピペラジン0.021ml (0.19mmol)を加え、-78℃から0℃で2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml, クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、化合物42を22mg(収率:63%)得た。

10

化合物42の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.80 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.77 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.45 - 4.57 (2H, m), 4.32 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.80 (1H, m), 3.79 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.23 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 2.85 (6H, s), 2.68 (3H, s), 2.50 (4H, br), 2.37 (3H, s)

FABMS (m/z); 670, 668 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1726, 1697, 1646, 1408, 1240, 1215, 1149, 1093

## 実施例43 化合物43の合成

実施例42で得られた化合物42の22mg (0.033mmol) にメタノール1mlを加え、6.86mol/L塩化水素-エタノール0.006mlを加え0℃で2時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物43を21mg得た。

20

化合物43の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.09 (1H, br), 10.55 (1H, br), 8.10 (1H, br s), 7.58 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.46 (2H, br), 7.04 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.03 (1H, br), 4.49 (4H, m), 4.18 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, br d, J = 9.9Hz), 3.48 (3H, br), 2.85 (10H, s), 2.68 (3H, s), 2.50 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1716, 1697, 1647, 1510, 1434, 1414, 1246, 1217, 1095

## 実施例44 化合物44の合成

実施例41で得られた化合物41の20.4mg (0.0442mmol) にアセトニトリル1.86ml及び48%臭化水素酸15 $\mu\text{l}$ を加え、室温で60分間攪拌した後、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.86mlに溶解し、0℃で、無水酢酸12.9 $\mu\text{l}$  (0.137mmol)、4-ジメチルアミノピリジン17.3mg (0.141mmol)を加え、1時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製し、化合物44を23.8mg(収率92%)得た。

30

化合物44の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.33 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.16 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.54 (1H, br), 4.48 (1H, d, J = 11.2Hz), 4.33 (1H, brt, J = 8.9Hz), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.80 (1H, brd, J = 7.6Hz), 3.23 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 2.84 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.34 (3H, s)

40

FABMS (m/z); 586, 584 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1767, 1697, 1645, 1508, 1435, 1414, 1321, 1246, 1190, 1088, 1028

## 実施例45 化合物45の合成

実施例44で得られた化合物44の20.4mg (0.0349mmol) に乾燥させた酢酸エチル1.7mlを加え、6.86mol/L塩化水素-エタノール溶液10.17 $\mu\text{l}$ を加え、室温で3時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物45を24.6mg得た。

化合物45の理化学的性質は以下の通りである。

50

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz, DMSO -  $d_6$ ) (ppm); 12.07 (1H, s), 8.06 (1H, brs), 7.95 (1H, br), 7.80 - 7.83 (1H, br), 7.63 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.15 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.43 - 4.53 (3H, br), 3.98 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, br), 3.09 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.39 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1759, 1693, 1651, 1514, 1437, 1414, 1277, 1203, 1090, 1014

#### 実施例46 化合物46の合成

60%水素化ナトリウム6.4mg (0.16mmol) にN,N - ジメチルホルムアミド0.3mlを加え、化合物(A) 34mg (0.13mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.9mlを加え、アルゴン雰囲気下 - 20 で2時間撹拌した。この反応溶液に、3 - ジエチルアミノ - 4 - メトキシ桂皮酸のp - ニトロフェニルエステル58mg (0.16mol) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液0.5mlを加え、- 20 から0 で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30ml, クロロホルム:メタノール = 50:1)で精製し、化合物46を55mg (収率:87%) 得た。

化合物46の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.39 (1H, br), 7.76 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.6, 1.9Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.70 (1H, d, J = 15.1Hz), 6.67 (1H, br s), 4.22 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.15 (1H, dd, J = 10.9, 4.6Hz), 3.90 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.54 (1H, m), 3.19 (4H, q, J = 7.3Hz), 2.60 (3H, s), 2.36 (1H, dd, J = 7.6, 3.6Hz), 1.32 (1H, dd, J = 5.3, 3.5Hz), 1.05 (6H, t, J = 7.0Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1701, 1616, 1508, 1389, 1255, 1109

FABMS (m/z); 490 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例47 化合物47の合成

実施例46で得られた化合物46の16mg (0.033mmol) にアセトニトリル1.5ml及び48%臭化水素酸0.06mlを加え、室温で1時間撹拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.5mlに溶解し、- 78 でメチルクロロホルム0.08ml (0.10mmol)、引き続きトリエチルアミン0.014ml (0.10mmol)を加え1時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20ml, クロロホルム:メタノール = 80:1)で精製し、化合物47を17mg (収率:82%) 得た。

化合物47の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.63 (1H, br), 8.43 (1H, br), 7.78 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.9, 2.0Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.75 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.74 (1H, br s), 4.56 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 10.5, 1.7Hz), 4.34 (1H, dd, J = 10.4, 10.4Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 6.7, 2.3Hz), 3.25 (1H, dd, J = 6.7, 6.7Hz), 3.21 (4H, q, J = 6.9Hz), 2.71 (3H, s), 1.06 (6H, t, J = 7.0Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1699, 1653, 1645, 1591, 1506, 1412, 1257

FABMS (m/z); 629, 627 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例48 化合物48の合成

実施例46で得られた化合物46の20mg (0.041mmol) にアセトニトリル2ml及び48%臭化水素酸0.1mlを加え、室温で1時間撹拌した。この反応混合物に1mol/L臭化水素酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン2mlに溶解し、0 でビス(p - ニトロフェニル)カーボネイト38mg (0.125mmol)、引き続きトリエチルアミン0.018ml (0.13mmol)を加え2時間撹拌した。この反応液にN - メチルピペラジン0.023ml (0.17mmol)を加え、0 で2時間撹拌した。この反応混合物にpH7の0.2mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽

10

20

30

40

50

出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30ml, クロロホルム：メタノール = 20:1）で精製し、化合物48を14mg（収率：50%）得た。

化合物48の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 8.78 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.28 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.76 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.58 (1H, m), 4.47 (1H, br d, J = 10.6Hz), 4.31 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.79 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.21 (4H, q, J = 6.9Hz), 2.69 (3H, s), 2.51 (4H, br), 2.37 (3H, s), 1.07 (6H, t, J = 6.9Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1652, 1591, 1506, 1408, 1292, 1259, 1217, 1093

10

#### 実施例49 化合物49の合成

実施例48で得られた化合物48の11mg（0.016mmol）にエタノール1mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール0.004mlを加え0 で1時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物49を13mg得た。

化合物49の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.19 (1H, br), 10.88 (1H, br), 8.10 (2H, br), 7.60 (1H, br d, J = 8.6Hz), 7.40 (1H, br s), 7.24 (1H, br s), 7.00 (1H, br), 4.58 (3H, m), 3.85 (6H, s), 3.81 ~ 3.26 (6H, m), 3.21 (4H, q, J = 7.2Hz), 2.88 (4H, br), 2.69 (3H, s), 2.51 (4H, br), 2.37 (3H, s), 1.07 (6H, t, J = 7.0Hz)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1714, 1645, 1435, 1417, 1410, 1255, 1219

20

FABMS (m/z); 698, 696 (M + H)<sup>+</sup>

#### 実施例50 化合物50の合成

実施例41で得られた化合物41の32.2mg（0.0698mmol）にアセトニトリル2.94ml及び35%塩酸18.2 $\mu\text{l}$ を加え、室温で60分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン2.94mlに溶解し、0 で、無水酢酸20.4 $\mu\text{l}$ （0.216mmol）、4 - ジメチルアミノピリジン27.2mg（0.223mmol）を加え、2時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/LMリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 15:1）で精製し、化合物50を26.3mg（収率70%）得た。

30

化合物50の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.62 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J = 15.1Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.6Hz), 7.15 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.41 - 4.54 (1H, br), 4.50 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.32 (1H, dd, J = 9.2, 8.2Hz), 3.92 (6H, s), 3.85 - 3.90 (1H, m), 3.35 (1H, dd, J = 10.2, 10.2Hz), 2.83 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.32 (3H, s)

FABMS (m/z); 542, 540 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1643, 1591, 1510, 1437, 1414, 1242, 1190, 1115, 1090

#### 実施例51 化合物51の合成

実施例50で得られた化合物50の18.3mg（0.0339mmol）に乾燥させた酢酸エチル1.52mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液9.9 $\mu\text{l}$ を加え、室温で2時間50分攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物51を20.0mg得た。

40

化合物51の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.09 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 7.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.17 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.38 - 4.52 (3H, m), 3.99 (3H, s), 3.91 (1H, brd, J = 9.2Hz), 3.84 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J = 9.9, 9.3Hz), 3.12 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.39 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1693, 1651, 1516, 1470, 1435, 1414, 1277, 1203, 1190, 1090

#### 実施例52 化合物52の合成

化合物41の28.5mg（0.0618mmol）にアセトニトリル1.5ml及び5%臭化水素酸 - メタノール

50

ル溶液300mgを加え、室温で50分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.48mlに溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、*p*-ニトロフェニルクロロホルメート37.4mg (0.185mmol)、トリエチルアミン25.8 $\mu\text{l}$  (0.185mmol)を加え、40分間攪拌した。次に、この溶液に、1-メチルヒドラジン16.4 $\mu\text{l}$  (0.309mmol)を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で、1時間30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール = 15:1）で精製し、化合物52を28.0mg（収率74%）得た。

化合物52の理化学的性質は以下の通りである。

10

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.92 - 10.16 (1H, br), 8.24 (1H, brs), 7.80 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.45 - 4.54 (1H, br), 4.47 (1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.2\text{Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.77 (1H, dd,  $J = 9.5, 1.9\text{Hz}$ ), 3.28 (3H, br), 3.20 (1H, d,  $J = 9.9, 9.9\text{Hz}$ ), 2.84 (6H, s), 2.30 (3H, s)

FABMS (m/z); 616, 614 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1686, 1647, 1508, 1437, 1414, 1246, 1219, 1188, 1159, 1111

#### 実施例53 化合物53の合成

実施例52で得られた化合物52の18.0mg (0.0293mmol)に乾燥した酢酸エチル2.0mlを加え、5%臭化水素酸-エタノール溶液142mgを加え、 $-20^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物53を20.7mg得た。

20

化合物53の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.02 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 7.97 (1H, brs), 7.83 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J = 14.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.40 - 4.58 (3H, br), 3.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (1H, brd,  $J = 10.0\text{Hz}$ ), 3.11 (6H, s), 2.67 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1650, 1645, 1516, 1464, 1435, 1416, 1279, 1219, 1190, 1159, 1107, 1092

#### 実施例54 化合物54の合成

化合物41の40.0mg (0.0867mmol)にアセトニトリル2.10ml及び5%臭化水素酸-メタノール溶液421mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン2.10mlに溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で、ニコチン酸32.0mg (0.260mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド53.7mg (0.260mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン31.8mg (0.260mmol)を加え、 $-20^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール = 25:1）で精製し、化合物54を47.4mg（収率84%）得た。

30

化合物54の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 11.79 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.67 (1H, brs), 8.29 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, br), 7.23 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.57 - 4.68 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.2\text{Hz}$ ), 3.97 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.85 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.4\text{Hz}$ ), 3.26 (1H, dd,  $J = 9.9, 9.9\text{Hz}$ ), 2.83 (6H, s), 2.71 (3H, s)

40

FABMS (m/z); 649, 647 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1647, 1591, 1508, 1437, 1410, 1267, 1246, 1217, 1192, 1093

#### 実施例55 化合物55の合成

実施例54で得られた化合物54の47.4mg (0.0732mmol)に乾燥した酢酸エチル2.6mlを加え、5%臭化水素酸-メタノール溶液355mgを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を

50

減圧下濃縮し、化合物55を51.8mg得た。

化合物55の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.16 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.57 (1H, dt, J = 7.9, 2.0Hz), 8.23 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.9, 5.0Hz), 7.65 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.47 - 4.60 (3H, br), 4.02 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 10.6, 2.6Hz), 3.51 (1H, dd, J = 9.6, 8.6Hz), 3.18 (6H, s), 2.64 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1686, 1647, 1516, 1466, 1458, 1437, 1414, 1279, 1219, 1097

#### 実施例56 化合物56の合成

化合物41の30.0mg (0.065mmol) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.58mlに溶解し、-20℃で4-ジメチルアミノ安息香酸32.2mg (0.195mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド40.2mg (0.195mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン23.8mg (0.195mmol)を加え、-20℃から室温で5時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)で精製し、粗生成物を57.8mg得た。次に、高速液体クロマト分取(アセトニトリル:水=90:10)で精製し、化合物56を27.2mg(収率61%)得た。

化合物56の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.50 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 7.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.15 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.50 (2H, d, J = 8.9Hz), 4.48 - 4.58 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.27 (1H, dd, J = 10.6, 8.4Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 9.6, 2.3Hz), 3.20 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 3.00 (6H, s), 2.83 (6H, s), 2.48 (3H, s)

FABMS (m/z); 691, 689 (M + H) $^+$   
IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1686, 1647, 1606, 1508, 1437, 1412, 1269, 1182, 1090

#### 実施例57 化合物57の合成

化合物41の30.0mg (0.065mmol) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.58mlに溶解し、-20℃で3-アミノピラジン - 2-カルボン酸27.1mg (0.195mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド40.2mg (0.195mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン23.8mg (0.195mmol)を加え、-20℃から室温で4時間30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、化合物57を36.2mg(収率84%)得た。

化合物57の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 11.47 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 8.18 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.75 (1H, d, J = 16.8Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.3, 1.7Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.73 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.10 - 6.70 (2H, br), 4.48 - 4.59 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.29 (1H, dd, J = 9.6, 9.2Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J = 9.6, 2.0Hz), 3.22 (1H, dd, J = 10.2, 10.2Hz), 2.83 (6H, s), 2.59 (3H, s)

FABMS (m/z); 665, 663 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1647, 1637, 1595, 1508, 1437, 1410, 1298, 1246, 1221, 1192, 1092

#### 実施例58 化合物58の合成

実施例57で得られた化合物57の23.8mg (0.0359mmol) に乾燥した酢酸エチル1.65mlを加え

10

20

30

40

50

、5%臭化水素酸-メタノール溶液177mgを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物58を26.4mg得た。

化合物58の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.13 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.14 (2H, brs), 8.07 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.66 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.43 (3H, br), 7.35 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.21 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.13 - 4.41 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.84 (1H, brd, J = 11.2Hz), 3.18 (6H, s), 2.62 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1689, 1645, 1601, 1516, 1437, 1414, 1279, 1219, 1190, 1095

#### 実施例59 化合物59の合成

化合物41の40.0mg (0.0867mmol) にアセトニトリル2.11ml及び5%臭化水素酸-メタノール溶液421mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン2.11mlに溶解し、-78℃でp-ニトロフェニルクロロホルメート52.0mg (0.258mmol)、トリエチルアミン36.0 $\mu\text{l}$  (0.258mmol)を加え、30分間攪拌した。次に、この溶液に、1-アミノ-4-メチルピペラジン51.8 $\mu\text{l}$  (0.430mmol)を加え、0℃から室温で7時間30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)で精製し、化合物59を27.7mg(収率47%)得た。

化合物59の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 10.08 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 1.7Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.75 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.45 - 4.55 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 11.2Hz), 4.26 (1H, dd, J = 10.2, 8.9Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 8.9, 1.9Hz), 3.17 (1H, dd, J = 9.9, 9.9Hz), 2.96 (4H, br), 2.83 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.49 (4H, br), 2.23 (3H, s)

FABMS (m/z); 685, 683 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1645, 1591, 1508, 1446, 1414, 1246, 1215, 1190, 1088

#### 実施例60 化合物60の合成

実施例59で得られた化合物59の27.7mg (0.0405mmol) に乾燥した酢酸エチル1.82mlを加え、5%臭化水素酸-メタノール溶液262mgを加え、室温で60分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物60を31.3mg得た。

化合物60の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.09 (1H, s), 9.53 (1H, br), 9.48 (1H, s), 8.03 (2H, brs), 7.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.18 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.39 - 4.58 (3H, m), 4.00 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J = 9.4, 2.8Hz), 3.45 (4H, br), 3.14 (6H, s), 3.08 - 3.25 (5H, br), 2.82 (3H, d, J = 4.3Hz), 2.66 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1743, 1689, 1649, 1516, 1464, 1435, 1416, 1279, 1219, 1190, 1094

#### 実施例61 化合物61の合成

化合物41の30.0mg (0.065mmol) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸-メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.58mlに溶解し、-78℃でp-ニトロフェニルクロロホルメート39.3mg (0.195mmol)、トリエチルアミン27.2 $\mu\text{l}$  (0.195mmol)を加え、40分間攪拌した。次に、この溶液に、1,1-ジメチルヒドラジン24.7 $\mu\text{l}$  (0.325mmol)を加え、-20℃から室温で3時間40分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、化合物61を21.9mg(収率54%)得た。

化合物61の理化学的性質は以下の通りである。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.78 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 7.80 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J = 6.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, br), 6.87 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.42 - 4.52 (1H, m), 4.41 (1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.26 (1H, dd,  $J = 9.9, 8.9\text{Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.72 (1H, brd,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.16 (1H, dd,  $J = 9.2, 8.1\text{Hz}$ ), 2.84 (6H, s), 2.64 (6H, s), 2.48 (3H, s)

FABMS (m/z); 630, 628 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1734, 1697, 1645, 1591, 1508, 1458, 1437, 1414, 1246, 1217, 1190, 1098

#### 実施例62 化合物62の合成

実施例61で得られた化合物61の15.8mg (0.0251mmol) に乾燥した酢酸エチル1.13mlを加え、5%臭化水素酸 - メタノール溶液122mgを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物62を18.2mg得た。

10

化合物62の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.08 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 8.02 (2H, brs), 7.87 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.39 - 4.58 (3H, m), 4.01 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.6\text{Hz}$ ), 3.15 (6H, s), 2.65 (6H, s), 2.61 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1749, 1695, 1684, 1647, 1516, 1471, 1437, 1414, 1277, 1219, 1095

#### 実施例63 化合物63の合成

化合物41の30.0mg (0.065mmol) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.40mlに溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で p - ニトロフェニルクロロホルメート39.3mg (0.195mmol)、トリエチルアミン27.2 $\mu\text{l}$  (0.195mmol)を加え、40分間攪拌した。次に、この溶液に、1,2 - ジメチルヒドラジン・2塩酸塩43.2mg (0.325mmol)、トリエチルアミン90.6 $\mu\text{l}$  (0.65mmol)をクロロホルム0.2mlに溶解し加え、 $-20^\circ\text{C}$  で2時間50分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 30:1) で精製し、化合物63を35.0mg (収率86%)得た。

20

化合物63の理化学的性質は以下の通りである。

30

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.87 (1H, brs), 9.63 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 4.42 - 4.55 (1H, br), 4.47 (1H, d,  $J = 10.2\text{Hz}$ ), 4.34 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.77 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.0\text{Hz}$ ), 3.26 (3H, brs), 3.19 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.9\text{Hz}$ ), 2.85 (6H, s), 2.69 (3H, s), 2.36 (3H, brs)

FABMS (m/z); 630, 628 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1647, 1591, 1508, 1458, 1435, 1414, 1246, 1219, 1190, 1157, 1109

#### 実施例64 化合物64の合成

実施例63で得られた化合物63の25.8mg (0.0410mmol) に乾燥した酢酸エチル1.85mlを加え、5%臭化水素酸 - メタノール溶液199mgを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物64を28.2mg得た。

40

化合物64の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$  - NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.04 (1H, s), 8.12 (2H, brs), 7.92 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 15.2\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J = 15.5\text{Hz}$ ), 4.39 - 4.60 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (1H, brd,  $J = 10.7\text{Hz}$ ), 3.19 (6H, s), 2.67 (3H, s), 2.50 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1695, 1651, 1645, 1516, 1471, 1441, 1435, 1416, 1279, 1219, 1107

#### 実施例65 化合物65の合成

化合物41の25.0mg (0.0542mmol) にアセトニトリル1.32ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液351mgを加え、室温で30分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。

50

得られた粗生成物を塩化メチレン1.32mlに溶解し、-20℃で4-(4-メチルピペラジニルメチル)安息香酸38.1mg(0.163mmol)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩31.2mg(0.163mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン19.9mg(0.163mmol)を加え、-20℃から室温で6時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、化合物65を25.0mg(収率61%)得た。

化合物65の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.27 (1H, brs), 8.32 (1H, brs), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 15.2$ Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.6$ Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 15.2$ Hz), 4.48 - 4.60 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 10.6$ Hz), 4.29 (1H, dd,  $J = 9.5, 8.9$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.3$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.21 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.9$ Hz), 2.83 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.48 (8H, br), 2.30 (3H, s)

FABMS (m/z); 760, 758 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1740, 1697, 1647, 1508, 1446, 1412, 1248, 1217, 1192, 1140, 1090

#### 実施例66 化合物66の合成

実施例65で得られた化合物65の18.0mg(0.0237mmol)に乾燥した酢酸エチル1.00mlを加え、5%臭化水素酸-メタノール溶液153mgを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物66を22.9mg得た。

化合物66の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.14 (1H, s), 9.51 (1H, br), 8.21 (2H, d,  $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 15.2$ Hz), 7.75 - 7.89 (2H, br), 7.63 (2H, d,  $J = 8.9$ Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 5.9$ Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.6$ Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 15.5$ Hz), 4.45 - 4.58 (3H, br), 3.97 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.83 (1H, brd,  $J = 9.7$ Hz), 3.06 (8H, br), 2.81 (3H, s), 2.63 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1734, 1695, 1647, 1616, 1516, 1437, 1412, 1263, 1217, 1092, 1018

#### 実施例67 化合物67の合成

化合物6の10.0mg(0.0238mmol)にアセトニトリル0.4ml及び48%臭化水素酸5.6 $\mu\text{l}$ を加え、室温で50分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン0.26mlに溶解し、-20℃でニコチン酸6.1mg(0.0495mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド20.4mg(0.099mmol)を含む塩化メチレン0.10mlを加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン6.1mg(0.0495mmol)を加え、-20℃から室温で18時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、化合物67を10.9mg(収率76%)得た。

化合物67の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 11.44 (1H, brs), 9.32 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J = 4.9$ Hz), 8.71 (2H, s), 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 15.5$ Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 7.9, 4.9$ Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 15.5$ Hz), 4.59 - 4.69 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J = 10.6$ Hz), 4.34 (1H, dd,  $J = 10.6, 8.9$ Hz), 4.06 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.86 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.6$ Hz), 3.31 (1H, dd,  $J = 10.2, 9.9$ Hz), 2.71 (3H, s)

FABMS (m/z); 608, 606 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1653, 1593, 1475, 1435, 1412, 1335, 1271, 1219, 1093

#### 実施例68 化合物68の合成

化合物6の40.0mg(0.0951mmol)にアセトニトリル2.32ml及び6.86mol/L塩化水素-エタノール溶液41.6 $\mu\text{l}$ を加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮

10

20

30

40

50

した。得られた粗生成物を塩化メチレン2.32mlに溶解し、-78 で p - ニトロフェニルクロロホルメート57.5mg (0.285mmol)、トリエチルアミン53 $\mu$ l (0.380mmol)を加え、50分間攪拌した。次に、この溶液に1 - アミノ - 4 - メチルピペラジン57.2 $\mu$ l (0.476mmol)を加え、-78 から0 で24時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=6:1)で精製し、化合物68を19.5mg(収率34%)得た。

化合物68の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.67 (1H, brs), 8.73 (2H, s), 8.20 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.12 (1H, br), 6.90 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.40 - 4.47 (1H, br), 4.39 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.21 (1H, dd, J = 9.4, 8.9Hz), 4.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (1H, br), 3.35 (1H, dd, J = 10.9, 9.4Hz), 2.95 (4H, br), 2.51 (7H, br), 2.26 (3H, s)

FABMS (m/z); 600, 598 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1743, 1697, 1653, 1593, 1475, 1437, 1412, 1338, 1215, 1090

#### 実施例69 化合物69の合成

実施例68で得られた化合物68の16.2mg (0.0271mmol)に乾燥した酢酸エチル1.22mlを加え、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液7.9 $\mu$ lを加え、-20 で20分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物69を15.5mg得た。

化合物69の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm); 12.15 (1H, brs), 10.21 - 10.28 (1H, br), 9.51 (1H, s), 9.09 (2H, s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.38 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.52 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.31 - 4.49 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.85 (1H, brd, J = 10.9Hz), 3.83 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 10.4, 9.9Hz), 3.05 - 3.29 (8H, m), 2.78 (3H, brd, J = 3.3Hz), 2.66 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1691, 1686, 1653, 1649, 1595, 1475, 1458, 1437, 1414, 1215, 1190

#### 実施例70 化合物70の合成

化合物6の80mg (0.190mmol)にアセトニトリル4.0ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液922mgを加え、室温で40分攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン3.0ml、トルエン1.13mlの混合溶媒に溶解し、-78 で p - ニトロフェニルクロロホルメート115mg (0.570mmol)、トリエチルアミン106 $\mu$ l (0.760mmol)を加え、1時間40分攪拌した。次に、この溶液に1 - アミノ - 4 - メチルピペラジン114 $\mu$ l (0.95mmol)を加え、-20 から室温で17時間40分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=9:1:0.2)で精製し、粗生成物を45mg得た。次に、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=150:15:1)で精製し、化合物70を33.9mg(収率28%)得た。

化合物70の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm); 9.37 (1H, brs), 8.74 (2H, s), 8.23 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.91 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.70 (1H, br), 4.50 - 4.60 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 10.6Hz), 4.27 (1H, dd, J = 9.6, 9.2Hz), 4.07 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.78 (1H, dd, J = 9.9, 2.3Hz), 3.22 (1H, dd, J = 9.9, 9.2Hz), 2.97 (4H, br), 2.61 (3H, s), 2.58 (4H, br), 2.30 (3H, s)

FABMS (m/z); 644, 642 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1703, 1695, 1651, 1593, 1473, 1456, 1435, 1412, 1338, 1271, 1215, 1190, 1090

#### 実施例71 化合物71の合成

実施例70で得られた化合物70の14.0mg (0.0218mmol)に乾燥した酢酸エチル0.98mlを加え

10

20

30

40

50

、6.86mol/L塩化水素 - エタノール溶液6.4 $\mu$ lを加え、-20 $^{\circ}$ Cで20分間攪拌した。この反応液にジエチルエーテルを加え減圧下濃縮し、化合物71を14.4mg得た。

化合物71の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.13 (1H, brs), 10.04 (1H, br), 9.50 (1H, s), 9.09 (2H, s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.37 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.37 - 4.57 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2Hz), 3.97 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.80 (1H, brd, J = 10.8 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 9.2, 8.6Hz), 3.00 - 3.30 (8H, m), 2.80 (3H, s), 2.66 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1736, 1697, 1653, 1595, 1473, 1458, 1411, 1340, 1219, 1092

#### 実施例72 化合物72の合成

実施例70で得られた化合物70の33.9mg (0.0528mmol)に乾燥した酢酸エチル2.0mlを加え、5%臭化水素酸 - メタノール溶液171mgを加え、-20 $^{\circ}$ Cで20分間攪拌した。この反応液にジエチルエーテルを加え減圧下濃縮し、化合物72を36.8mg得た。

化合物72の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm); 12.09 (1H, brs), 9.58 (1H, brs), 9.48 (1H, brs), 9.08 (2H, s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.37 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.37 - 4.57 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2Hz), 3.97 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, brd, J = 9.6Hz), 3.00 - 3.30 (7H, br), 2.80 (3H, s), 2.66 (3H, s)

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1747, 1697, 1653, 1595, 1475, 1437, 1414, 1340, 1219, 1093

#### 実施例73 化合物73の合成

化合物6の29.6mg (0.0704mmol)にアセトニトリル1.27ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液342mgを加え、室温で45分間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.7mlに溶解し、0 $^{\circ}$ Cで、無水チオジグリコール酸28.8mg (0.218mmol)、4-ジメチルアミノピリジン27.5mg (0.225mmol)を加え、0 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。この反応混合物にpH7の0.01mol/Lリン酸緩衝液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8:1:0.1)で精製し、化合物73を23.6mg (収率53%)得た。

化合物73の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm); 8.49 (2H, s), 8.06 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 13.2Hz), 6.64 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.37 - 4.47 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 10.4Hz), 4.17 (1H, dd, J = 10.9, 8.3Hz), 3.98 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J = 9.6, 2.3Hz), 3.64 (2H, s), 3.34 (2H, s), 3.24 (1H, dd, J = 10.2, 8.9Hz), 2.47 (3H, s)

FABMS (m/z); 635, 633 (M + H) $^+$

IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ); 1697, 1657, 1597, 1477, 1435, 1414, 1338, 1273, 1219, 1109

#### 実施例74 化合物74の合成

化合物6の25.2mg (0.0599mmol)にアセトニトリル1.45ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液291mgを加え、室温で50分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.0ml、トルエン0.45mlの混合溶媒に溶解し、-78 $^{\circ}$ Cでp-ニトロフェニルクロロホルメート36.2mg (0.180mmol)、トリエチルアミン25 $\mu$ l (0.180mmol)を加え、35分間攪拌した。次に、この溶液に、1-メチルヒドラジン15.9 $\mu$ l (0.3mmol)を加え、-78 $^{\circ}$ Cから0 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9:1)で精製し、化合物74を22.5mg (収率66%)得た。

化合物74の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm); 8.62 (2H, s), 8.11 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.82 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.39 - 4.51 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.21 (1H, dd, J = 9.9, 9.2Hz), 4.01 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 9.7, 2.5Hz), 3.24 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 3.11 (3H, s), 2.54 (3H, s)

10

20

30

40

50

FABMS (m/z); 575, 573 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1697, 1653, 1593, 1475, 1433, 1412, 1338, 1271, 1219, 1161, 1111, 1090

#### 実施例75 化合物75の合成

化合物6の30.0mg (0.0714mmol) にアセトニトリル1.73ml及び5%臭化水素酸-メタノール溶液347mgを加え、室温で40分間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.3ml、トルエン0.43mlの混合溶媒に溶解し、-20℃で4-(4-メチルピペラジニルメチル)安息香酸50.2mg (0.214mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド44.2mg (0.214mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン26.2mg (0.214mmol)を加え、-20℃から室温で21時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=6:1)で精製し、化合物75を25.7mg(収率50%)得た。

10

化合物75の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 9.33 (1H, brs), 8.68 (2H, s), 8.30 (1H, brs), 8.07 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3Hz), 6.88 (1H, d, J = 15.2Hz), 4.48 - 4.61 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.27 (1H, dd, J = 9.6, 8.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 9.6, 2.6Hz), 3.54 (2H, s), 3.25 (1H, dd, J = 10.2, 9.6Hz), 2.60 (3H, s), 2.48 (8H, br), 2.30 (3H, s)

FABMS (m/z); 719, 717 (M + H)<sup>+</sup>

20

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1738, 1697, 1657, 1593, 1475, 1435, 1412, 1336, 1265, 1217, 1090

#### 実施例76 化合物76の合成

実施例75で得られた化合物75の24.2mg (0.0337mmol) に乾燥した酢酸エチル2.46mlを加え、5%臭化水素酸-メタノール溶液136mgを加え、室温で15分間攪拌した。この反応液にジエチルエーテルを加え減圧下濃縮し、化合物76を26.6mg得た。

化合物76の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm); 12.15 (1H, brs), 9.49 (1H, br), 9.08 (2H, s), 8.22 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.16 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.37 (1H, d, J = 15.8Hz), 4.41 - 4.50 (3H, m), 3.97 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (1H, brd, J = 9.4Hz), 2.95 - 3.20 (3H, br), 2.82 (3H, s), 2.63 (3H, s)

30

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1736, 1697, 1653, 1593, 1475, 1435, 1412, 1338, 1265, 1219, 1092

#### 実施例77 化合物77の合成

化合物27の32.8mg (0.0760mmol) にアセトニトリル1.28ml及び48%臭化水素酸25.8μlを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.15mlに溶解し、-20℃でニコチン酸28.1mg (0.228mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド94.1mg (0.456mmol)を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン27.9mg (0.228mmol)を加え、-20℃から室温で15時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、粗生成物を28.5mg得た。次に、高速液体クロマト分取[アセトニトリル:0.05mol/Lリン酸緩衝液(pH5.9)=70:30]で精製し、化合物77を22.1mg(収率47%)得た。

40

化合物77の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 11.54 (1H, brs), 9.29 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.68 (1H, dd, J = 5.0, 1.7Hz), 8.31 (1H, brs), 8.20 (1H, dt, J = 7.9, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 5.0Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.68 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.56 - 4.66 (1H, m), 4.46 (1H, d, J = 10.6Hz), 4.29 (1H, dd, J = 9.6, 8.9Hz), 3.98 (3H, s), 3.85 (1H, dd, J = 9.6, 2.3Hz), 3.26 (1H, dd, J = 10.2, 9.9Hz), 3.03 (6H, s), 2.72 (3H, s)

50

FABMS (m/z); 619, 617 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1699, 1645, 1589, 1524, 1435, 1408, 1352, 1267, 1217, 1184, 1093

#### 実施例78 化合物78の合成

化合物27の42.4mg (0.0983mmol) にアセトニトリル2.39ml及び48%臭化水素酸33.4μlを加え、室温で50分攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン2.09ml、トルエン0.82mlに溶解し、-78℃でp-ニトロフェニルクロロホルメート59.4mg (0.295mmol)、トリエチルアミン41.1μl (0.295mmol)を加え、1時間20分間攪拌した。次に、この溶液にN-メチルピペラジン38.2μl (0.344mmol)を加え、-78℃から0℃で40分間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、化合物78の粗生成物を14.8mg得た。その後、高速液体クロマト分取〔アセトニトリル:0.05mol/Lリン酸緩衝液(pH5.9)=70:30〕を行い、化合物78を14.0mg(収率22%)得た。

化合物78の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm); 9.25 (1H, s), 8.23 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (1H, d, J = 14.2Hz), 6.70 (2H, d, J = 9.2Hz), 4.53 (1H, m), 4.46 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.30 (1H, dd, J = 9.6, 9.2Hz), 3.95 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J = 9.9, 2.3Hz), 3.75 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.21 (1H, dd, J = 10.2, 10.2Hz), 3.03 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.49 (4H, br), 2.35 (3H, s)

FABMS (m/z); 640, 638 (M + H)<sup>+</sup>

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1716, 1699, 1591, 1524, 1431, 1406, 1354, 1215, 1093

#### 実施例79 化合物79の合成

実施例78で得られた化合物78の16.0mg (0.025mmol) にエタノール0.76mlおよびメタノール0.38mlを加え、6.86mol/L塩化水素-エタノール溶液10.9μlを加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物79を16.9mg得た。

化合物79の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm); 12.19 (1H, s), 11.05 (1H, br), 8.09 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.54 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.91 (1H, d, J = 15.2Hz), 6.80 (2H, d, J = 7.9Hz), 4.33 - 4.55 (4H, br), 4.13 - 4.17 (1H, br), 3.78 (3H, s), 3.25 - 3.62 (5H, m), 3.00 (6H, s), 2.83 (3H, brd, J = 3.6Hz), 2.68 (3H, s)

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1716, 1699, 1647, 1589, 1508, 1437, 1217, 1093

#### 実施例80 化合物80の合成

化合物41の24.7mg (0.0535mmol) に酢酸エチル1.35ml及び6.86mol/L塩化水素-エタノール溶液39.0μlを加え、室温で50分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物80を26.1mg得た。

化合物80の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm); 11.92 (1H, s), 10.13 (1H, brs), 8.02 (1H, brs), 7.91 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.62 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.18 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.28 - 4.47 (3H, br), 3.99 (3H, s), 3.86 (1H, brd, J = 10.6Hz), 3.80 (3H, s), 3.13 (6H, s), 2.60 (3H, s)

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>); 1693, 1651, 1591, 1516, 1462, 1435, 1416, 1352, 1277, 1213, 1093

#### 実施例81 化合物81の合成

化合物41の25.5mg (0.0553mmol) に酢酸エチル1.39ml及び5%臭化水素酸-メタノール溶液447mgを加え、室温で40分間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、化合物81を32.6mg得た。

化合物81の理化学的性質は以下の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm); 11.88 (1H, s), 10.12 (1H, brs), 8.10 (1H, s), 7.88 - 7.90 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 15.2Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.18 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.32 - 4.46 (3H, br), 4.02 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, brd, J = 7.6Hz), 3.33

10

20

30

40

50

( 1H, dd, J = 9.2, 8.3Hz ), 3.18 ( 6H, s ), 2.60 ( 3H, s )

IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ); 1684, 1635, 1516, 1458, 1437, 1417, 1358, 1277, 1217, 1092

#### 実施例82 化合物82の合成

化合物41の30.0mg ( 0.0650mmol ) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.58mlに溶解し、-20℃で2-(4-メチルピペラジニル)酢酸・2塩酸塩45.1mg ( 0.195mmol )、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩37.3mg ( 0.195mmol )を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン47.6mg ( 0.390mmol )を加え、-20℃で4時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、トリフルオロ酢酸を加え減圧下濃縮した。得られた粗生成物に乾燥した酢酸エチル2.00ml、5%臭化水素酸 - メタノール溶液526mgを加え、室温で1時間攪拌した。この反応液にジエチルエーテル1.5ml、ジイソプロピルエーテル0.5mlを加え析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥させ化合物82を31.0mg ( 収率52% ) 得た。

10

化合物82の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR ( 270MHz, DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ); 12.11 ( 1H, s ), 9.55 ( 1H, brs ), 8.17 ( 1H, s ), 8.10 ( 1H, s ), 7.94 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.63 ( 1H, d, J = 15.2Hz ), 7.36 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.22 ( 1H, d, J = 15.5Hz ), 3.85 - 4.60 ( 3H, m ), 4.03 ( 3H, s ), 3.94 ( 2H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 3.79 - 3.81 ( 1H, m ), 3.40 - 3.53 ( 3H, m ), 3.20 ( 6H, s ), 3.05 - 3.25 ( 4H, br ), 2.76 - 2.89 ( 5H, br ), 2.67 ( 3H, s )

20

IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ); 1695, 1684, 1653, 1516, 1446, 1412, 1358, 1279, 1221, 1188, 1107

#### 実施例83 化合物83の合成

化合物41の30.0mg ( 0.0650mmol ) にアセトニトリル1.58ml及び5%臭化水素酸 - メタノール溶液316mgを加え、室温で40分間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン1.58mlに溶解し、-20℃で2-(4-ピペリジノピペリジノ)酢酸・2塩酸塩58.4mg ( 0.195mmol )、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩37.3mg ( 0.195mmol )を加え、5分間攪拌した。次に、この溶液に4-ジメチルアミノピリジン47.6mg ( 0.390mmol )を加え、-20℃から室温で4時間30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、トリフルオロ酢酸を加え減圧下濃縮した。得られた粗生成物に乾燥した酢酸エチル2.00ml、5%臭化水素酸 - メタノール溶液526mgを加え、-20℃で2時間10分攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥させ化合物83を56.7mg ( 収率88% ) 得た。

30

化合物83の理化学的性質は以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR ( 270MHz, DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ); 12.23 ( 1H, s ), 9.46 ( 1H, brs ), 8.20 ( 1H, s ), 7.91 ( 1H, br ), 7.77 ( 1H, br ), 7.62 ( 1H, d, J = 15.2Hz ), 7.26 ( 1H, d, J = 9.2Hz ), 7.16 ( 1H, d, J = 15.8Hz ), 4.38 - 4.62 ( 3H, m ), 3.98 ( 3H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 3.80 ( 1H, m ), 3.43 - 3.70 ( 5H, m ), 3.08 ( 6H, s ), 2.90 - 3.20 ( 4H, br ), 2.69 ( 3H, s ), 2.19 - 2.37 ( 2H, m ), 1.67 - 2.12 ( 7H, m ), 1.41 - 1.49 ( 1H, m )

40

IR ( KBr ) (  $\text{cm}^{-1}$  ); 1767, 1684, 1645, 1516, 1439, 1412, 1354, 1279, 1182, 1138, 1107

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、化合物 ( I ) 及びその薬理上許容される塩は高い抗腫瘍活性を有しており、抗腫瘍剤として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I
A 6 1 K 31/50	A 6 1 K 31/50
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 五味 克成  
静岡県裾野市伊豆島田 5 4 1 1 2

審査官 内藤 伸一

(56)参考文献 特開平 0 5 - 1 7 8 8 5 8 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)

C07D487/04 137  
A61K 31/40  
A61K 31/44  
A61K 31/445  
A61K 31/495  
A61K 31/50  
A61K 31/505  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)