

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6962572号
(P6962572)

(45) 発行日 令和3年11月5日(2021.11.5)

(24) 登録日 令和3年10月18日(2021.10.18)

(51) Int. Cl.	F I	
C07D 211/14 (2006.01)	C O 7 D 211/14	C S P
A61K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A61K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A61K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A61K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	

請求項の数 4 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-505849 (P2018-505849)	(73) 特許権者 503027931 学校法人同志社 京都府京都市上京区今出川通烏丸東入玄武町601番地
(86) (22) 出願日 平成29年3月8日(2017.3.8)	(74) 代理人 110001427 特許業務法人前田特許事務所
(86) 国際出願番号 PCT/JP2017/009189	(72) 発明者 官坂 知宏 京都府京田辺市多々羅部谷1-3 同志社大学内
(87) 国際公開番号 W02017/159484	(72) 発明者 井上 善一 大阪府大阪市福島区吉野1-2-22-1 305
(87) 国際公開日 平成29年9月21日(2017.9.21)	(72) 発明者 杉本 八郎 京都府木津川市木津川台4丁目1-1 同志社大学内
審査請求日 令和2年1月7日(2020.1.7)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-54936 (P2016-54936)	
(32) 優先日 平成28年3月18日(2016.3.18)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	

(出願人による申告)平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、脳科学研究戦略推進プログラム「抗タウオパチー薬の創出」委託研究開発、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

最終頁に続く

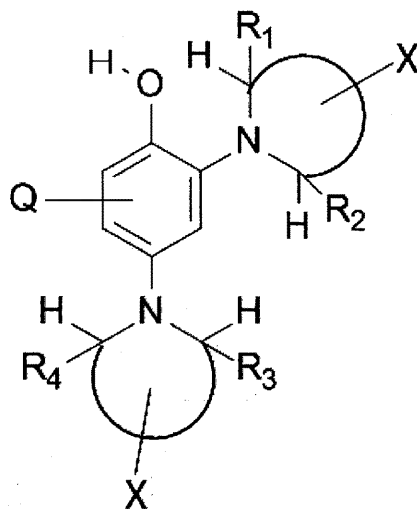
(54) 【発明の名称】 2, 4-ジアミノフェノール誘導体、及び、タウ及び/又はアミロイドβの凝集阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)

【化1】



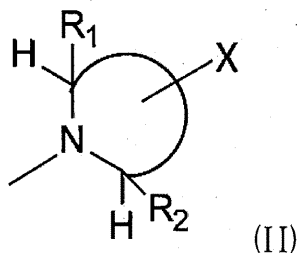
(I)

(ここで、

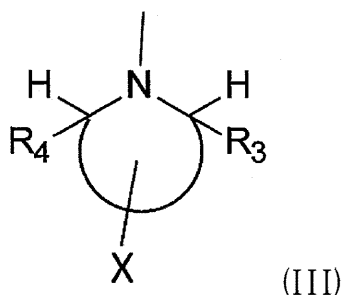
Qは、(i)水素原子、(ii)6位に置換するメチル基、(iii)Nメチルピロール基、(iv)メトキシメチル基であり、

下記式(II)及び(III)において、

【化2】



【化3】



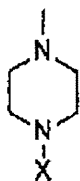
式(II)は、

【化4】



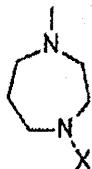
(ここで、1若しくは2個の置換基Xは R_{10} Yと表記され、 R_{10} は化学結合、O、カルボニル、カルボキシル基、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基であり、環内に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは互いに結合して環を形成してもよい。)

【化5】



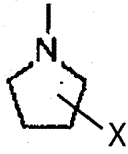
(ここで、Xは R_{10} Yと表記され、 R_{10} は化学結合、O、カルボニル、カルボキシル基、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、置換基を有しても良い炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、N、O又はS含有ヘテロ環、 $NR_{11}R_{11}'$ 基 (R_{11} 及び R_{11}' はそれぞれ独立に、水素原子、置換若しくは未置換のアルキル基、置換若しくは未置換のアルケニル基、又は、置換若しくは未置換のアリール基を表わす。ここで、 R_{11} と R_{11}' とが結合して環を形成してもよい。)である。)

【化6】



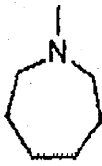
(ここで、Xはフェニル基、メチル基である。)、

【化7】



(ここで、1若しくは2個の置換基XはR₁₀Yと表記され、R₁₀は化学結合、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基であり、環内に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは互いに結合して環を形成してもよい。 10)

【化8】

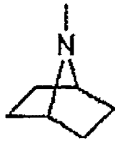


【化9】



又は

【化10】



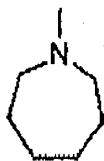
であり、

式(III)は、

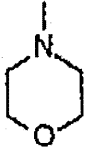
【化11】



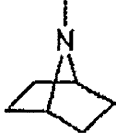
【化12】



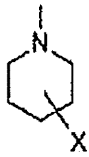
【化 1 3】



【化 1 4】



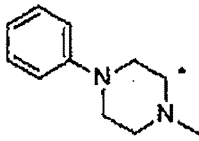
【化 1 5】



(ここで、1若しくは2個の置換基Xは、水素原子、メチル、ジメチル、フェニル、4 フェニルメチル基である。)、

又は

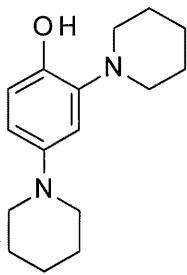
【化 1 6】



であり、

ただし、式(I)から下記化合物は除く。

【化 1 7】



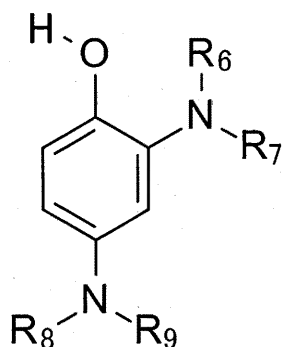
(IV)

) からなる化合物又はその塩。

【請求項 2】

下記式(V)

【化18】



(V)

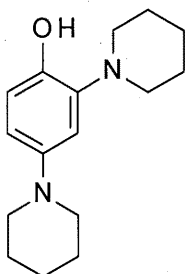
(ここで、

R₆、R₇、R₈、R₉は、共に又は個別に、(i)水素原子、(ii)シクロヘキシル基、(iii)イソペンチル基、(iv)イソプロピル基、(v)フェニルエチル基、(vi)メチル基、(vii) R₆及びR₇が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₆とR₇とが単環式又は複環式の環を形成、(viii) R₈及びR₉が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₈とR₉とが単環式又は複環式の環を形成している。)からなる化合物又はその塩を包含する、タウオパチー及び/又はA の凝集に起因するアミロイドーシスの治療、診断、症状の軽減及び予防からなる群から選択される少なくとも一つの用途に使用されるタウ及び/又はA の凝集阻害剤。 20

【請求項3】

前記式(V)からなる化合物は、下記である式(IV)で示される化合物である請求項2に記載のタウ及び/又はA の凝集阻害剤。

【化19】



(IV)

【請求項4】

AD、ダウン症、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)、嗜銀顆粒性認知症、又は、神経原線維変化型老年認知症の治療、診断、症状の軽減及び予防からなる群から選択される少なくとも一つの用途に使用される請求項2又は3項に記載のタウ及び/又はA の凝集阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2,4 ジアミノフェノール誘導体、並びに、神経脱落及びシナプス消失の原因となるタウ凝集体及び/又は老人斑等の原因となるアミロイド (以下、A と表記する。)の凝集体の形成を阻害する凝集阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease;AD) は、認知機能低下や人格の変化を主な症状とする認知症の一種である。認知症は85歳以上の日本人口の約25%が発症する common diseaseである。2012年度に厚生労働省から出された試算では、日本には約462万人の認知症高齢者がおり、その7割がADとされている。また、400万人にものぼる予 50

備軍がいるとされ、今後の高齢化に従い患者数は増加の一途を辿る。これはとりわけ少子高齢化が進む我が国において深刻な問題となっている。

【0003】

ADの予防と治療について現在最も有効とされているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、軽度乃至中度の患者に部分的に効果を有するのみであり、病状が進行した患者に対する有効性については否定的な見解が多い。

【0004】

AD患者の神経病理学的所見においてはA からなる老人斑とタウタンパク質が異常に重合し形成される神経原線維変化 (Neurofibrillary Tangles: NFT) の二つが特徴的である

10

【0005】

家族性前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: FTDP 17) ではタウ遺伝子の変異によりNFTの形成が促進され認知機能が低下すること、タウタンパク質が脳内で凝集・蓄積するだけで神経細胞に異常が生ずることが明らかとなってきている。そのため、近年、タウの凝集とAD発症との関係について大きな注目が集まっている。

【0006】

タウタンパク質は中枢神経細胞に多量に存在し、脳の神経ネットワークを構成する神経軸索の機能に必須なタンパク質であるが、タウタンパク質が細胞内で不溶性の凝集を作ると軸索輸送がうまくいかず、神経細胞の死を招く。

20

【0007】

特許文献1には、ADの症状改善のため、ナフトキノン型化合物を主成分とする薬剤が記載されている。この薬剤によれば細胞内のタウ凝集がある程度抑制されるため、NFTの形成が抑制されることによりADの症状が緩和される。

【0008】

またAD患者脳で見られる老人斑も重要な病理学的特徴であり、主にA が脳実質に蓄積し凝集することで形成される。AD患者では何らかの原因によりA の脳内代謝が異常をきたし、A が蓄積・凝集して形成されたアミロイド線維が神経の細胞死を引き起こすとされ、さらに近年ではA 凝集過程で形成されるA オリゴマーが神経毒性を示すとして注目されており、A の凝集過程の阻害はAD治療としての効果が期待される。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特表2004-534854号公報 しかし、上述のナフトキノン型化合物を主成分とする薬剤では、ADの治療が的確になされるとはいえない。

【0010】

本発明はかかる問題点を鑑みてなされたものであって、2,4ジアミノフェノール誘導体、及び、細胞内のタウ及びノ又はA の凝集を十分に阻害できるタウ及びノ又はA の凝集阻害剤を提供することを目的とする。

【発明の概要】

40

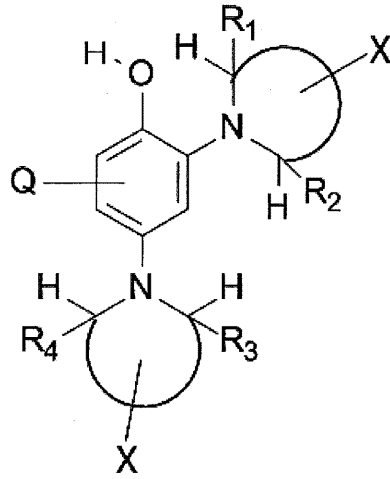
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明にかかる化合物は、下記式(I)からなる化合物又はその塩である。

【0012】

【化1】



(I)

【0013】

ここで、

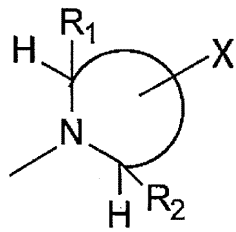
Qは、(i)水素原子、(ii)6位に置換するメチル基、(iii)Nメチルピロール基、(iv)メトキシメチル基であり、

下記式(II)及び(III)において、

【0014】

20

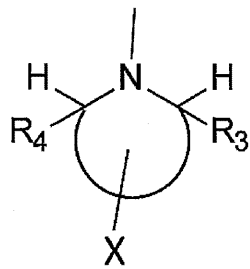
【化2】



(II)

【0015】

【化3】

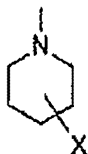


(III)

【0016】

式(II)は、

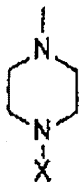
【化4】



(ここで、1若しくは2個の置換基Xは R_{10} Yと表記され、 R_{10} は化学結合、O、カルボニル、カルボキシ基、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基であり、環内に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは互いに結合して環を形成してもよい。)

10

【化5】



(ここで、Xは R_{10} Yと表記され、 R_{10} は化学結合、O、カルボニル、カルボキシ基、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、置換基を有しても良い炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、N、O又はS含有ヘテロ環、 $NR_{11}R_{11}'$ 基 (R_{11} 及び R_{11}' はそれぞれ独立に、水素原子、置換若しくは未置換のアルキル基、置換若しくは未置換のアルケニル基、又は、置換若しくは未置換のアリール基を表わす。ここで、 R_{11} と R_{11}' とが結合して環を形成してもよい。)である。)

20

【化6】



(ここで、Xはフェニル基、メチル基である。)

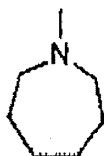
【化7】



(ここで、1若しくは2個の置換基Xは R_{10} Yと表記され、 R_{10} は化学結合、C1~C6アルキル基で、Yは水素原子、炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基であり、環内に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは互いに結合して環を形成してもよい。)

40

【化8】

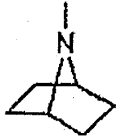


【化 9】



又は

【化 10】



であり、

式(III)は、

【化 11】



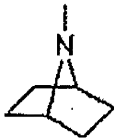
【化 12】



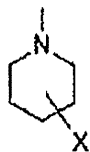
【化 13】



【化 14】



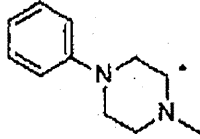
【化 15】



(ここで、1 若しくは 2 個の置換基 X は、水素原子、メチル、ジメチル、フェニル、4 フェニルメチル基である。)、

又は

【化16】



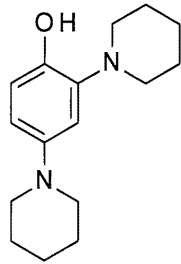
である。

【0017】

ただし、式(I)から下記化合物は除かれる。

【0018】

【化4】



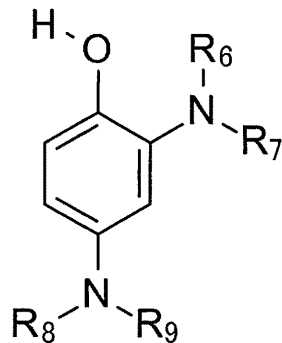
(IV)

【0019】

また、本発明にかかるタウ凝集阻害剤は、下記式(V)からなる化合物又はその塩を含む、タウオパチー及び/又はAの凝集に起因するアミロイドーシスの治療、診断、症状の軽減及び予防からなる群から選択される少なくとも一つの用途に使用されるタウ及び/又はAの凝集阻害剤である。

【0020】

【化5】



(V)

【0021】

ここで、

R₆、R₇、R₈、R₉は、共に又は個別に、(i)水素原子、(ii)シクロヘキシル基、(iii)イソペンチル基、(iv)イソプロピル基、(v)フェニルエチル基、(vi)メチル基、(vii)R₆及びR₇が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₆とR₇とが単環式又は複環式の環を形成、(viii)R₈及びR₉が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₈とR₉とが単環式又は複環式の環を形成している。

【発明の効果】

【0022】

本発明によれば、細胞内のタウ凝集を十分に阻害できる。そのため、有効な治療法がなかったADをはじめとするタウオパチーに罹患した患者を救済し、高齢化社会を迎える現在

10

20

40

50

において、高齢者の生活向上、介護負担軽減、医療費の削減等により多くの社会的貢献が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】2,4-ビス(1-ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 401)及び2,4-ビス(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)フェノール二塩酸塩(KT 417)のタウ凝集阻害活性についての濃度依存性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

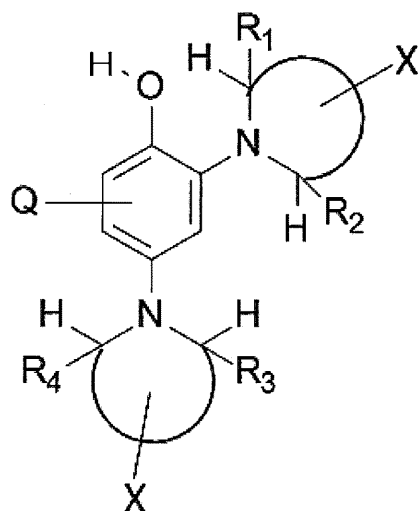
以下、添付の図面を参照して本発明の実施形態について具体的に説明するが、当該実施形態は本発明の原理の理解を容易にするためのものであり、本発明の範囲は、下記の実施形態に限られるものではなく、当業者が以下の実施形態の構成を適宜置換した他の実施形態も、本発明の範囲に含まれる。

【0025】

本発明者らは、鋭意研究の結果、下記式(I)からなる化合物又はその塩が、タウ凝集阻害作用及び/又はA凝集阻害作用を有しており、タウオパチー及び/又はAの凝集に起因するアミロイドシスの予防及び治療に有益であるという新知見を見だし、この事実に基づいて本発明を完成させた。

【0026】

【化6】



(I)

【0027】

ここで、

Qは、(i)水素原子、(ii)N、O若しくはSからなるヘテロ原子を有してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、若しくは、アルコキシアルキル基、(iii)R₅、Yと表記され、

R₅は、(i)化学結合、(ii)O若しくはSからなるヘテロ原子、(iii)カルボニル基若しくはカルボキシル基、(iv)C₁~6アルキル基若しくはC₂~6アルケニル基であり、そして、

Yは、(i)水素、(ii)1若しくは独立した複数個の置換基(このYの置換基は、1若しくは複数個のフッ素原子が結合してもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、1若しくは複数個のフッ素原子が結合してもよいアルコキシ基、カルボキシル基、エステル基)を有してもよい同素環若しくはヘテロ環、(iii)置換基(この置換基は、炭素数1から4のアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、エステル基、エステルアルキル基、又は、フェニル基、ピリジル基、アミノ基、水酸基、

10

20

40

50

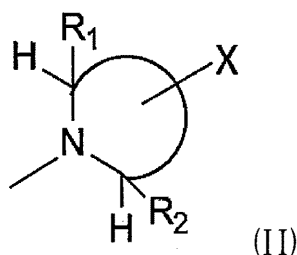
チオール基、フッ素原子、塩素原子である)若しくはヘテロ原子を1つ又は複数有してもよい、炭素数1~6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、(iv)NR₁₁R₁₁'基(R₁₁及びR₁₁'はそれぞれ独立に、水素原子、置換若しくは未置換のアルキル基、置換若しくは未置換のアルケニル基、又は、置換若しくは未置換のアリール基を表わす。ここで、R₁₁とR₁₁'とが結合して環を形成しても良い。)であり、

下記式(II)及び(III)は、環内に、ヘテロ原子、二重結合、架橋、又は、各々の環に1若しくは2個の置換基X(式(II)の置換基Xと式(III)の置換基Xとは同一のもでも異なるものでも良く、式(II)又は式(III)の各々環に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは同一のもでも異なるものでも良く、式(II)又は式(III)の各々環に2個の置換基Xがある場合はそれら置換基Xは互いに結合して環を形成してもよい。)を有してもよい5

10

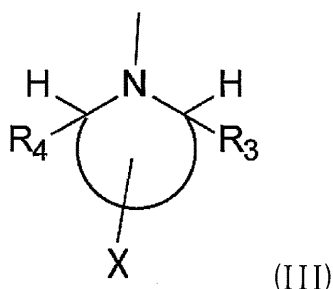
【0028】

【化7】



【0029】

【化8】



【0030】

R₁及びR₂は共に水素原子であるか、又は、R₁及びR₂が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₁とR₂とが単環式又は複環式の環を形成しており、

R₃及びR₄は共に水素原子であるか、又は、R₃及びR₄が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₃とR₄とが単環式又は複環式の環を形成しており、

Xは、R₁₀ Yと表記され、

R₁₀は、(i)化学結合、(ii)N、O若しくはSからなるヘテロ原子、(iii)カルボニル基若しくはカルボキシ基、(iv)C1~6アルキル基若しくはC2~6アルケニル基、(v)C1~4のアルキリデン基であり、そして、

40

Yは、(i)水素、(ii)1若しくは独立した複数個の置換基(このYの置換基は、1若しくは複数個のフッ素原子が結合してもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、1若しくは複数個のフッ素原子が結合してもよいアルコキシ基、カルボキシ基、エステル基)を有しても良い同素環若しくはヘテロ環、(iii)置換基(この置換基は、炭素数1から4のアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、エステル基、エステルアルキル基、又は、フェニル基、ピリジル基、アミノ基、水酸基、チオール基、フッ素原子、塩素原子である)若しくはヘテロ原子を1つ又は複数有しても

50

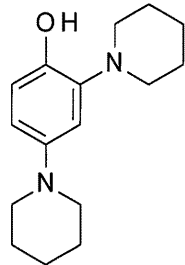
よい、炭素数 1 ~ 6 の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、(iv) $\text{NR}''\text{R}'''$ 基 (R'' 及び R''' はそれぞれ独立に、水素原子、置換若しくは未置換のアルキル基、置換若しくは未置換のアルケニル基、又は、置換若しくは未置換のアリール基を表わす。ここで、 R'' と R''' とが結合して環を形成しても良い。) である。

【0031】

ただし、式(I)から下記化合物は除かれる。

【0032】

【化9】



(IV)

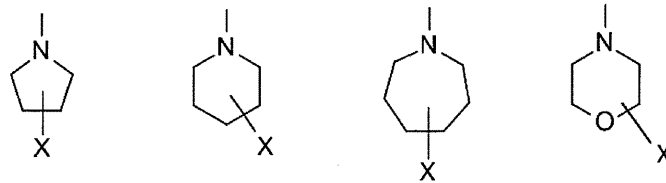
【0033】

前記式(II)又は(III)は、特に限定されるものではないが、例えば、下記官能基の何れかとすることが可能である。

20

【0034】

【化10】

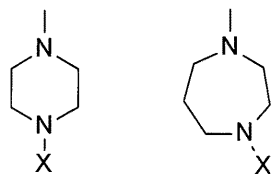


【0035】

また、前記式(II)又は(III)は、例えば、下記官能基の何れかとすることが可能である。

【0036】

【化11】

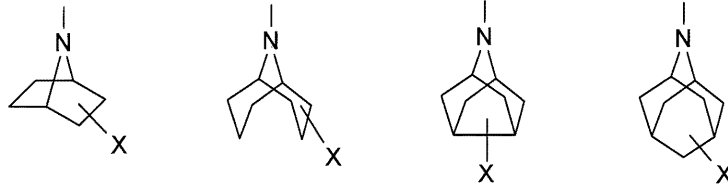


【0037】

また、前記式(II)又は(III)は、例えば、下記官能基の何れかとすることが可能である。

【0038】

【化12】

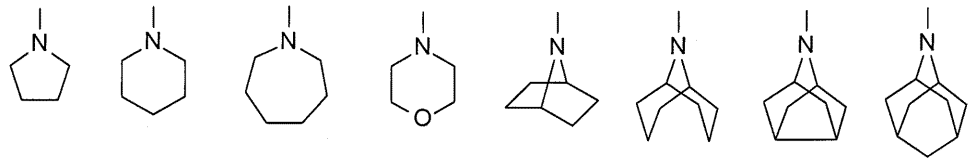


【0039】

また、前記式(II)又は(III)は、例えば、下記官能基の何れかとする事が可能である

【0040】

【化13】



【0041】

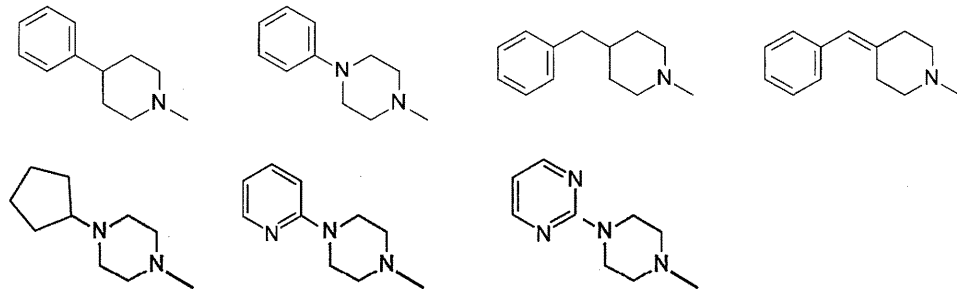
なお、上述したように式(I)から化合物(IV)は除かれるため、式(II)及び(III)がともにピペラジン環である場合は除かれる。

【0042】

また、前記式(II)又は(III)は、例えば、下記官能基の何れかとする事が可能である

【0043】

【化14】

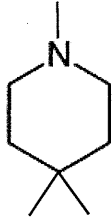


【0044】

なお、上記式(II)又は(III)に2個の置換基Xがある場合、同一の原子に2個の置換基Xがともに存在する場合は好ましい。この場合、置換基Xは同じものとする事が可能であり、例えば、下記式では、ピペラジン環の同一の原子に2個のメチル基が存在する場合を示す。

【0045】

【化15】

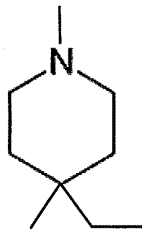


【0046】

また、上記式(II)又は(III)において、同一の原子に2個の置換基Xがともに存在する場合で、置換基Xは異なるものとするのが可能であり、例えば、下記式ではピペリジン環の同一の原子にメチル基とエチル基とが存在する場合を示す。

【0047】

【化16】

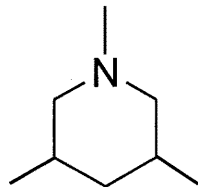


【0048】

また、上記式(II)又は(III)に2個の置換基Xがある場合、異なる原子に置換基Xがそれぞれ存在する場合も可能であり、例えば、下記式ではピペリジン環の異なる原子にそれぞれメチル基が存在する場合を示す。

【0049】

【化17】

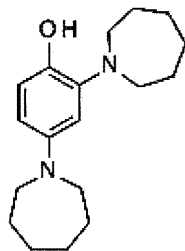


【0050】

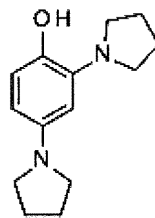
次に、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0051】

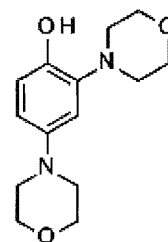
【化18】



KT-410



KT-409



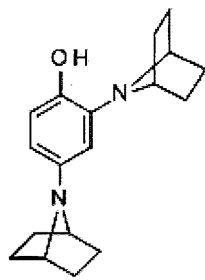
KT-413

【 0 0 5 2 】

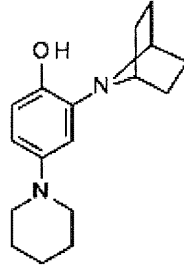
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 5 3 】

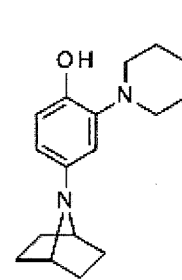
【 化 1 9 】



KT-417



KT-426



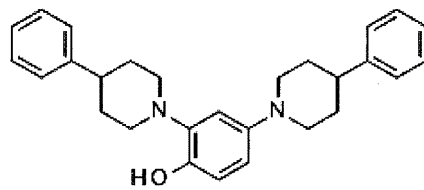
KT-427

【 0 0 5 4 】

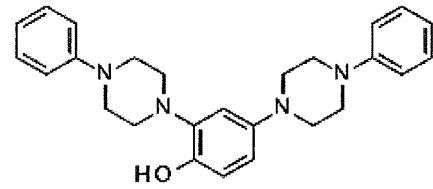
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 5 5 】

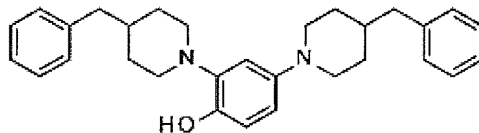
【 化 2 0 】



KT-414



KT-415



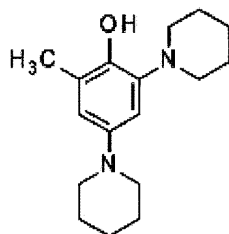
KT-416

【 0 0 5 6 】

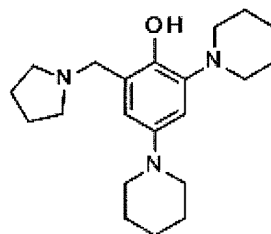
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 5 7 】

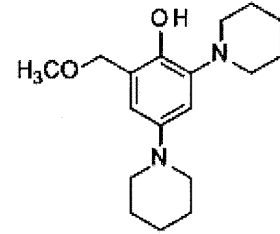
【 化 2 1 】



KT-419



KT-424



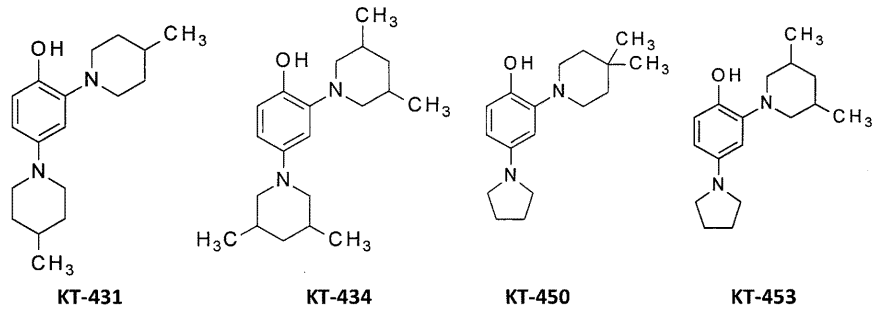
KT-425

【 0 0 5 8 】

また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 5 9 】

【化22】

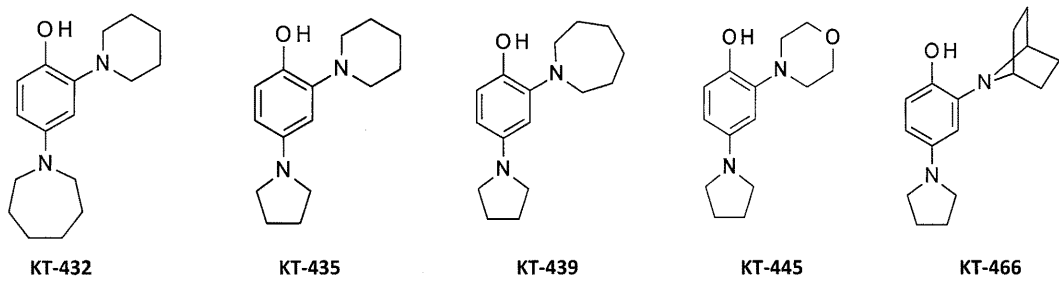


【0060】

また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0061】

【化23】

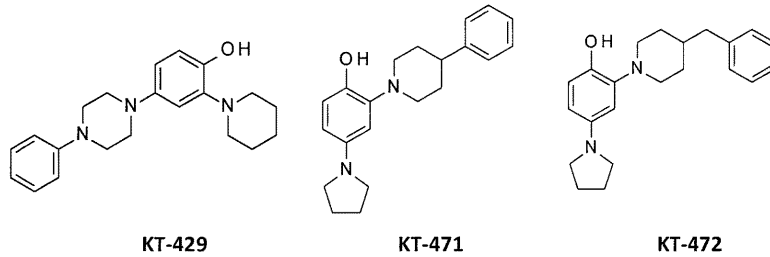


【0062】

また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0063】

【化24】

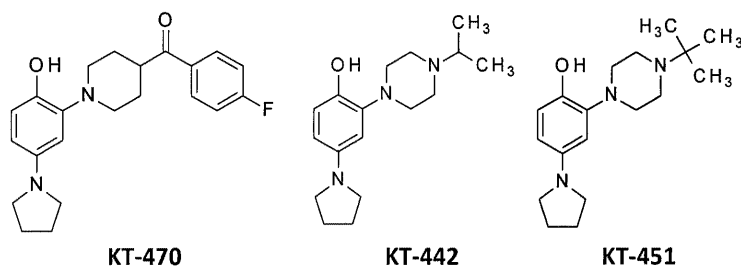


【0064】

また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0065】

【化25】

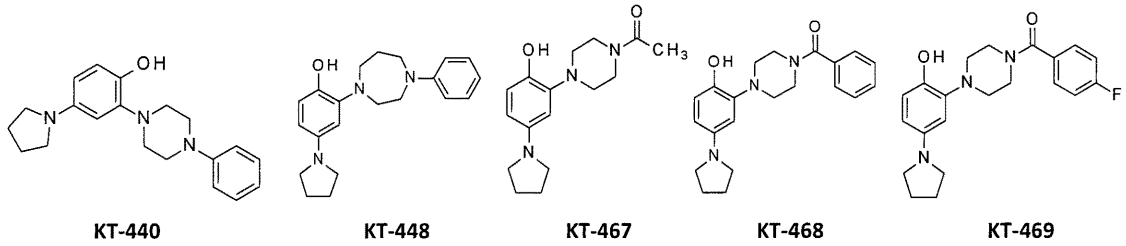


【 0 0 6 6 】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 6 7 】

【化 2 6 】

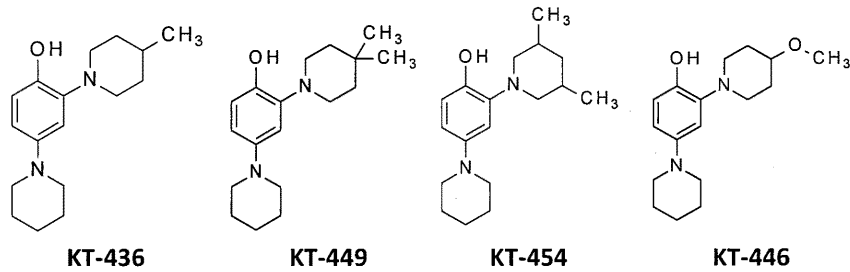


【 0 0 6 8 】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 6 9 】

【化 2 7 】

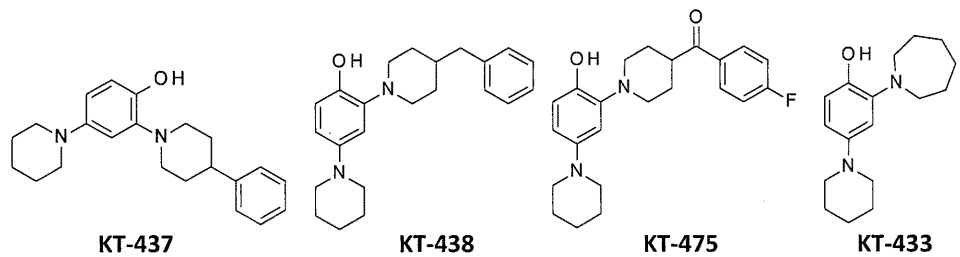


【 0 0 7 0 】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 7 1 】

【化 2 8 】

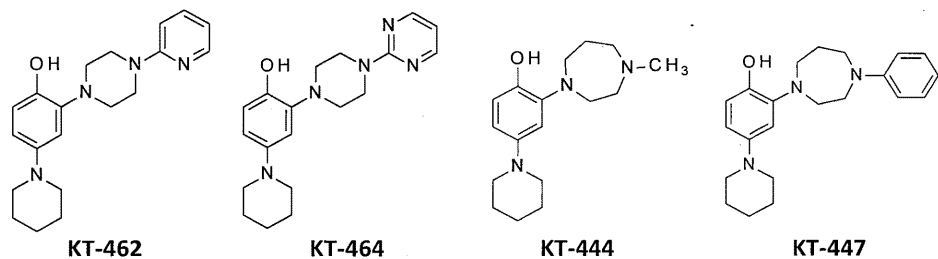


【 0 0 7 2 】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 7 3 】

【化 2 9 】

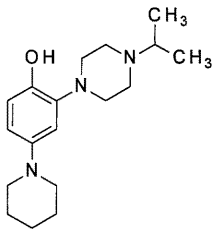


【 0 0 7 4 】

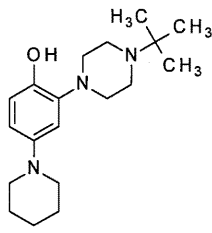
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 7 5 】

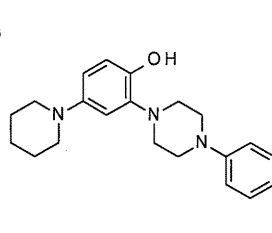
【 化 3 0 】



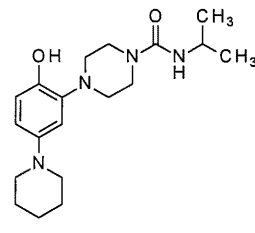
KT-441



KT-452



KT-430



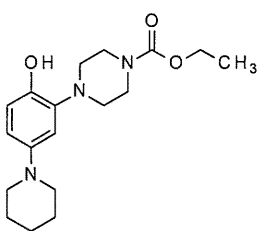
KT-457

【 0 0 7 6 】

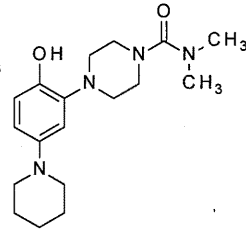
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 7 7 】

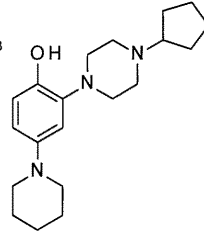
【 化 3 1 】



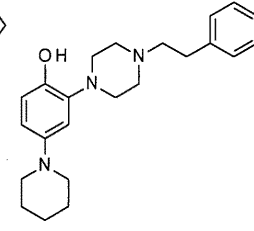
KT-458



KT-456



KT-465



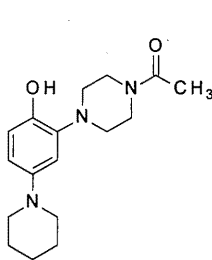
KT-460

【 0 0 7 8 】

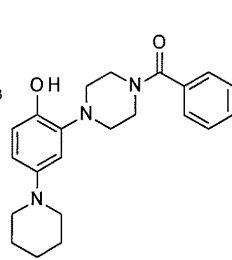
また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 7 9 】

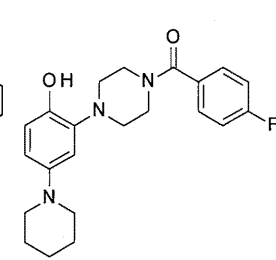
【 化 3 2 】



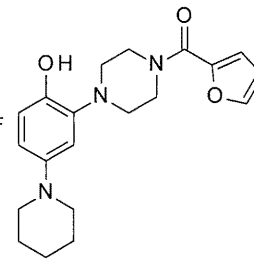
KT-473



KT-459



KT-474



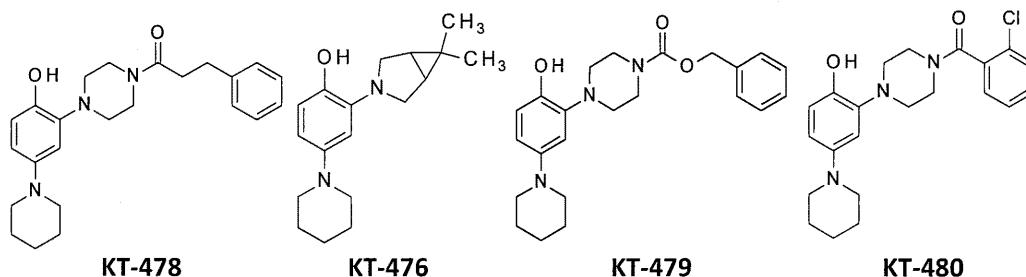
KT-477

【 0 0 8 0 】

また、上記式(I)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 0 8 1 】

【化33】

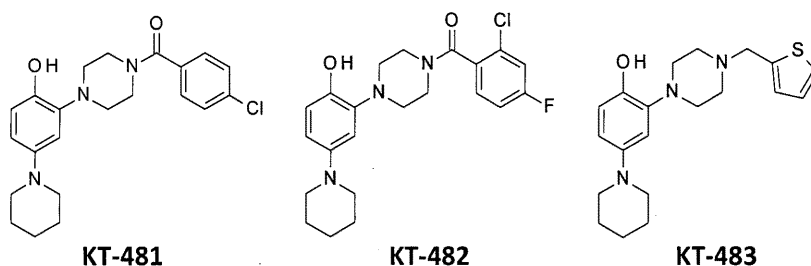


【0082】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0083】

【化34】

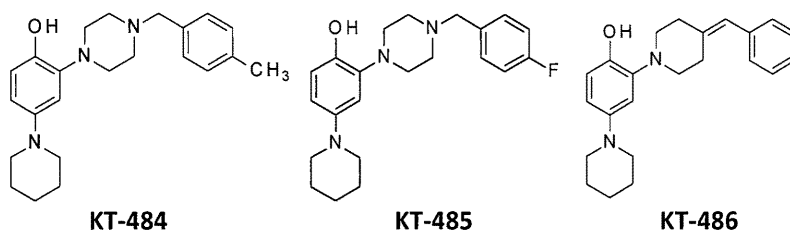


【0084】

また、上記式(1)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0085】

【化35】



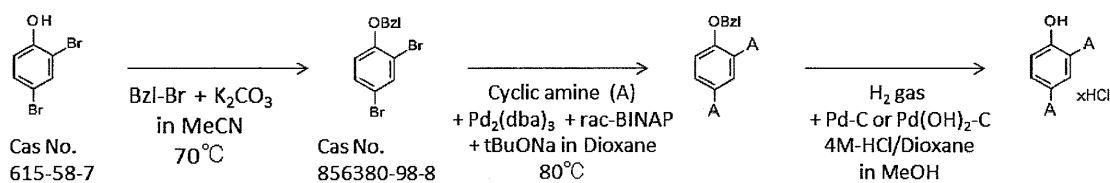
【0086】

KT 410、KT 409、KT 413、KT 417、KT 414、KT 415、KT 416については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

(合成反応式中の置換基 A は、各種の環状アミノ基を示す。)

【0087】

【化36】

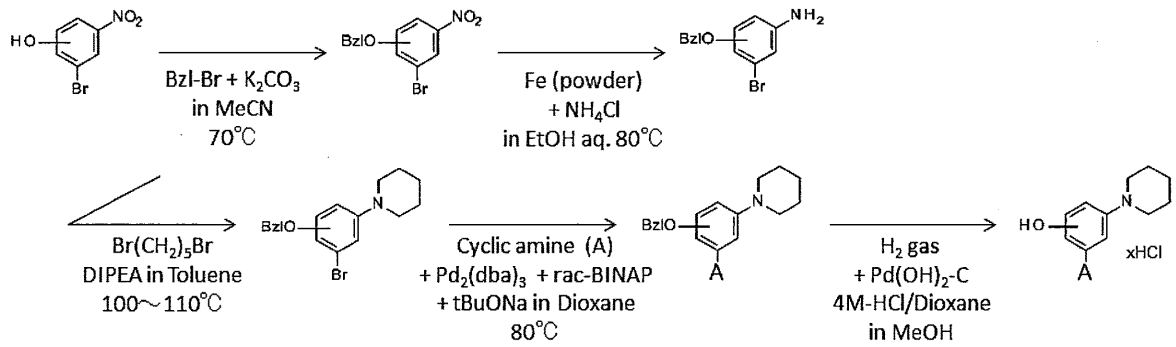


【0088】

KT 426、KT 427については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 0 8 9 】

【 化 3 7 】

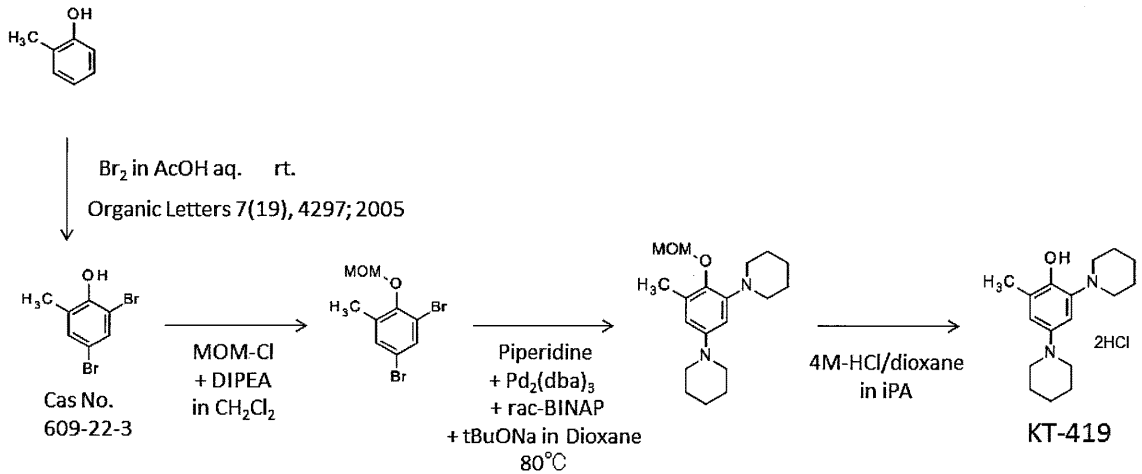


【 0 0 9 0 】

KT 419については、例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 0 9 1 】

【 化 3 8 】

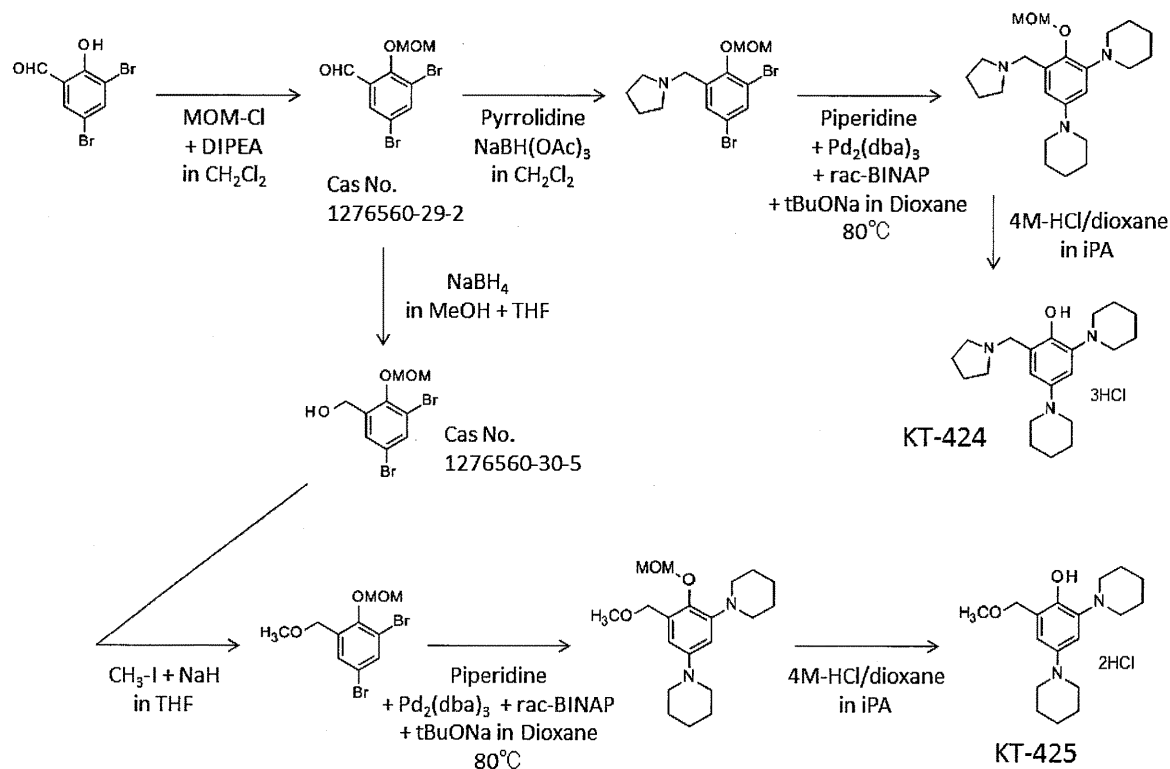


【 0 0 9 2 】

KT 424、KT 425については、例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 0 9 3 】

【化39】

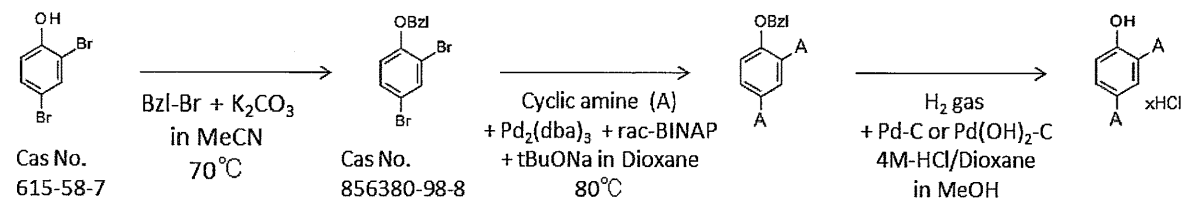


【0094】

KT 431、KT 434については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【0095】

【化40】

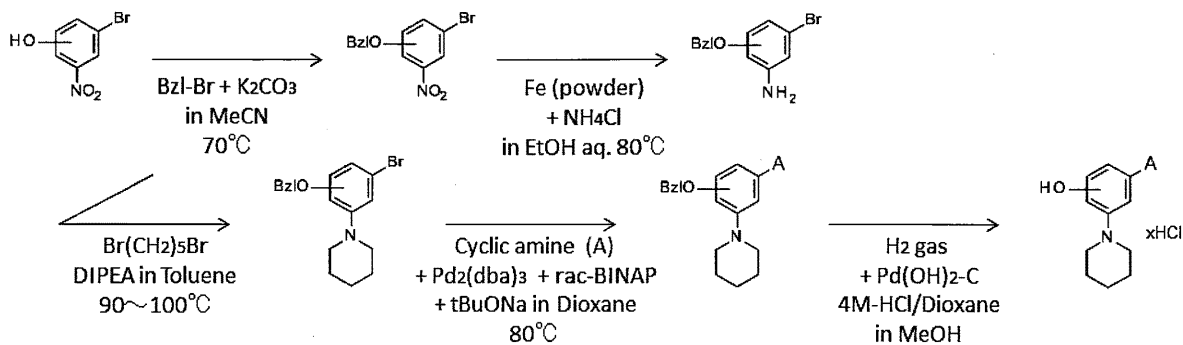


【0096】

KT 430、KT 433、KT 436、KT 437、KT 429、KT 432、KT 435、KT 438については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【0097】

【化41】

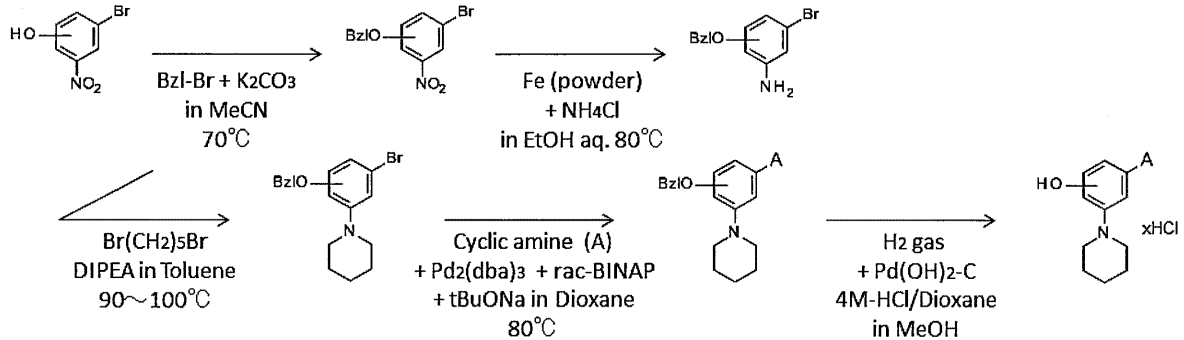


【 0 0 9 8 】

KT 441、KT 444、KT 446、KT 447、KT 449、KT 452、KT 454、KT 475、KT 476については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 0 9 9 】

【 化 4 2 】



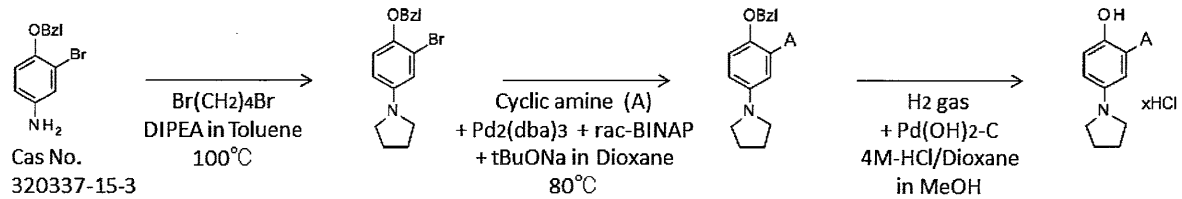
【 0 1 0 0 】

KT 439、KT 440、KT 442、KT 445、KT 448、KT 450、KT 451、KT 453、KT 466、KT 470、KT 471、KT 472については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

20

【 0 1 0 1 】

【 化 4 3 】

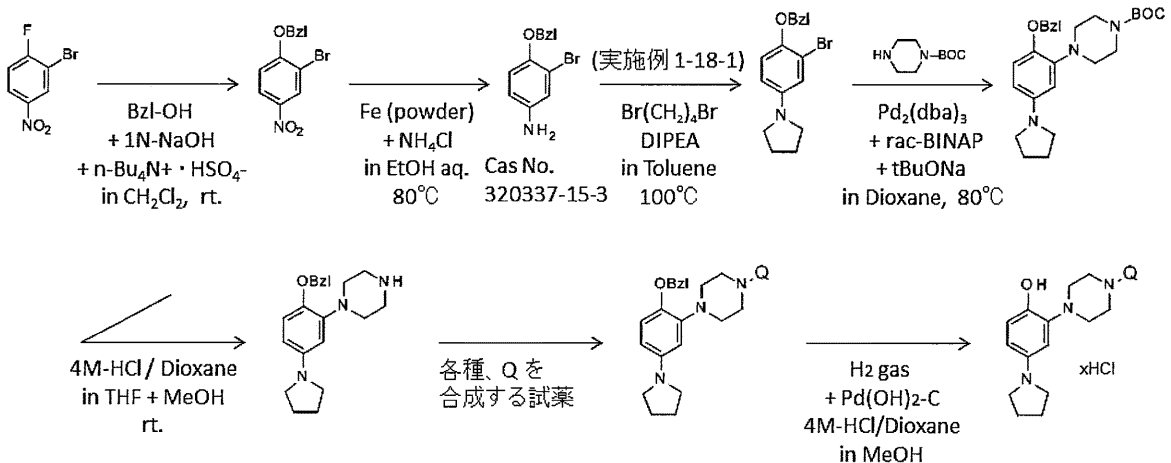


【 0 1 0 2 】

KT 467、KT 468、KT 469については、置換基 Q 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。(但し、合成反応式中の置換基 Q は、請求項等に記載の式 (1) 中の置換基 Q とは区別される。以下同様である。)

【 0 1 0 3 】

【 化 4 4 】

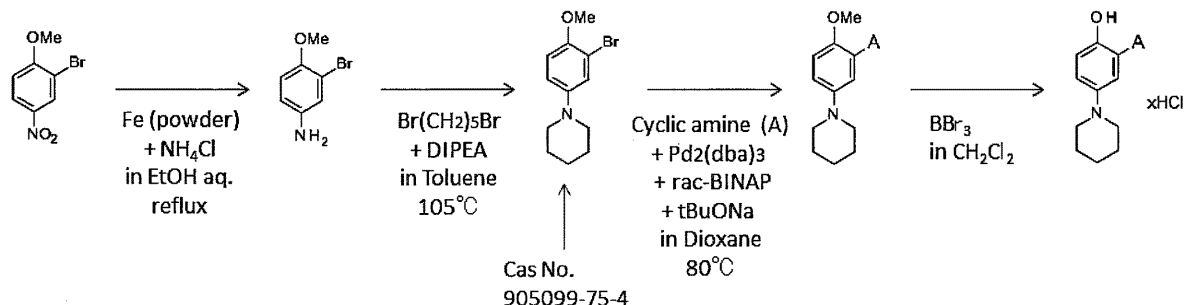


【 0 1 0 4 】

KT 462、KT 464については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 1 0 5 】

【 化 4 5 】

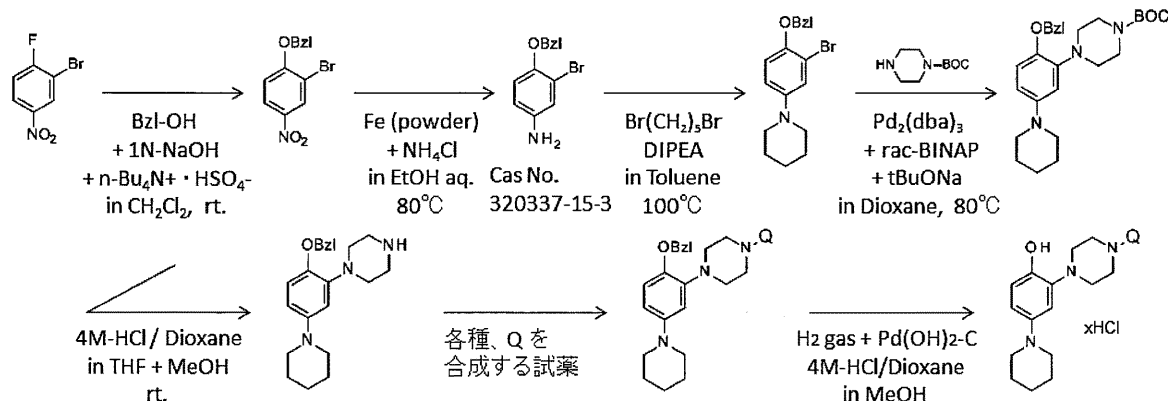


【 0 1 0 6 】

KT 456、KT 457、KT 458、KT 459、KT 460、KT 465、KT 473、KT 474、KT 477、KT 478については、置換基 Q 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 1 0 7 】

【 化 4 6 】

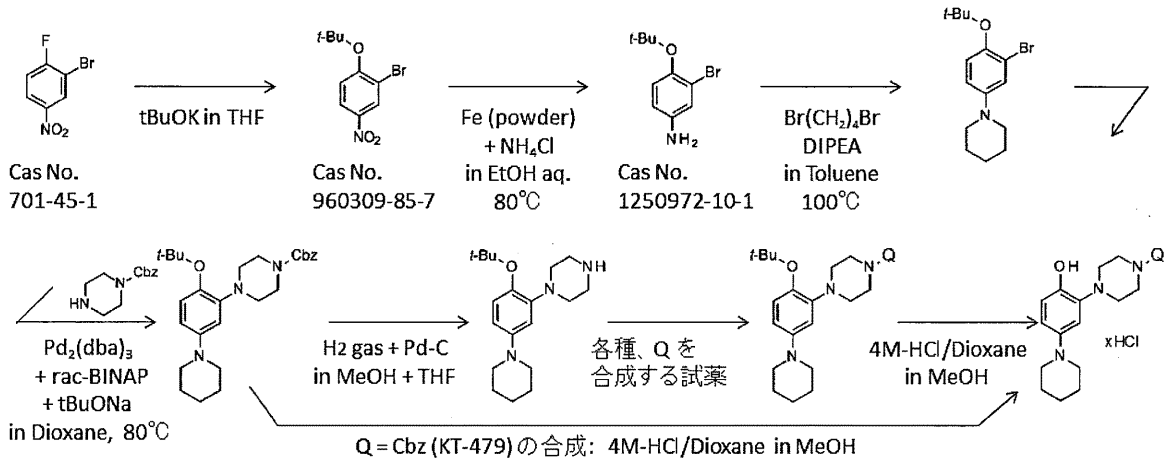


【 0 1 0 8 】

KT 479、KT 480、KT 481、KT 482、KT 483、KT 484、KT 485については、置換基 Q 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 1 0 9 】

【化47】

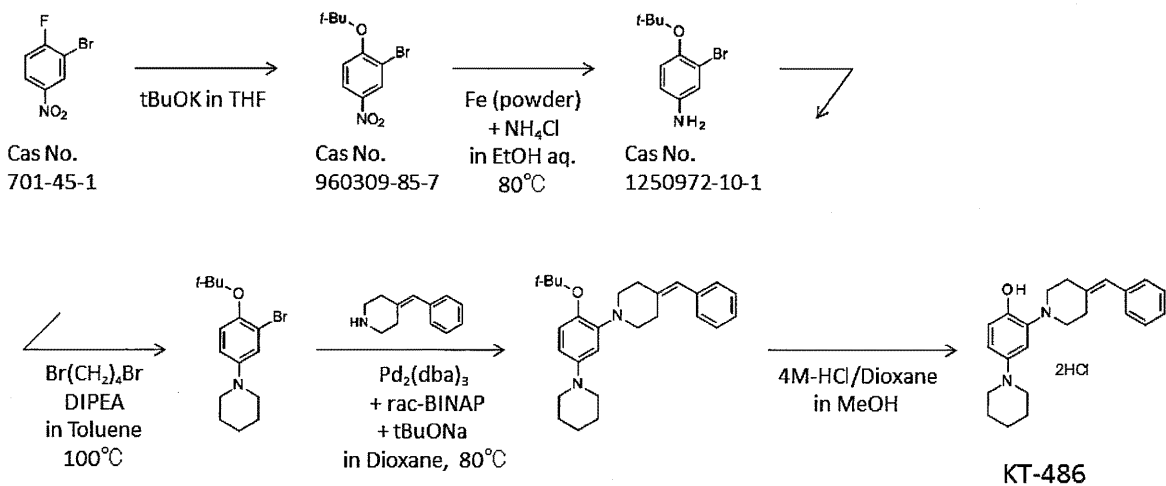


【0110】

KT 486については、例えば下記反応式により合成することができる。

【0111】

【化48】

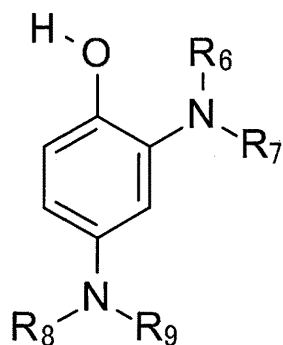


【0112】

また、本発明者らは、鋭意研究の結果、下記式(V)からなる化合物又はその塩が、タウ凝集阻害作用及び/又はA凝集阻害作用を有しており、タウオパチー及び/又はAの凝集に起因するアミロイドーシスの治療、診断、症状の軽減及び予防からなる群から選択される少なくとも一つの用途に有益であるという新知見を見だし、この事実に基づいて本発明を完成させた。

【0113】

【化49】



(V)

【0114】

ここで、

R₆、R₇、R₈、R₉は、共に又は個別に、(i)水素原子、(ii)置換基（この置換基は、炭素数1から4のアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、エステル基、エステルアルキル基、又は、フェニル基、ピリジル基、アミノ基、水酸基、チオール基、フッ素原子、塩素原子である）若しくはヘテロ原子を1つ又は複数有してもよい、炭素数1～6の直鎖若しくは枝鎖のアルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、(iii)R₆及びR₇が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₆とR₇とが単環式又は複環式の環を形成、(iv)R₈及びR₉が共に水素原子でない場合は数個の原子を介して結合してR₈とR₉とが単環式又は複環式の環を形成している。

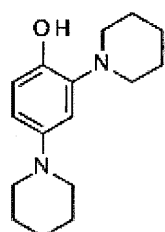
20

【0115】

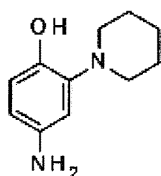
上記式(V)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0116】

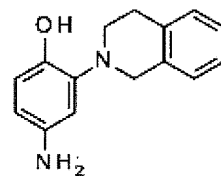
【化50】



KT-401



KT-402



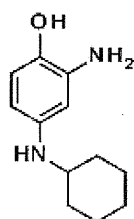
KT-383

【0117】

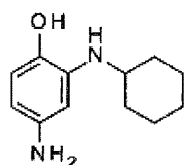
また、上記式(V)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【0118】

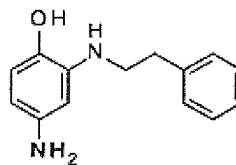
【化51】



KT-404



KT-398



KT-400

40

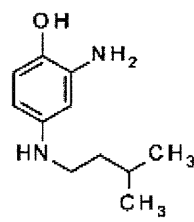
50

【 0 1 1 9 】

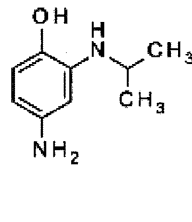
また、上記式(V)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 1 2 0 】

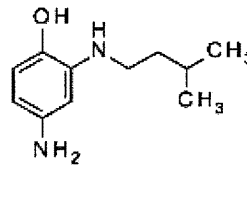
【 化 5 2 】



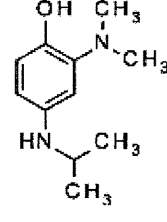
KT-396



KT-397



KT-395



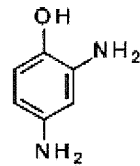
KT-407

【 0 1 2 1 】

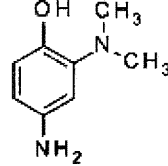
また、上記式(V)からなる化合物は、具体的には下記式に示される。

【 0 1 2 2 】

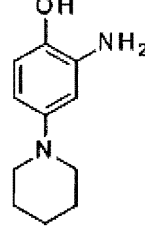
【 化 5 3 】



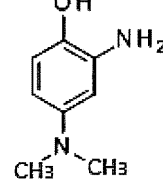
KT-366



KT-399



KT-403



KT-405

【 0 1 2 3 】

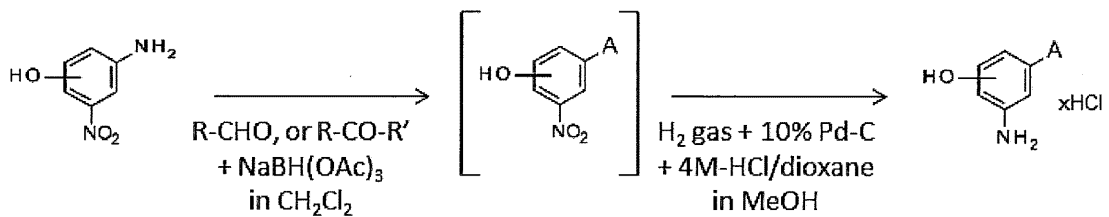
KT 404、KT 396、KT 397、KT 398、KT 395、KT 400については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

(但し、合成反応式中の置換基 A は、アミノ誘導体を示す。)

【 0 1 2 4 】

30

【 化 5 4 】



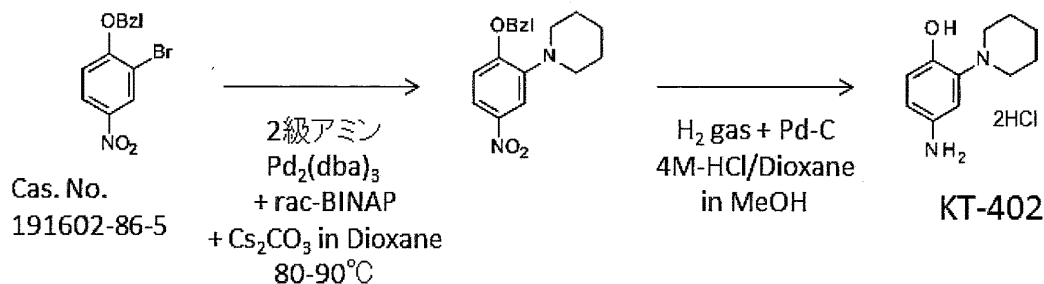
【 0 1 2 5 】

KT 402については、例えば下記反応式により合成することができる。

【 0 1 2 6 】

40

【化55】

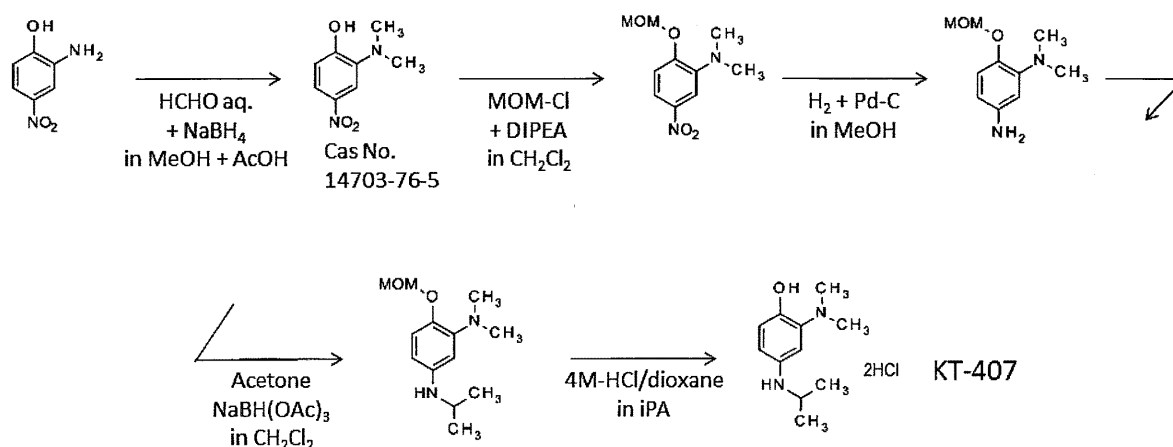


【0127】

KT 407については、例えば下記反応式により合成することができる。

【0128】

【化56】



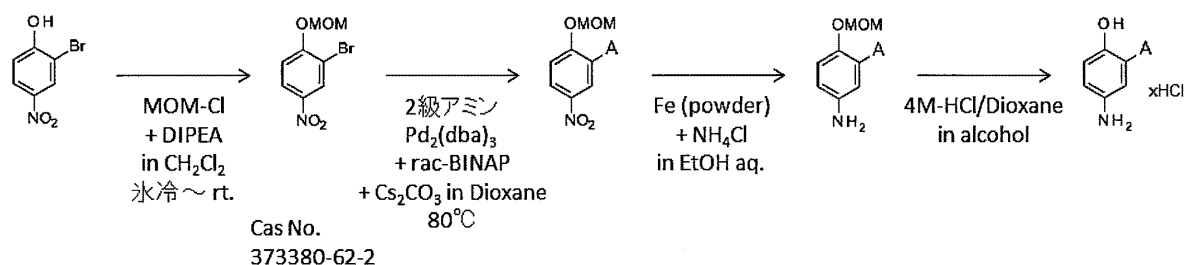
【0129】

KT 383については、置換基 A 誘導体として例えば下記反応式により合成することができる。

30

【0130】

【化57】



【0131】

上記の化合物の塩もタウ凝集阻害作用を有する。塩は、薬理的に許容される塩であって、例えば、アルカリ金属塩（例えばカリウム塩、ナトリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩、カルシウム塩等）等の金属塩、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）等の無機塩基の塩；トリア

ルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-アルキル-モルホリン、DBN、DBU等の有機塩基の塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩；ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、pトルエンスルホン酸、グルタミン酸塩等の有機酸の塩等である。

【0132】

本実施形態にかかるタウ及びノ又はAの凝集阻害剤は、上記化合物及びその塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の有効量を、薬学的に許容される担体と共に含有することも可能である。担体は、賦形剤等の固体、又は、希釈剤等の液体が用いられる。具体的には、例えばステアリン酸マグネシウム、乳糖、スターチ、ゼラチン、寒天、タルク、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール、蒸留水等である。

10

【0133】

タウオパチーとは、神経細胞やグリア細胞内にリン酸化タウの蓄積がみられる神経変性疾患のことである。タウオパチーは、例えば、AD、ダウン症、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)、嗜銀顆粒性認知症、又は、神経原線維変化型老年認知症等であるが、これらに限定されるものではない。Aの凝集に起因するアミロイドーシスとは、Aが組織間隙に沈着して臓器の機能不全が生じる疾患のことである。Aの凝集に起因するアミロイドーシスは、例えば、AD、ダウン症、又は、脳アミロイドアンギオパチー等であるが、これらに限定されるものではない。

20

【0134】

タウオパチーの治療とは、タウオパチー障害の進行を阻止又は改善することを意味し、タウオパチーの診断とは、タウオパチーの種類や病状を判断することを意味し、タウオパチーの症状の軽減とは、タウオパチー障害の程度を緩和させることを意味し、タウオパチーの症状の予防とは、タウオパチー障害が生じることを防ぐことを意味する。上記の治療、診断、症状の軽減、及び、症状の予防についての概念は、タウオパチーのみならずAの凝集に起因するアミロイドーシスに関しても共通である。

30

【0135】

本実施形態にかかるタウ及びノ又はAの凝集阻害剤は、製薬上許容される等張化剤、緩衝剤、溶解補助剤、防腐剤、pH調整剤から選択される1又はそれ以上の添加剤を適宜配合することができる。

【0136】

等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ホウ酸、マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マルトース、ショ糖、ソルビトール、ブドウ糖等が使用できる。

【0137】

緩衝剤としては、例えば、アミノ酸、コハク酸等の有機酸、及び、ホウ酸、リン酸等の無機酸等、及びその医薬的に許容される塩類等が挙げられる。

40

【0138】

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の高分子；ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン等の界面活性剤；プロピレングリコール等の多価アルコール；安息香酸、ソルビン酸等の有機酸；アスパラギン酸、ヒスチジン、グリシン、リジン等のアミノ酸等が使用できる。

【0139】

防腐剤としては、例えば、ベンゼトニウム、ベンザルコニウム、ベンゾドデシニウム等の第四アンモニウムの塩、クロルヘキシジン等の陽イオン化合物の塩、パラオキシ安息香

50

酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール化合物等を使用することができる。

【0140】

pH調整剤としては、例えば、硫酸、塩酸、酢酸、乳酸、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジソプロパノールアミン、トリソプロパノールアミン等を使用することができる。

【0141】

本実施形態にかかるタウ及びノ又はAの凝集阻害剤の投与量は、適切な効果が生じる限り特に限定されるものではなく、投与される患者の症状の程度、性別、年齢等を考慮して適宜決定される。例えば、タウ凝集阻害剤の量が1日成人1人当たり0.0001~1000mgとすることができる。この1日当たりの投与量は、1日に1回で投与してもよいが、1日に数回に分けて投与することが好ましい。

【0142】

本実施形態にかかるタウ及びノ又はAの凝集阻害剤は、投与態様に応じた製剤形態に調製できる。経口投与形態としては、例えば、顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤等の固形剤及び液剤形態とすることができる。また、非経口投与形態としては、例えば、静注、筋注等の注射剤形態とすることができる。

【0143】

タウはリン酸化されると会合してタウオリゴマーを形成する。このタウオリゴマーが成長しシート構造を持つようになると、球状の顆粒状タウ凝集体が形成される。顆粒状タウ凝集体は約40個のタウ分子によって構成されていると考えられる。この顆粒状タウ凝集体が連結して、ペアになった螺旋状フィラメント (paired helical filament: PHF) と呼ばれるタウ線維を形成する (NFT)。近年のマウスモデルを用いた研究では、タウの過剰発現をNFTが出来る時期に抑制するとマウスの記憶学習は改善されるが、NFTは形成され続けた。このことは、主として、NFTよりもそれを形成する過程で神経機能低下が起きていることが示唆される。NFT自体は毒性を持たず、そこに至るまでの凝集過程が神経毒性の主原因であると考えられる。本実施形態にかかるタウの凝集阻害剤は、顆粒状タウ凝集体が連結してPHFを形成する過程におけるタウ凝集を阻害するのみならず、球状の顆粒状タウ凝集体が形成される過程におけるタウ凝集をも阻害する。また、脳の神経細胞の変性は変異型タウタンパク質だけでなく、正常なタウタンパク質の蓄積でも起きるが、本発明のタウの凝集阻害剤は、正常なタウタンパク質の凝集をも阻害する。そのためADをはじめとするタウオパチー症状の予防又は治療が可能となる。

【0144】

またAの脳内の蓄積・凝集はADの発症機序においてタウよりも上流に位置すると考えられており、本発明のAの凝集阻害剤はAやタウが関与する脳神経の細胞死を抑制しADの予防又は治療薬としての効果が期待される。

【実施例】

【0145】

以下、実施例等により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により、多くの変形が可能である。

[実施例1]

下記に示すように化合物を合成した。なお、以下の略語が使用される場合がある。

【0146】

10

20

30

40

【表 1】

略語	試薬・溶媒名
10% Pd-C	パラジウム / 炭素 (Pd 10%) (約 55% 水湿潤品)
20% Pd (OH) ₂ -C	水酸化パラジウム / 炭素 (Pd 20%) (約 50% 水湿潤品)
20% K ₂ CO ₃ aq.	20% 炭酸カリウム水溶液
4M-HCl/AcOEt	4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液
4M-HCl/DOX	4 mol/L 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液
60% NaH	水素化ナトリウム (約 60%, ミネラルオイル中に分散)
AcOEt	酢酸エチル
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CHCl ₃	クロロホルム
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
iPA	2-プロパノール
iPE	ジイソプロピルエーテル
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
rac-BINAP	(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
sat. NaHCO ₃ aq.	飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
t-BuONa	ナトリウム tert-ブトキシド
THF	テトラヒドロフラン
OBzl	ベンジルオキシ基 (構造式に記載)
OMOM	メトキシメトキシ基 (構造式に記載)

【 0 1 4 7 】

[実施例 1 1] 2,4 ビス(アゼパン 1 イル)フェノール二塩酸塩(KT 410) の合成
 (実施例 1 1 1) 1 [3 (アゼパン 1 イル) 4 ベンジルオキシ フェニル]アゼパンの合成

ガラス製封管にアルゴンガス気流下、1 ベンジルオキシ 2,4 ジプロモベンゼン 1.5g に 1,4 ジオキサン 30.0 mL、アゼパン 1.48 mL、t BuONa 1.05g、rac BINAP 437 mg 及び Pd₂(dba)₃ 321 mg を加え密栓し室温にて 15 分間攪拌した後、80 °C に加熱し 70 時間攪拌した。反応液を室温に戻し AcOEt、水の各 70 mL 混合液に注入後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(トルエン)を行うことにより表題化合物 244 mg (収率 15%) を得た。

40

(実施例 1 1 2) 2,4 ビス(アゼパン 1 イル)フェノール二塩酸塩の合成

1 [3 (アゼパン 1 イル) 4 ベンジルオキシ フェニル]アゼパン 200 mg をメタノール 6.0 mL、THF 2.0 mL に溶解し、4M HCl/DOX 0.53 mL、及び 10% Pd C 100 mg を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて 4 時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮した。得られた残渣を Et₂O にて粉末化することにより、表題化合物 161 mg (収率 84%) を得た。

[実施例 1 2] 2,4 ビス(1 ピロリジニル)フェノール二塩酸塩 (KT 409) の合成

50

(実施例1 2 1) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イル フェニル)ピロリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた (収率 53%)。

(実施例1 2 2) 2,4 ビス(1 ピロリジニル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 1 2 と同様の方法で得られた(収率 83%)。

[実施例 1 3] 2,4 ジモルホリノフェノール二塩酸塩 (KT 413) の合成

(実施例1 3 1) 4 (2 ベンジルオキシ 5 モルホリノフェニル)モルホリンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた(収率 76%)。

(実施例1 3 2) 2,4 ジモルホリノフェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 1 2 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

[実施例 1 4] 2,4 ビス(7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル)フェノール二塩酸塩 (KT 417) の合成

(実施例1 4 1) 7 [3 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 ベンジルオキシ フェニル] 7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

アルゴンガス気流下、1 ベンジルオキシ 2,4 ジプロモベンゼン1.5 gに 1,4 ジオキサソ 40.0 mL、7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 1.76 g、t BuONa 2.32g、rac BINAP 437 mg及びPd:(dba)₃21 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15 分間攪拌した後、80 に加熱し67 時間攪拌した。反応液を室温に戻し AcOEt、水の各 50 mL混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン AcOEt 系)により精製した。カラム溶出液を濃縮し残渣を少量のメタノールにて粉末化することにより表題化合物594 mg (収率36%)を得た。

(実施例1 4 2) 2,4 ビス(7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル)フェノール二塩酸塩の合成

7 [3 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 ベンジルオキシ フェニル] 7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 400 mg をメタノール 12.0mL、4M HCl/DOX 0.80 mL に溶解し、20% Pd(OH)₂C 100 mg を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて1時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮た。得られた残渣を AcOEt にて粉末化することにより、表題化合物 359 mg (収率 94%)を得た。

[実施例 1 5] 2,4 ビス(4 フェニル 1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩 (KT 414) の合成

(実施例1 5 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (4 フェニル 1 ピペリジル)フェニル] 4 フェニルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた (収率 32%)。

(実施例1 5 2) 2,4 ビス(4 フェニル 1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 1 2 と同様の方法で得られた(収率 94%)。

[実施例 1 6] 2,4 ビス(4 フェニルピペラジン 1 イル)フェノール四塩酸塩(KT 415)の合成

(実施例1 6 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (4 フェニルピペラジン 1 イル)フェニル] 4 フェニルピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた (収率 32%)。

(実施例1 6 2) 2,4 ビス(4 フェニルピペラジン 1 イル)フェノール四塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 1 2 と同様の方法で得られた(収率 53%)。

[実施例 1 7] 2,4 ビス(4 ベンジル 1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 416)の合成

(実施例 1 7 1) 4 ベンジル 1 [2 ベンジルオキシ 5 (4 ベンジル 1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた (収率 40%)。

(実施例1 7 2) 2,4 ビス(4 ベンジル 1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 1 2 と同様の方法で得られた(収率 92%)。

[実施例 1 8] 2 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩 (KT 426)の合成

10

20

30

40

50

(実施例181) 1 (4 ベンジルオキシ 3 プロモフェニル)ピペリジンの合成

4 ベンジルオキシ 3 プロモアニリン8.0gにトルエン 120 mL、1,5 ジブプロモペンタン 5.84 mL、及び DIPEA 15.0mLを加え100 に加熱し 24 時間撹拌した。トルエンを留去し残渣にiPE 60 mL、1規定塩酸90 mLを加え室温にて1 時間撹拌した後、析出物を濾取した。得られた粉末に水を加え20% K₂CO₃aq.にてpH 8.5としAcOEt、THFの混合液にて抽出した。抽出液をブラインにて洗浄、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサン AcOEt 系)することにより、表題化合物 8.33 g (収率 84%)を得た。

(実施例182) 7 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

アルゴンガス気流下、1 (4 ベンジルオキシ 3 プロモフェニル)ピペリジン1.0gに1,4 ジオキサン15.0 mL、7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩0.58 g、t BuONa 0.75g、rac BINAP 288 mg及びPd₂(dba)₃212 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間撹拌した後、80 に加熱し70時間撹拌した。反応液を室温に戻しAcOEt、水の各20 mL混合液に注入し撹拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt 系)により精製することにより表題化合物 490 mg (収率47%)を得た。

(実施例183) 2 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 97%)。

[実施例 19] 4 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩 (KT 427)の合成

(実施例191) 1 (2 ベンジルオキシ 5 プロモフェニル)ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 181 と同様の方法で得られた (収率 55%)。

(実施例192) 7 [4 ベンジルオキシ 3 (1 ピペリジル)フェニル] 7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 39%)。

(実施例193) 4 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 95%)。

[実施例 110] 2 メチル 4,6 ビス(1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 419)の合成

(実施例 1101) 1,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ) 3 メチルベンゼンの合成

2,4 ジブプロモ 6 メチルフェノール10.0 gにCH₂Cl₂ 200 mL、DIPEA 13.1 mLを加え、氷冷撹拌下、クロロメチルメチルエーテル3.38 mLのCH₂Cl₂ 10.0 mL 溶液を滴下した後、反応液を室温にて1 時間撹拌した。反応液を氷水 200 mLに注入し10%クエン酸水溶液にてpH 6とした。CH₂Cl₂層を分取し水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(CHCl₃ ヘキサン系)することにより表題化合物 10.57 g (収率91%)を得た。

(実施例1102) 1 [2 (メトキシメトキシ) 3 メチル 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

アルゴンガス気流下、1,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ) 3 メチルベンゼン2.0 gに1,4 ジオキサン40.0 mL、ピペリジン1.91 mL、t BuONa 1.55g、rac BINAP 643 mg及びPd₂(dba)₃473 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間撹拌した後、80 に加熱し70 時間撹拌した。反応液を室温に戻し AcOEt、水の各60 mL混合液に注入し撹拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt 系)により精製することにより表題化合物 0.80 g (収率39%)を得た。

(実施例1103) 2 メチル 4,6 ビス(1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

1 [2 (メトキシメトキシ) 3 メチル 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジン 480 mg を iPA 4.8 mL に溶解し、4M HCl/DOX 3.8 mL を添加した。室温にて 4 時間撹拌した後、AcOEt 10 mL を添加し 30 分間室温にて撹拌した。析出物を濾取することにより表題化合物

10

20

30

40

50

物 495 mg (収率95%)を得た。

[実施例 1 11] 2,4 ビス(1 ピペリジル) 6 (ピロリジン 1 イルメチル)フェノール三塩酸塩 (KT 424)の合成

(実施例1 11 1) 1 [[3,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ)フェニル]メチル]ピロリジンの合成

3,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド4.0 gをCH₂Cl₂ 80.0 mL に溶解し、ピロリジン1.13 mLを添加し室温にて0.5時間攪拌した。反応液を氷冷し NaBH(OAc)₃ 3.66gを添加した後、室温にて14時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(CHCl₃: AcOEt 系) にて精製することにより表題化合物4.29 g (収率92%)を得た。

10

(実施例1 11 2) 1 [2 (メトキシメトキシ) 5 (1 ピペリジル) 3 (ピロリジン 1 イルメチル)フェニル]ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 10 2 と同様の方法で得られた(収率 59%)。

(実施例1 11 3) 2,4 ビス(1 ピペリジル) 6 (ピロリジン 1 イルメチル)フェノール三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 10 3 と同様の方法で得られた(収率 42%)。

【 0 1 4 8 】

[実施例 1 12] 2 (メトキシメチル) 4,6 ビス(1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 425)の合成

(実施例 1 12 1) 1,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ) 3 (メトキシメチル)ベンゼンの合成

20

[3,5 ジブプロモ 2 (メトキシメトキシ)フェニル]メタノール 2.5g を THF 25.0 mL に溶解し氷冷攪拌下、60% NaH 0.46g を添加した後、室温にて 0.5 時間攪拌した。反応液を20 以下に冷却し、ヨードメタン0.72 mLのTHF 2.5 mL溶液を10~20 を保ち滴下した後、室温にて15時間攪拌した。反応液を氷水に添加しEt₂Oで抽出した。得られた抽出液をブラインにて洗浄、MgSO₄乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサン AcOEt 系)することにより表題化合物 2.42 g (収率93%)を得た。

(実施例1 12 2) 1 [2 (メトキシメトキシ) 3 (メトキシメチル) 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 10 2 と同様の方法で得られた(収率 40%)。

30

(実施例1 12 3) 2 (メトキシメチル) 4,6 ビス(1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 10 3 と同様の方法で得られた(収率 91%)。

[実施例 1 13] 2,4 ビス(4 メチル 1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 431)の合成

(実施例1 13 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (4 メチル 1 ピペリジル)フェニル] 4 メチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた(収率 39%)。

(実施例1 13 2) 2,4 ビス(4 メチル 1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 91%)。

[実施例 1 14] 2,4 ビス(3,5 ジメチル 1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 434)の合成

40

(実施例1 14 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (3,5 ジメチル 1 ピペリジル)フェニル] 3,5 ジメチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 1 1 と同様の方法で得られた(収率 28%)。

(実施例1 14 2) 2,4 ビス(3,5 ジメチル 1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 15] 4 (アゼパン 1 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 432)の合成

(実施例1 15 1) 1 [4 ベンジルオキシ 3 (1 ピペリジル)フェニル]アゼパンの合成

アルゴンガス気流下、1 (2 ベンジルオキシ 5 ブロモフェニル)ピペリジン 1.0 gに1,4 ジオキサン15.0 mL、アゼパン0.486 mL、t BuONa 444 mg、rac BINAP 288 mg及びPd:(db

50

a):212 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間攪拌した後、80 に加熱し70時間攪拌した。反応液を室温に戻し Et₂O、水の混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサン AcOEt 系）により精製することにより表題化合物 261 mg（収率25%）を得た。

(実施例 1 15 2) の合成

4 (アゼパン 1 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 94%)。

[実施例 1 16] 2 (1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 435)の合成

(実施例1 16 1) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 15 1 と同様の方法で得られた(収率 70%)。

(実施例1 16 2) 2 (1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 95%)。

[実施例 1 17] 4 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 429)の合成

(実施例1 17 1) 1 [4 ベンジルオキシ 3 (1 ピペリジル)フェニル] 4 フェニルピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 15 1 と同様の方法で得られた(収率 86%)。

(実施例1 17 2) 4 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 2 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 79%)。

[実施例 1 18] 2 (アゼパン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 439)の合成

(実施例1 18 1) 1 (4 ベンジルオキシ 3 プロモフェニル)ピロリジンの合成

4 ベンジルオキシ 3 プロモアニリン8.0gにトルエン 120 mL、1,4 ジブプロモブタン 5.1 mL、及び DIPEA 15.0 mLを加え100 に加熱し 25 時間攪拌した。反応液を室温に戻し水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサン CHCl₃ 系)することにより、表題化合物 7.68 g（収率 80%）を得た。

(実施例1 18 2) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)アゼパンの合成

アルゴンガス気流下、1 (4 ベンジルオキシ 3 プロモフェニル)ピロリジン 1.0 gに1,4 ジオキサン15.0 mL、アゼパン0.507 mL、t BuONa 463 mg、rac BINAP 300 mg及びPd₂(dba)₃:221 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間攪拌した後、80 に加熱し70時間攪拌した。反応液を室温に戻し Et₂O、水の混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサン AcOEt 系）により精製、更にシリカゲルカラムクロマト（CH₂Cl₂ AcOEt 系）により精製することにより表題化合物 270 mg（収率26%）を得た。

(実施例1 18 3) 2 (アゼパン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

[実施例 1 19] 2 モルホリノ 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 445)の合成

(実施例1 19 1) 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イル フェニル)モルホリンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 48%)。

(実施例1 19 2) 2 モルホリノ 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 85%)。

[実施例 1 20] 2 (4,4 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 450)の合成

(実施例1 20 1) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イル フェニル) 4,4 ジメチルピ

10

20

30

40

50

ペリジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 29%)。

(実施例1202) 2 (4,4 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 75%)。

[実施例 121] 2 (3,5 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 453)の合成

(実施例1211) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 3,5 ジメチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 33%)。

(実施例1212) 2 (3,5 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 84%)。

[実施例 122] 2 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 466)の合成

(実施例1221) 7 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 16%)。

(実施例1222) 2 (7 アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 7 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

[実施例 123] 2 (4 フェニル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 471)の合成

(実施例1231) 1 [2 ベンジルオキシ (5 ピロリジン 1 イル)フェニル] 4 フェニルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 54%)。

(実施例1232) 2 (4 フェニル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 90%)。

[実施例 124] 2 (4 ベンジル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 472)の合成

(実施例1241) 4 ベンジル 1 [2 ベンジルオキシ (5 ピロリジン 1 イル)フェニル]ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 49%)。

(実施例1242) 2 (4 ベンジル 1 ピペリジル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 94%)。

[実施例 125] 2 [4 (4 フルオロベンゾイル) 1 ピペリジル] 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 470)の合成

(実施例1251) 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 1 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 80%)。

(実施例1252) 2 [4 (4 フルオロベンゾイル) 1 ピペリジル] 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 142 と同様の方法で得られた(収率 74%)。

[実施例 126] 2 (4 イソプロピルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩(KT 442)の合成

(実施例1261) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (ピロリジン 1 イル)フェニル] 4 イソプロピルピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 182 と同様の方法で得られた(収率 39%)。

10

20

30

40

50

(実施例1 26 2) 2 (4 イソプロピルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 78%)。

[実施例 1 27] 2 (4 tert ブチルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩(KT 451)の合成

(実施例1 27 1) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 4 tert ブチルピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 50%)。

(実施例1 27 2) 2 (4 tert ブチルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩の合成

10

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

[実施例 1 28] 2 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩(KT 440)の合成

(実施例1 28 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (ピロリジン 1 イル)フェニル] 4 フェニルピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 68%)。

(実施例1 28 2) 2 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 92%)。

[実施例 1 29] 2 (4 フェニル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩(KT 448)の合成

20

(実施例1 29 1) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イル フェニル) 4 フェニル 1,4 ジアゼパンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 26%)。

(実施例1 29 2) 2 (4 フェニル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 81%)。

[実施例 1 30] 2 (4 アセチルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール 二塩酸塩(KT 467)の合成

(実施例1 30 1) 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 1 tert ブトキシカルボニルピペラジンの合成

30

アルゴンガス気流下、1 (4 ベンジルオキシ 3 プロモフェニル)ピロリジン5.0 gに1,4 ジオキサソラン100.0 mL、1 (tert ブトキシカルボニル)ピペラジン4.2 g、t BuONa 2.31 g、rac BINAP 937 mg及びPd:(dba)₂689 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間撹拌した後、80 ℃に加熱下 70時間撹拌した。反応液を室温に戻しEt₂O、水の混合液に注入し撹拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt 系)により精製した後、濃縮残渣をメタノールにより粉末化することにより表題化合物 4.07 g(収率62%)を得た。

(実施例1 30 2) 1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)ピペラジンの合成

40

4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 1 tert ブトキシカルボニルピペラジン 4.0 g をTHF 20 mLとメタノール 12 mLの混合液に溶解し、4M HCl/DOX 22.9 mLを添加した。反応液を室温にて 20 時間撹拌した後、Et₂O 40 mL、iPE 60 mLを添加し 1時間室温にて撹拌した。濾取した析出物に水 30 mL を添加し2N NaOHにて pH 10 とした後、CHCl₃にて抽出した。得られた抽出液を MgSO₄にて乾燥し濃縮することにより表題化合物 3.04 g(収率99%)を得た。

【 0 1 4 9 】

(実施例 1 30 3) 1 アセチル 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)ピペラジンの合成

氷冷した1 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)ピペラジン 400 mg、CH₂Cl₂

50

2 6.0 mL、DIPEA 248 μ Lの混合液に塩化アセチル101 μ Lを添加した後、室温にて3時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (溶出液 AcOEt) にて精製することにより表題化合物 303 mg (収率67%)を得た。

(実施例1 30 4) 2 (4 アセチルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 87%)。

[実施例 1 31] 2 (4 ベンゾイルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール二塩酸塩(KT 468)の合成

(実施例1 31 1) 1 ベンゾイル 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル)ピペラジンの合成 10

表題化合物は、実施例 1 30 3 と同様の方法で得られた(収率 82%)。

(実施例1 31 2) 2 (4 ベンゾイルピペラジン 1 イル) 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 87%)。

[実施例 1 32] 2 [4 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール二塩酸塩(KT 469)の合成

(実施例1 32 1) 4 (2 ベンジルオキシ 5 ピロリジン 1 イルフェニル) 1 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 3 と同様の方法で得られた(収率 50%)。 20

(実施例1 32 2) 2 [4 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (ピロリジン 1 イル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 92%)。

[実施例 1 33] 2 (4 メチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 436)の合成

(実施例1 33 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 メチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 59%)。

(実施例1 33 2) 2 (4 メチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成 30

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

[実施例 1 34] 2 (4,4 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 449)の合成

(実施例1 34 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4,4 ジメチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 8 2 と同様の方法で得られた(収率 36%)。

(実施例1 34 2) 2 (4,4 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 63%)。

[実施例 1 35] 2 (3,5 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 454)の合成 40

(実施例1 35 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 3,5 ジメチルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 35%)。

(実施例1 35 2) 2 (3,5 ジメチル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 77%)。

[実施例 1 36] 2 (4 メトキシ 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 446)の合成

(実施例1 36 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 メトキシピペリジ 50

ンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 71%)。

(実施例1 36 2) 2 (4 メトキシ 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 91%)。

[実施例 1 37] 2 (4 フェニル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 437)の合成

(実施例1 37 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 フェニルピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 68%)。

(実施例1 37 2) 2 (4 フェニル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 38] 2 (4 ベンジル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 438)の合成

(実施例1 38 1) 4 ベンジル 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 69%)。

(実施例1 38 2) 2 (4 ベンジル 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 39] 2 [4 (4 フルオロベンゾイル) 1 ピペリジル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 475)の合成

(実施例1 39 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (4 フルオロベンゾイル)ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 74%)。

(実施例1 39 2) 2 [4 (4 フルオロベンゾイル) 1 ピペリジル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 40] 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (2 ピリジル)ピペラジン 1 イル]フェノール(KT 462)の合成

(実施例1 40 1) 1 [2 メトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (2 ピリジル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 67%)。

(実施例1 40 2) 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (2 ピリジル)ピペラジン 1 イル]フェノールの合成

アルゴンガス気流下、1M BBr₃/CH₂Cl₂:4.96 mLを氷冷撹拌した 1 [2 メトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (2 ピリジル)ピペラジン 0.35 gの CH₂Cl₂ 10.5 mL 溶液に 6 以下にて滴下した。反応液を室温にて 3時間撹拌した後、氷冷したsat.NaHCO₃ aq. に添加し、AcOEt、THFの混合液にて抽出した。得られた抽出液に水を加え塩酸にて pH 1 とし 8時間室温撹拌した後、sat.NaHCO₃ aq. にて pH 7.5 とし有機層を分取した。この有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣を Et₂O にて粉末化することにより表題化合物 136 mg (収率41%)を得た。

[実施例 1 41] 4 (1 ピペリジル) 2 (4 ピリミジン 2 イルピペラジン 1 イル)フェノール(KT 464)の合成

(実施例1 41 1) 2 [4 [2 メトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 1 イル]ピリミジンの合成

表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 68%)。

(実施例1 41 2) 4 (1 ピペリジル) 2 (4 ピリミジン 2 イルピペラジン 1 イル)フェノールの合成

10

20

30

40

50

- 表題化合物は、実施例 1 40 2 と同様の方法で得られた(収率 74%)。
- [実施例 1 42] 2 (アゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 433)の合成
- (実施例1 42 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]アゼパンの合成
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 24%)。
- (実施例1 42 2) 2 (アゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 92%)。
- [実施例 1 43] 2 (4 メチル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 444)の合成
- (実施例1 43 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 メチル 1,4 ジアゼパンの合成 10
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 34%)。
- (実施例1 43 2) 2 (4 メチル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 82%)。
- [実施例 1 44] 2 (4 フェニル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 447)の合成
- (実施例1 44 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 フェニル 1,4 ジアゼパンの合成
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 29%)。 20
- (実施例1 44 2) 2 (4 フェニル 1,4 ジアゼパン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 91%)。
- [実施例 1 45] 2 (4 イソプロピルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 441)の合成
- (実施例1 45 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 イソプロピルピペラジンの合成
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 38%)。
- (実施例1 45 2) 2 (4 イソプロピルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成 30
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 95%)。
- [実施例 1 46] 2 (4 tert ブチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 452)の合成
- (実施例1 46 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 tert ブチルピペラジンの合成
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 81%)。
- (実施例1 46 2) 2 (4 tert ブチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 64%)。
- [実施例 1 47] 2 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 430)の合成 40
- (実施例1 47 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 フェニルピペラジンの合成
- 表題化合物は、実施例 1 18 2 と同様の方法で得られた(収率 80%)。
- (実施例1 47 2) 2 (4 フェニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成
- 表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 87%)。
- [実施例 1 48] 2 [4 (イソプロピルカルバモイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 457)の合成
- (実施例1 48 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (tert ブトキシカ 50

ルボニル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 1 と同様の方法で得られた(収率 73%)。

(実施例1 48 2) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 2 と同様の方法で得られた(収率 99%)。

(実施例1 48 3) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (イソプロピルカルバモイル)ピペラジンの合成

1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 0.3 gを CH₂Cl₂ 4.5 mL に溶解し氷冷攪拌下、イソシアン酸イソプロピル 0.1 mLを添加した後、室温にて 15時間攪拌した。反応液を水洗、MgSO₄ 乾燥後、濃縮した。残渣を AcOEt ヘキサンの混合液より結晶化させることにより表題化合物 278 mg (収率75%)を得た。

【 0 1 5 0 】

(実施例 1 48 4) 2 [4 (イソプロピルカルバモイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 86%)。

[実施例 1 49] 2 (4 エトキシカルボニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 458)の合成

(実施例1 49 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 エトキシカルボニルピペラジンの合成

1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 0.3 gを CH₂Cl₂ 4.5 mL に溶解し氷冷攪拌下、DIPEA 178 μL、クロロギ酸エチル 98 μLを添加した後、室温にて 15時間攪拌した。反応液を sat.NaHCO₃ aq.にて洗浄、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt系)により精製することにより表題化合物 316 mg (収率87%)を得た。

(実施例1 49 2) 2 (4 エトキシカルボニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 50] 2 [4 (ジメチルカルバモイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 456)の合成

(実施例 1 50 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (ジメチルカルバモイル)ピペラジンの合成

1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 0.3 gを CH₂Cl₂ 4.5 mL に溶解し氷冷攪拌下、DIPEA 178 μL、ジメチルカルバモイルクロリド 94 μLを添加した後、室温にて 15時間攪拌した。反応液を sat.NaHCO₃ aq.にて洗浄、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt系)により精製することにより表題化合物 328 mg (収率91%)を得た。

(実施例1 50 2) 2 [4 (ジメチルカルバモイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 90%)。

[実施例 1 51] 2 (4 シクロペンチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 465)の合成

(実施例1 51 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 シクロペンチルピペラジンの合成

1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 0.5 gをCH₂Cl₂ 9.0 mLに溶解し、シクロペンタノン 0.20 mLを添加し室温にて1時間攪拌した。反応液を氷冷し NaBH(OAc)₃ 362 mgを添加した後、室温にて16時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq.にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(CHCl₃ メタノール系)にて精製することにより表題化合物 461 mg (収率77%)を得た。

(実施例1 51 2) 2 (4 シクロペンチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成

10

20

30

40

50

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 75%)。

[実施例 1 52] 2 [4 (2 フェニルエチル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 460)の合成

(実施例1 52 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (2 フェニルエチル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 51 1 と同様の方法で得られた(収率 85%)。

(実施例1 52 2) 2 [4 (2 フェニルエチル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 88%)。

[実施例 1 53] 2 (4 アセチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 473)の合成

(実施例1 53 1) 1 アセチル 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 3 と同様の方法で得られた(収率 97%)。

(実施例1 53 2) 2 (4 アセチルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 71%)。

[実施例 1 54] 2 (4 ベンゾイルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 459)の合成

(実施例1 54 1) 1 ベンゾイル 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 3 と同様の方法で得られた(収率 77%)。

(実施例1 54 2) 2 (4 ベンゾイルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 89%)。

[実施例 1 55] 2 [4 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 474)の合成

(実施例1 55 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 30 3 と同様の方法で得られた(収率 93%)。

(実施例1 55 2) 2 [4 (4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 81%)。

[実施例 1 56] 2 [4 (フラン 2 カルボニル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 477)の合成

(実施例 1 56 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (フラン 2 カルボニル)ピペラジンの合成

1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン 0.35 g、2 フランカルボン酸 134 mg、1 ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 183 mgのCH₂Cl₂ 7.0 mLの混合液に氷冷攪拌下、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 229 mgを添加し17時間室温にて攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(AcOEt ヘキサン系)にて精製することにより表題化合物 384 mg (収率87%)を得た。

(実施例1 56 2) 2 [4 (フラン 2 カルボニル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率 83%)。

[実施例 1 57] (KT 478)の合成

(実施例1 57 1) 4 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (3 フェニルプロパノイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 56 1 と同様の方法で得られた(収率84%)。

10

20

30

40

50

(実施例1 57 2) 2 [4 (3 フェニルプロパノイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率85%)。

[実施例 1 58] 2 (6,6 ジメチル 3 アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 3 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 476)の合成

(実施例1 58 1) 3 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 6,6 ジメチル 3 アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの合成

表題化合物は、実施例 1 8 2 と同様の方法で得られた(収率26%)。

(実施例1 58 2) 2 (6,6 ジメチル 3 アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 3 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 4 2 と同様の方法で得られた(収率93%)。

[実施例 1 59] 2 (4 ベンジルオキシカルボニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 479)の合成

(実施例1 59 1) 1 (3 プロモ 4 tert ブトキシフェニル)ピペリジンの合成

表題化合物は、実施例 1 8 1 と同様の方法で得られた(収率82%)。

(実施例1 59 2) 1 ベンジルオキシカルボニル 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジンの合成

アルゴンガス気流下、1 (3 プロモ 4 tert ブトキシフェニル)ピペリジン5.0 gに1,4 ジオキサラン100.0 mL、1 カルボベンゾキシピペラジン5.29 g、t BuONa 2.46 g、rac BINAP 997 mg及びPd:(dba)₂733 mgを加え、アルゴンガス雰囲気下にて室温にて15分間撹拌した後、80 に加熱下 70時間撹拌した。反応液を室温に戻しEt₂O、水の混合液に注入し撹拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン AcOEt系)により精製することにより表題化合物4.13 g(収率57%)を得た。

(実施例1 59 3) 2 (4 ベンジルオキシカルボニルピペラジン 1 イル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

1 ベンジルオキシカルボニル 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン0.17 gにメタノール0.85 mL、4M HCl/DOX 1.88 mLを加え室温にて18時間撹拌した後、40 にて3時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をAcOEtにより粉末化することにより表題化合物145mg(収率82%)を得た。

[実施例 1 60] 2 [4 (2 クロロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 480)の合成

(実施例1 60 1) 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジンの合成

1 ベンジルオキシカルボニル 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン3.5 gをメタノール 35.0mL、THF 15.0 mLに溶解し、10% Pd/C 0.5 gを加えた。水素ガスを添加し大気圧下、室温にて1.5時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮することにより、表題化合物 2.46 g(収率 100%)を得た。

(実施例1 60 2) 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (2 クロロベンゾイル)ピペラジンの合成

氷冷した1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン0.4 g、CH₂Cl₂:6.0 mL、DIPEA 263 mLの混合液に2 クロロベンゾイルクロリド 0.192 mLを添加した後、室温にて 3 時間撹拌した。反応液をsat. NaHCO₃ aq.にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサン AcOEt系)により精製することにより表題化合物208 mg(収率36%)を得た。

(実施例1 60 3) 2 [4 (2 クロロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (2 クロロベンゾイル)ピペラジン0.19 gにメタノール0.95mL、4M HCl/DOX 1.04 mLを加え密閉した状態で40 に加温し5.5時間撹拌した。反応液にAcOEt 10 mLを添加し室温撹拌した後、析出物を濾取することにより表題化合物178 mg(収率90%)を得た。

[実施例 1 61] 2 [4 (4 クロロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 481)の合成

(実施例1 61 1) 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (4 クロロベンゾイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 60 2 と同様の方法で得られた(収率75%)。

(実施例1 61 2) 2 [4 (4 クロロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 60 3 と同様の方法で得られた(収率63%)。

[実施例 1 62] 2 [4 (2 クロロ 4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 482)の合成

(実施例1 62 1) 4 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 1 (2 クロロ 4 フルオロベンゾイル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 60 2 と同様の方法で得られた(収率42%)。

(実施例1 62 2) 2 [4 (2 クロロ 4 フルオロベンゾイル)ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 60 3 と同様の方法で得られた(収率62%)。

[実施例 1 63] 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (2 チエニルメチル)ピペラジン 1 イル]フェノール 三塩酸塩(KT 483)の合成

(実施例1 63 1) 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (2 チエニルメチル)ピペラジンの合成

1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペラジン0.4 gをCH₂Cl₂ 12.0 mLに溶解し、2 チオフェンカルボキシアルデヒド283 mgを添加し室温にて1時間撹拌した。反応液を氷冷し NaBH(OAc)₃ 0.534 gを添加した後、室温にて16時間撹拌した。反応液をsat. NaHCO₃ aq.にて洗浄、水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサン AcOEt系)にて精製することにより表題化合物0.407 g(収率78%)を得た。

(実施例1 63 2) 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (2 チエニルメチル)ピペラジン 1 イル]フェノール 三塩酸塩の合成

1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (2 チエニルメチル)ピペラジン0.38 gにメタノール1.9 mL、4M HCl/DOX 2.3 mLを加え密閉した状態で40 °Cに加熱し45分間撹拌した。反応液を濃縮し残渣にAcOEt 10 mLを添加し室温撹拌した後、析出物を濾取することにより表題化合物361 mg(収率84%)を得た。

[実施例 1 64] 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (p トリルメチル)ピペラジン 1 イル]フェノール 三塩酸塩(KT 484)の合成

(実施例1 64 1) 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 (p トリルメチル)ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 63 1 と同様の方法で得られた(収率89%)。

(実施例1 64 2) 4 (1 ピペリジル) 2 [4 (p トリルメチル)ピペラジン 1 イル]フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 63 2 と同様の方法で得られた(収率93%)。

[実施例 1 65] 2 [4 [(4 フルオロフェニル)メチル]ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩(KT 485)の合成

(実施例1 65 1) 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル] 4 [(4 フルオロフェニル)メチル]ピペラジンの合成

表題化合物は、実施例 1 63 1 と同様の方法で得られた(収率90%)。

(実施例1 65 2) 2 [4 [(4 フルオロフェニル)メチル]ピペラジン 1 イル] 4 (1 ピペリジル)フェノール 三塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 1 63 2 と同様の方法で得られた(収率97%)。

[実施例 1 66] 2 (4 ベンジリデン 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩(KT 486)の合成

10

20

30

40

50

(実施例1 66 1) 4 ベンジリデン 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

アルゴンガス気流下、1 (3 ブロモ 4 tert ブトキシフェニル)ピペリジン1.3 gに1,4 ジオキサン26.0 mL、4 ベンジリデンピペリジン 塩酸塩1.31 g、t BuONa 1.04 g、rac BINA P 259 mg及びPd₂(dba)₃191 mgを加え、アルゴンガス雰囲気下にて室温にて15分間攪拌した後、80 °Cに加熱下 70時間攪拌した。反応液を室温に戻しEt₂O、水の混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン CH₂Cl₂ AcOEt系) により精製することにより表題化合物0.86 g (収率51%) を得た。

【 0 1 5 1 】

(実施例 1 66 2) 2 (4 ベンジリデン 1 ピペリジル) 4 (1 ピペリジル)フェノール 二塩酸塩の合成

4 ベンジリデン 1 [2 tert ブトキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジン0.65 gにメタノール3.3 mL、4M HCl/DOX 4.0 mLを加え密閉した状態で40 °Cに加熱し6時間攪拌した。反応液に4M HCl/DOX 2.0 mLを追加し更に同条件下4時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をエタノールとAcOEtの混合液で粉末化することにより表題化合物552 mg (収率82%) を得た。

【 0 1 5 2 】

前記、合成実施例1 1から1 66で得られた各化合物に関し、構造式及び分析データを下表に示す。

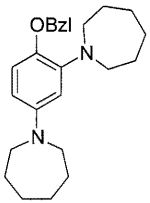
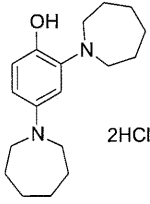
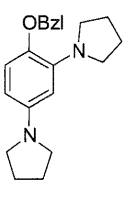
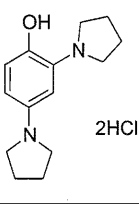
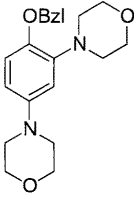
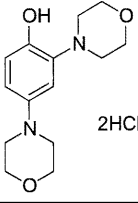
Ex. : 実施例番号 ; St. : 化学構造 ; Dat. : 分析データ

【 0 1 5 3 】

10

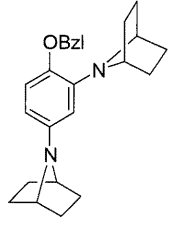
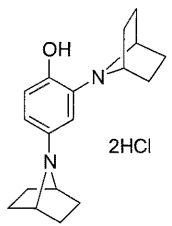
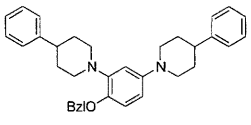
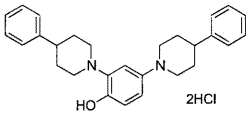
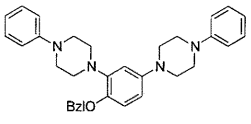
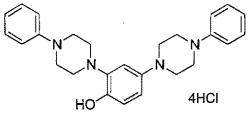
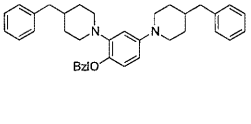
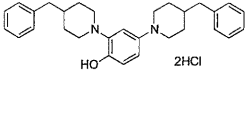
20

【表 2 - 1】

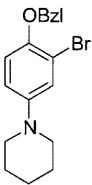
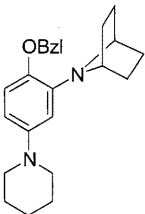
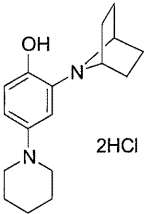
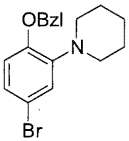
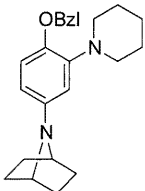
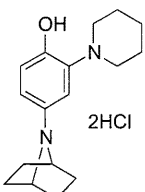
Ex.	St.	Dat.
1-1-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.58 (4H, m), 1.59-1.65 (4H, m), 1.70-1.81 (8H, m), 3.32 (4H, t, J=5.7 Hz), 3.39 (4H, t, J=5.9 Hz), 4.98 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=2.9 Hz, 8.8 Hz), 6.32 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m)
1-1-2 (KT-410)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.83-1.91 (8H, m), 2.07-2.18 (8H, m), 3.74 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.78-3.86 (4H, m), 7.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.12 (1H, brs)
1-2-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.87-1.92 (4H, m), 1.94-2.00 (4H, m), 3.22-3.28 (4H, m), 3.32-3.39 (4H, m), 4.95 (2H, s), 5.98 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m)
1-2-2 (KT-409)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.22-2.38 (8H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 3.81-3.91 (4H, m), 7.21 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.7 Hz, 9.0 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.7 Hz)
1-3-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 3.05-3.10 (4H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 3.82-3.89 (8H, m), 5.08 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-3-2 (KT-413)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 3.64-3.70 (4H, m), 3.70-3.76 (4H, m), 4.07-4.14 (8H, m), 7.21 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.8 Hz, 9.0 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.8 Hz)

【 0 1 5 4 】

【表 2 - 2】

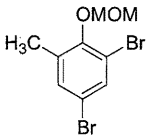
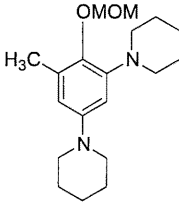
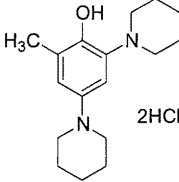
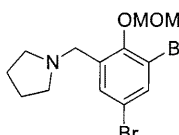
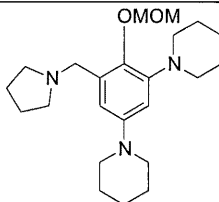
Ex.	St.	Dat.
1-4-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.33-1.44 (8H, m), 1.74-1.87 (8H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m)
1-4-2 (KT-417)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.91-2.02 (8H, m), 2.03-2.24 (8H, m), 4.95-4.50 (2H, m), 5.08-5.12 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-5-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.89-2.05 (8H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 3.64-3.76 (4H, m), 5.11 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19-7.40 (13H, m), 7.45-7.50 (2H, m)
1-5-2 (KT-414)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.19-2.30 (4H, m), 2.30-2.48 (4H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 3.77-4.05 (8H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.33-7.38 (8H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-6-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 3.24-3.33 (8H, m), 3.33-3.39 (8H, m), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.7 Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.96-7.02 (4H, m), 7.26-7.34 (5H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m)
1-6-2 (KT-415)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 3.69-3.92 (16H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.8 Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.61-7.67 (2H, m)
1-7-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.37-1.78 (10H, m), 2.49-2.61 (8H, m), 3.44-3.57 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.14-7.22 (6H, m), 7.27-7.33 (5H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-7-2 (KT-416)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.76-1.92 (4H, m), 1.96-2.15 (6H, m), 2.66-2.73 (4H, m), 3.62-3.69 (4H, m), 3.70-3.76 (4H, m), 7.16-7.25 (7H, m), 7.27-7.33 (4H, m), 7.75 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

【表 2 - 3】

Ex.	St.	Dat.
1-8-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.58 (2H, m), 1.66-1.73 (4H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.80 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 3.35-7.40 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m)
1-8-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.35-1.43 (4H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 1.80-1.87 (4H, m), 3.01 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 4.36-4.41 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m)
1-8-3 (KT-426)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.66-1.92 (2H, br), 1.92-2.01 (4H, m), 2.05-2.15 (4H, m), 2.15-2.24 (4H, m), 3.66 (4H, t, $J=5.7$ Hz), 4.98-5.05 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-9-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.53-1.60 (2H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 3.02 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.2-4$ Hz, 9.2 Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-9-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.36-1.44 (4H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.07-4.12 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m)
1-9-3 (KT-427)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.64-1.91 (2H, br), 1.91-2.00 (4H, m), 2.03-2.25 (8H, m), 3.68-3.85 (4H, m), 4.92-4.99 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 9.0 Hz), 8.07 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

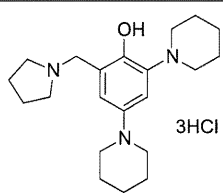
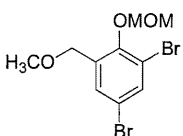
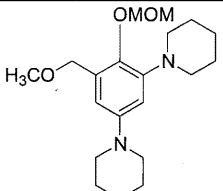
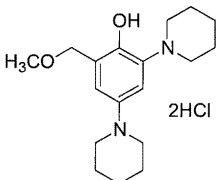
【 0 1 5 6 】

【表 2 - 4】

Ex.	St.	Dat.
1-10-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 2.34 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.27 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz)
1-10-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.49-1.57 (4H, m), 1.63-1.73 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.92-2.98 (4H, m), 3.02-3.06 (4H, m), 3.57 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.44 (1H, d, $J=2.9$ Hz)
1-10-3 (KT-419)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.67-1.98 (4H, m), 2.03-2.16 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.61-3.73 (8H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
1-11-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.76-1.81 (4H, m), 2.51-2.56 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.70 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.54 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.5$ Hz)
1-11-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.48-1.58 (4H, m), 1.62-1.80 (12H, m), 2.50-2.59 (4H, m), 2.91-2.99 (4H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.57 (3H, s), 3.70 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

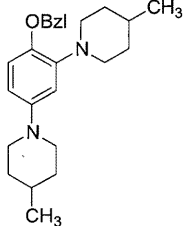
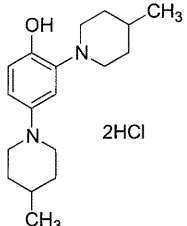
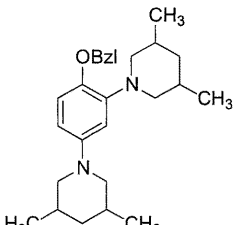
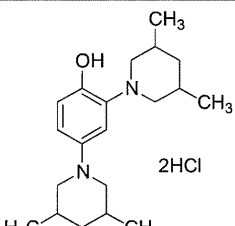
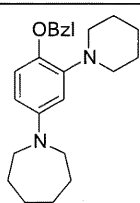
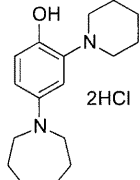
【 0 1 5 7 】

【表 2 - 5】

Ex.	St.	Dat.
1-11-3 (KT-424)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.70-1.80 (4H, m), 1.93-2.09 (10H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 3.49-3.68 (10H, m), 4.50 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-12-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 3.43 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz)
1-12-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 1.50-1.58 (4H, m), 1.63-1.74 (8H, m), 2.96 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.07 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.9$ Hz)
1-12-3 (KT-425)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}$: δ 1.74-1.91 (4H, m), 2.04-2.14 (8H, m), 3.48 (3H, s), 3.65-3.74 (8H, m), 4.62 (2H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

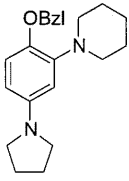
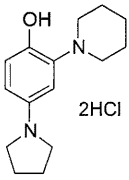
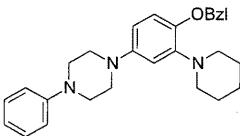
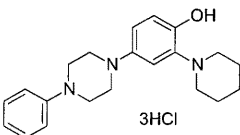
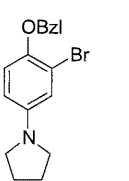
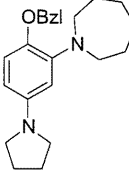
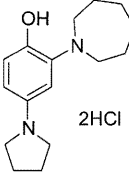
【 0 1 5 8 】

【表 2 - 6】

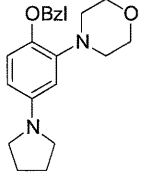
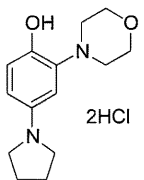
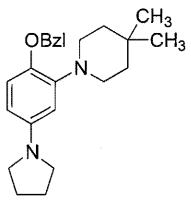
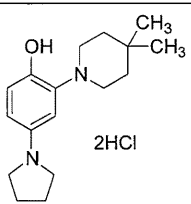
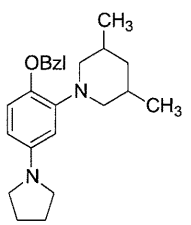
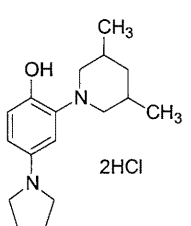
Ex.	St.	Dat.
1-13-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.97 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.31-1.53 (6H, m), 1.66-1.77 (4H, m), 2.54-2.65 (4H, m), 3.45-3.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-13-2 (KT-431)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.10 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.72-1.86 (4H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.01-2.11 (4H, m), 3.62-3.78 (8H, m), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-14-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.59-0.71 (2H, m), 0.89 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 0.94 (6H, d, $J=6.5$ Hz), 1.75-1.93 (6H, m), 2.05-2.15 (4H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-14-2 (KT-434)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 0.99-1.13 (2H, m), 1.06 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.07 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.92-2.01 (2H, m), 2.16-2.32 (4H, m), 3.18-3.32 (4H, m), 3.53-3.64 (4H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.9 Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
1-15-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.50-1.59 (6H, m), 1.68-1.81 (8H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.40 (4H, t, $J=5.9$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.22 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, 8.8 Hz), 6.34 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m)
1-15-2 (KT-432)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.70-1.97 (6H, m), 2.03-2.18 (8H, m), 3.71-3.79 (8H, m), 7.21 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.8$ Hz, 9.0 Hz), 8.10 (1H, brs)

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 7】

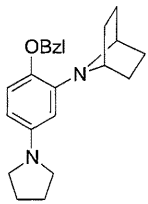
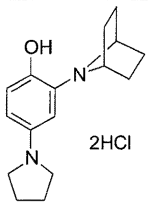
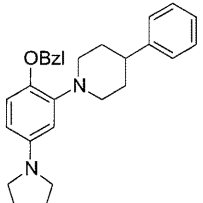
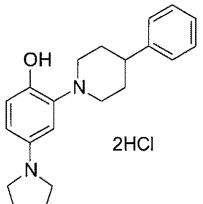
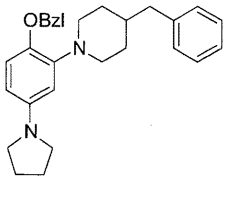
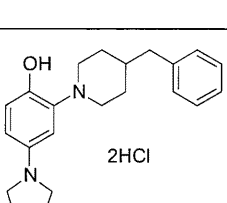
Ex.	St.	Dat.
1-16-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.52-1.60 (2H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.95-2.00 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.22-3.28 (4H, m), 5.03 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.7 Hz), 6.24 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m)
1-16-2 (KT-435)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.67-1.97 (2H, m), 2.03-2.13 (4H, m), 2.24-2.34 (4H, m), 3.68-3.82 (8H, m), 7.21 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
1-17-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.53-1.61 (2H, m), 1.70-1.77 (4H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.22-3.27 (4H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.27-7.33 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m)
1-17-2 (KT-429)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.57-1.80 (1H, m), 1.82-2.01 (1H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 3.61-3.92 (8H, m), 3.88 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.0$ Hz)
1-18-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.96-2.01 (4H, m), 3.21 (4H, t, $J=6.6$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.9 Hz), 6.77 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.46-7.50 (2H, m)
1-18-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.58-1.67 (4H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.93-2.01 (4H, m), 3.24 (4H, t, $J=6.5$ Hz), 3.33 (4H, t, $J=5.8$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.03 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.23 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m)
1-18-3 (KT-439)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.84-1.91 (4H, m), 2.10-2.19 (4H, m), 2.25-2.33 (4H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.9 Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【表 2 - 8】

Ex.	St.	Dat.
1-19-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.96-2.02 (4H, m), 3.15 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.22-3.29 (4H, m), 3.85 (4H, t, J=4.6 Hz), 5.04 (2H, s), 6.16 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-19-2 (KT-445)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.27-2.35 (4H, m), 3.73-3.85 (8H, m), 4.12 (4H, t, J=4.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=2.68 Hz)
1-20-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.98 (6H, s), 1.54 (4H, t, J=5.6 Hz), 1.95-2.01 (4H, m), 3.08 (4H, t, J=5.6 Hz), 3.23-3.28 (4H, m), 5.05 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-20-2 (KT-450)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.13 (6H, s), 1.80-1.95 (4H, m), 2.22-2.30 (4H, m), 3.64-3.82 (8H, m), 7.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.7 Hz)
1-21-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.61-0.71 (1H, m), 0.88 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.75-1.92 (3H, m), 1.96-2.01 (4H, m), 2.09 (2H, dd, J=each 11.0 Hz), 3.23-3.29 (4H, m), 3.50-3.56 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.23 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-21-2 (KT-453)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.01-1.13 (1H, m), 1.07 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.93-2.00 (1H, m), 2.20-2.33 (6H, m), 3.36 (2H, dd, J=each 12.0 Hz), 3.58-3.64 (2H, m), 3.72-3.81 (4H, m), 7.21 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=2.6 Hz)

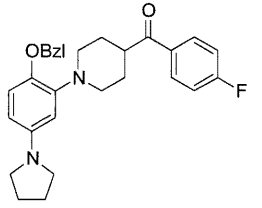
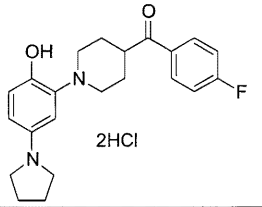
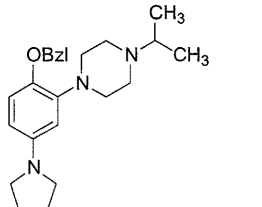
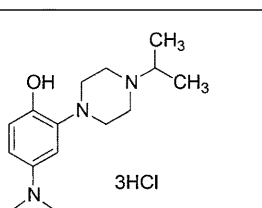
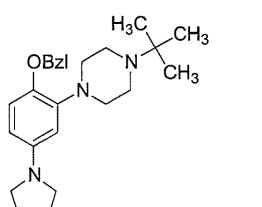
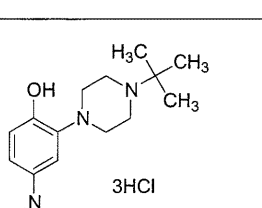
【 0 1 6 1 】

【表 2 - 9】

Ex.	St.	Dat.
1-22-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.35-1.42 (4H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 1.95-2.00 (4H, m), 3.24 (4H, t, J=6.5 Hz), 4.39-4.44 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.04 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.6 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m)
1-22-2 (KT-466)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.93-2.02 (4H, m), 2.14-2.23 (4H, m), 2.26-2.34 (4H, m), 3.71-3.84 (4H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.6 Hz)
1-23-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.88-2.04 (8H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 3.23-3.40 (4H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.16 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.29 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.24-7.38 (7H, m), 7.44-7.50 (2H, m)
1-23-2 (KT-471)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.19-2.43 (8H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.74-3.88 (6H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.33-7.39 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=2.7 Hz, 8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.7 Hz)
1-24-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.42-1.56 (2H, m), 1.60-1.76 (3H, m), 1.93-2.00 (4H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.59 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.19-3.26 (4H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.11 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.21 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.22 (3H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-24-2 (KT-472)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.77-1.90 (2H, m), 1.97-2.15 (3H, m), 2.24-2.33 (4H, m), 2.71 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.68-3.83 (8H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.6 Hz)

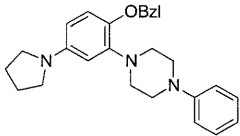
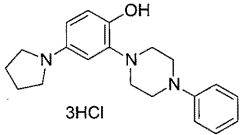
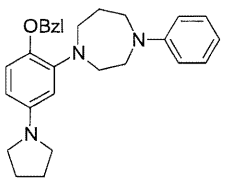
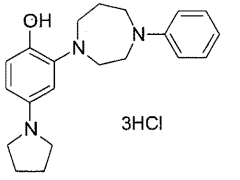
【 0 1 6 2 】

【表 2 - 1 0】

Ex.	St.	Dat.
1-25-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.91-2.08 (8H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.67-3.74 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.16 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.26 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (2H, dd, $J=\text{each } 8.7$ Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.36 (2H, dd, $J=\text{each } 7.4$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 8.01 (2H, dd, $J=5.4$ Hz, 8.7 Hz)
1-25-2 (KT-470)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.24-2.35 (8H, m), 3.73-3.81 (4H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 3.01-4.09 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, dd, $J=\text{each } 8.9$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.17 (2H, dd, $J=5.4$ Hz, 8.9 Hz)
1-26-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.09 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.95-2.00 (4H, m), 2.66-2.74 (5H, m), 3.14-3.27 (8H, m), 5.05 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.24 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-26-2 (KT-442)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.44 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29 (4H, brs), 3.12-3.21 (2H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.54-3.64 (3H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 3.76 (4H, brs), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.8$ Hz)
1-27-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.12 (9H, s), 1.95-2.00 (4H, m), 2.71-2.80 (4H, m), 3.13-3.26 (8H, m), 5.05 (2H, s), 6.13 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.24 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-27-2 (KT-451)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.44 (9H, s), 2.19-2.28 (4H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.27-3.37 (2H, m), 3.61-3.80 (8H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz)

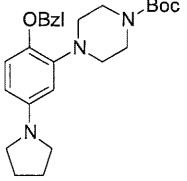
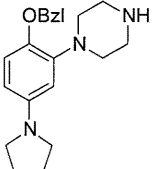
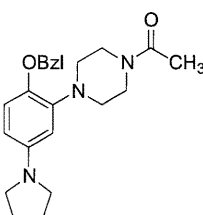
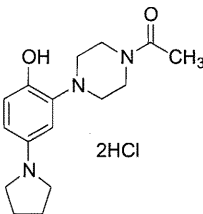
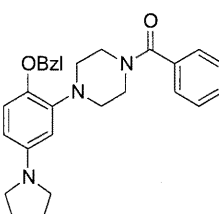
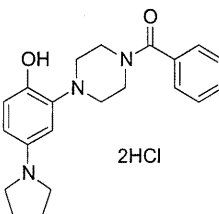
【 0 1 6 3 】

【表 2 - 1 1】

Ex.	St.	Dat.
1-28-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.97-2.02 (4H, m), 3.27 (4H, t, $J=6.6$ Hz), 3.29-3.37 (8H, m), 5.06 (2H, s), 6.18 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.26 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=7.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98 (2H, dd, $J=0.9$ Hz, 8.7 Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-28-2 (KT-440)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.25-2.35 (4H, m), 3.61-3.70 (4H, m), 3.71-3.87 (4H, m), 3.92 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.76-7.81 (2H, m)
1-29-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.95-2.04 (6H, m), 3.19-3.26 (6H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.62-3.66 (2H, m), 4.97 (2H, s), 6.09 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J=\text{each } 7.2$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.20 (2H, dd, $J=7.2$ Hz, 8.8 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m)
1-29-2 (KT-448)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.22-2.35 (4H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.69-3.83 (6H, m), 3.98 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.7 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.65-7.69 (2H, m)

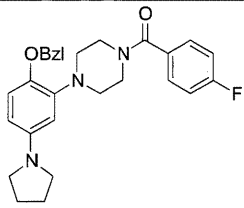
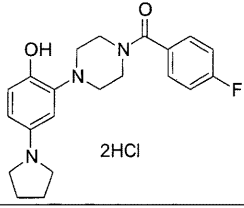
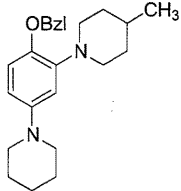
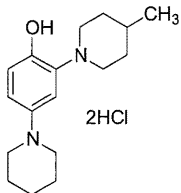
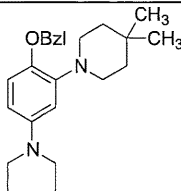
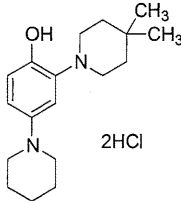
【 0 1 6 4 】

【表 2 - 1 2】

Ex.	St.	Dat.
1-30-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.48 (9H, s), 1.94-2.02 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.20-3.28 (4H, m), 3.56 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.14-6.21 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-30-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.93-2.03 (4H, m), 3.03 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.07-3.15 (4H, m), 3.21-3.28 (4H, m), 5.05 (2H, s), 6.15 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-30-3		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.96-2.02 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.13 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.21-3.27 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.75 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.15-6.21 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-30-4 (KT-467)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.22 (3H, s), 2.27-2.35 (4H, m), 3.73 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.77-3.84 (6H, m), 4.05 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-31-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.95-2.03 (4H, m), 3.07 (2H, brs), 3.15-3.28 (6H, m), 3.55 (2H, brs), 3.92 (2H, brs), 5.04 (2H, s), 6.16-6.21 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.45 (7H, m)
1-31-2 (KT-468)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.24-2.34 (4H, m), 3.53-3.70 (4H, m), 3.72-3.83 (4H, m), 4.00 (4H, br), 7.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48-7.56 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

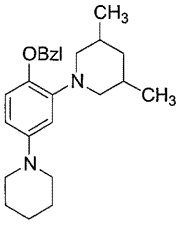
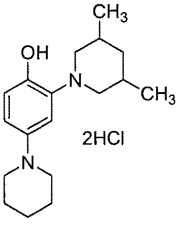
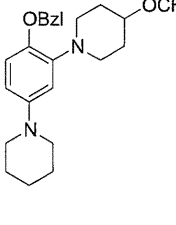
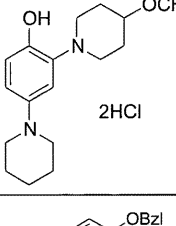
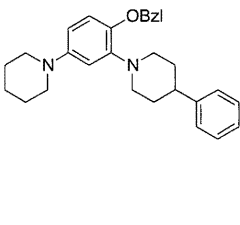
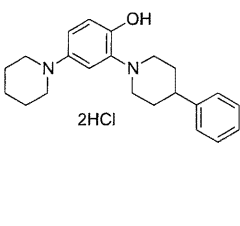
【 0 1 6 5 】

【表 2 - 1 3】

Ex.	St.	Dat.
1-32-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.94-2.03 (4H, m), 2.99-3.32 (4H, m), 3.24 (4H, t, $J=6.5$ Hz), 3.55 (2H, brs), 3.90 (2H, brs), 5.04 (2H, s), 6.15-6.21 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10 (2H, dd, $J=\text{each } 8.8$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.44 (2H, dd, $J=5.4$ Hz, 8.8 Hz)
1-32-2 (KT-469)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 2.25-2.34 (4H, m), 3.55-3.67 (4H, m), 3.73-3.83 (4H, m), 4.00 (4H, brs), 7.14 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.24 (2H, dd, $J=\text{each } 8.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.9 Hz), 7.60 (2H, dd, $J=5.3$ Hz, 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, $J=2.8$ Hz)
1-33-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.97 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.36-1.58 (5H, m), 1.66-1.76 (6H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.49-3.57 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-33-2 (KT-436)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.10 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.70-2.00 (5H, m), 2.02-2.14 (6H, m), 3.66 (4H, t, $J=5.7$ Hz), 3.70-3.83 (4H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-34-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.98 (6H, s), 1.51-1.58 (6H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 3.00-3.09 (8H, m), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-34-2 (KT-449)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.18 (6H, s), 1.68-2.02 (6H, m), 2.04-2.14 (4H, m), 3.67 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.69-3.89 (4H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

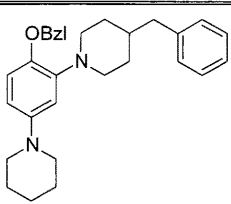
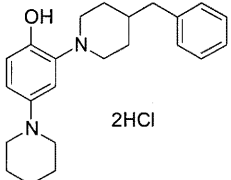
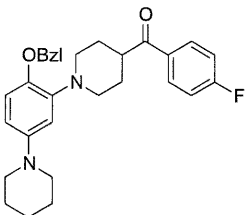
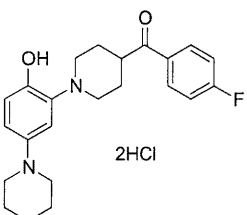
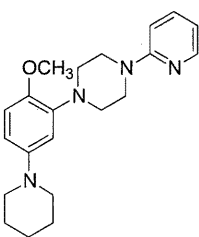
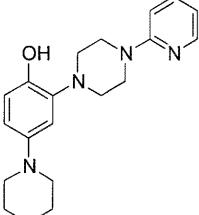
【 0 1 6 6 】

【表 2 - 1 4】

Ex.	St.	Dat.
1-35-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.60-0.70 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.51-1.59 (2H, m), 1.69-1.92 (7H, m), 2.08 (2H, dd, $J=\text{each } 11.0$ Hz), 3.04 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.47-3.53 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-35-2 (KT-454)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.00-1.12 (1H, m), 1.07 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.70-1.93 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.05-2.13 (4H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.29 (2H, dd, $J=\text{each } 12.0$ Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.66 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-36-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50-1.58 (2H, m), 1.68-1.80 (6H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.29-3.36 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-36-2 (KT-446)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.68-1.95 (2H, m), 2.02-2.23 (6H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.61-3.74 (7H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.19 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-37-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51-1.60 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 1.88-2.03 (4H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.05 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.68-3.74 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.70 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.25-7.39 (7H, m), 7.44-7.49 (2H, m)
1-37-2 (KT-437)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.72-1.93 (2H, m), 2.04-2.15 (4H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 2.29-2.41 (2H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.68 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.81-3.88 (2H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

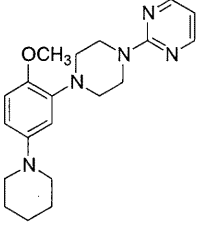
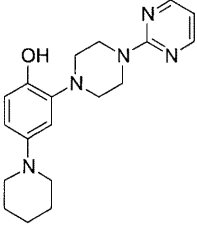
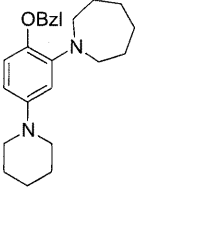
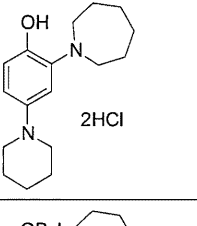
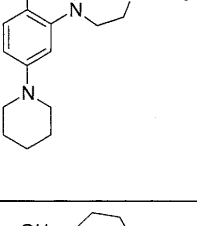
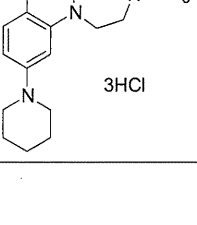
【 0 1 6 7 】

【表 2 - 1 5】

Ex.	St.	Dat.
1-38-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.42-1.58 (4H, m), 1.60-1.76 (7H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 2.59 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.02 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.51-3.57 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.15-7.22 (3H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-38-2 (KT-438)	 2HCl	$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.73-1.89 (4H, m), 1.99-2.13 (7H, m), 2.71 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.64 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.66-3.77 (4H, m), 7.18-7.26 (4H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-39-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.05 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.67 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.15 (2H, dd, $J=\text{each } 8.8$ Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 8.00 (2H, dd, $J=5.44$ Hz, 8.8 Hz)
1-39-2 (KT-475)	 2HCl	$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.69-1.97 (2H, m), 2.04-2.15 (4H, m), 2.24-2.35 (4H, m), 3.69 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.78 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.18 (2H, dd, $J=5.4$ Hz, 9.0 Hz), 8.24 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-40-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.58 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.18 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.71 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 6.58 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.12-6.66 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.68-6.71 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m)
1-40-2 (KT-462)		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$ 1.42-1.51 (2H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 2.92 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.01 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.61 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.5 Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.63-6.67 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.43 (1H, s)

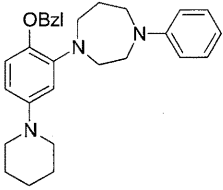
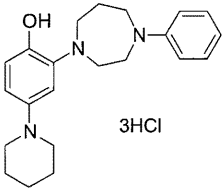
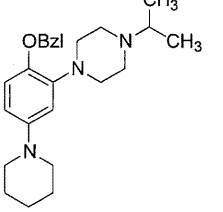
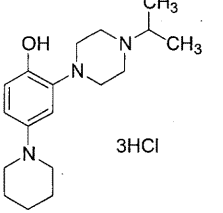
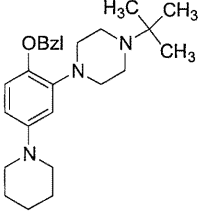
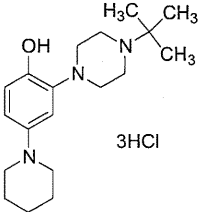
【 0 1 6 8 】

【表 2 - 1 6】

Ex.	St.	Dat.
1-41-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.50-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 3.02 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.12 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.00 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=\text{each } 4.7$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.33 (2H, d, $J=4.7$ Hz)
1-41-2 (KT-464)		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.49-1.61 (2H, m), 1.66-1.75 (4H, m), 2.93 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 2.98 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.99 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=\text{each } 4.8$ Hz), 6.59 (1H, brs), 6.72 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.34 (2H, d, $J=4.8$ Hz)
1-42-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.50-1.57 (2H, m), 1.58-1.64 (4H, m), 1.68-1.76 (8H, m), 3.02 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.28 (4H, t, $J=5.7$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.41-7.44 (2H, m)
1-42-2 (KT-433)	 2HCl	$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.69-1.97 (6H, m), 2.03-2.19 (8H, m), 3.65 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.76-3.87 (4H, m), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.0 Hz), 8.19 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
1-43-1	 N-CH ₃	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.50-1.57 (2H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-2.68 (4H, m), 3.02 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.33-3.39 (4H, m), 5.00 (2H, s), 6.43 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-43-2 (KT-444)	 N-CH ₃ 3HCl	$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.55-1.97 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.30-2.41 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.32-3.75 (12H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

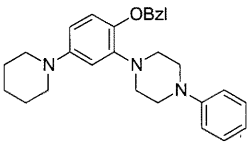
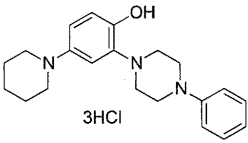
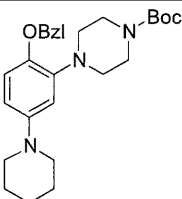
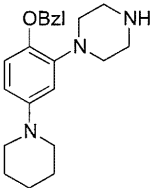
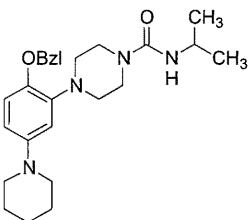
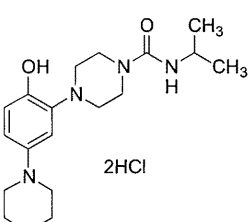
【 0 1 6 9 】

【表 2 - 1 7】

Ex.	St.	Dat.
1-44-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.49-1.58 (2H, m), 1.67-1.74 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 3.00 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.17-3.22 (2H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.59-3.63 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J=2.76$ Hz, 8.7 Hz), 6.61-6.69 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J=7.2$ Hz, 8.8 Hz), 7.29-7.44 (5H, m)
1-44-2 (KT-447)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.54-1.98 (2H, br), 2.02-2.12 (4H, m), 2.51-2.61 (2H, m), 3.52-3.66 (6H, m), 3.75 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 3.93-4.06 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.76$ Hz, 8.7 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.65-7.69 (2H, m)
1-45-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.09 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.50-1.58 (2H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 2.65-2.74 (5H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.12-3.22 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-45-2 (KT-441)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.44 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.59-1.78 (1H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 1.99-2.13 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.54-3.72 (9H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.8$ Hz)
1-46-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.11 (9H, s), 1.50-1.58 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 2.71-2.78 (4H, m), 3.03 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.12-3.20 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-46-2 (KT-452)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.44 (9H, s), 1.44-1.70 (1H, m), 1.72-2.14 (5H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.25-3.39 (2H, m), 3.48-3.62 (4H, m), 3.62-3.76 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.6 Hz)

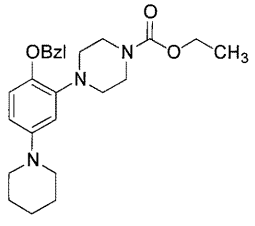
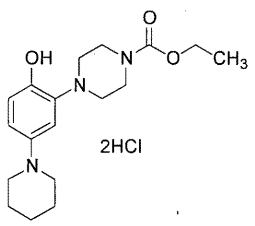
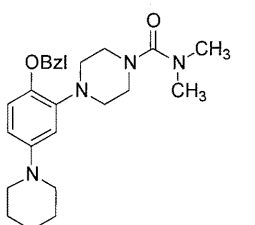
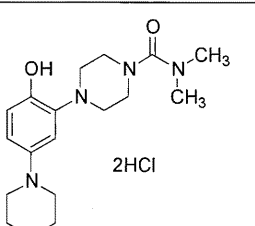
【 0 1 7 0 】

【表 2 - 1 8】

Ex.	St.	Dat.
1-47-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.52-1.59 (2H, m), 1.70-1.77 (4H, m), 3.05 (4H, t, J=5.5 Hz), 3.26-3.31 (4H, m), 3.31-3.36 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.72 Hz), 6.67 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m)
1-47-2 (KT-430)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.61-1.80 (1H, m), 1.82-1.99 (1H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 3.57-3.74 (8H, m), 3.92 (4H, t, J=4.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m)
1-48-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.48 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 2.99-3.09 (8H, m), 3.52-3.59 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.60 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-48-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.58 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 2.99-3.12 (12H, m), 5.07 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m)
1-48-3		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.17 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 3.03 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.10 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.47 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.94-4.04 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.60 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-48-4 (KT-457)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.17 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.62-1.98 (2H, m), 2.02-2.10 (4H, m), 3.48 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.63 (4H, t, J=5.6 Hz), 3.77 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.87-3.95 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.7 Hz)

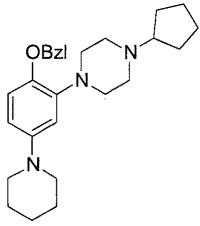
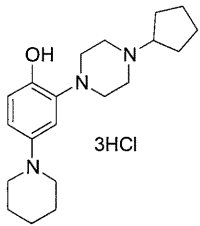
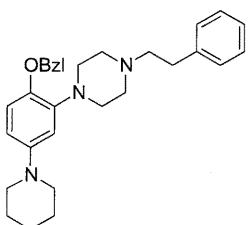
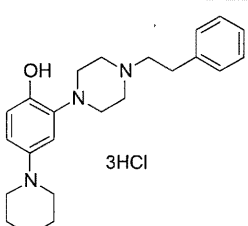
【 0 1 7 1 】

【表 2 - 1 9】

Ex.	St.	Dat.
1-49-1		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 2.99-3.10 (8H, m), 3.57-3.63 (4H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.6 Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-49-2 (KT-458)		$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}): \delta$ 1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.64-1.86 (2H, m), 1.94-2.07 (4H, m), 3.53 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.60 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.78-3.95 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
1-50-1		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 2.85 (6H, s), 3.04 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.11 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.38 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-50-2 (KT-456)		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}): \delta$ 1.71-1.92 (2H, m), 2.03-2.13 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.58-3.68 (12H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

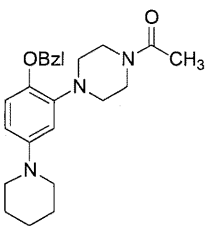
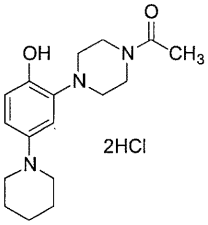
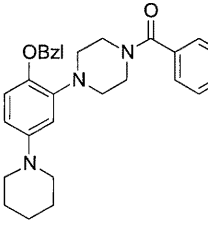
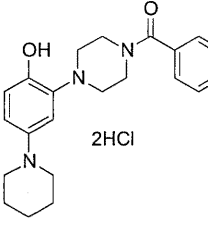
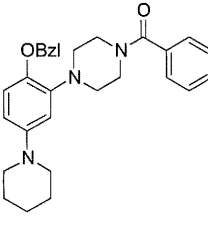
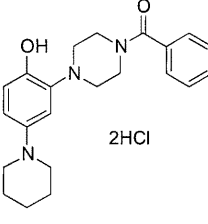
【 0 1 7 2 】

【表 2 - 2 0】

Ex.	St.	Dat.
1-51-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.36-1.50 (2H, m), 1.50-1.62 (4H, m), 1.66-1.76 (6H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.58-2.75 (4H, m), 3.03 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.09-3.27 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-51-2 (KT-465)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.60-1.97 (8H, m), 2.00-2.11 (4H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 3.55-3.74 (9H, m), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz)
1-52-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.58 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 2.62-2.76 (6H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 3.04 (4H, t, J=5.5 Hz), 3.12-3.28 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17-7.33 (6H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)
1-52-2 (KT-460)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.46-1.73 (1H, m), 1.74-2.12 (5H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.30-3.43 (2H, m), 3.48-3.67 (6H, m), 3.53 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.70-3.81 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.7 Hz), 7.33-7.39 (3H, m), 7.40-7.46 (2H, m)

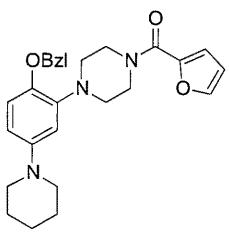
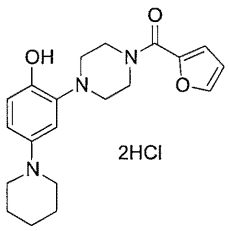
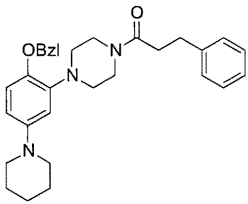
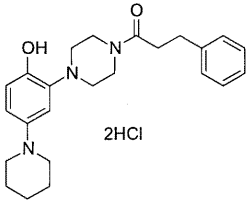
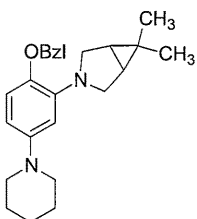
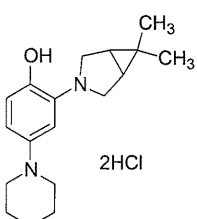
【 0 1 7 3 】

【表 2 - 2 1】

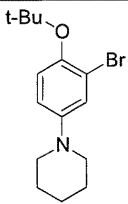
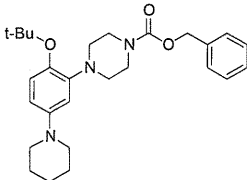
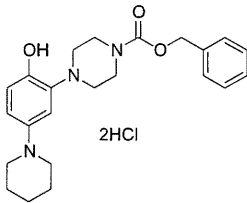
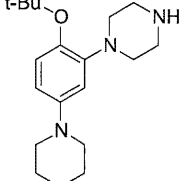
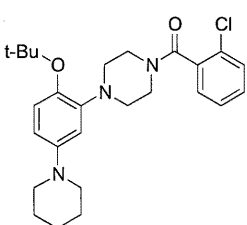
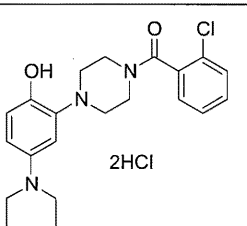
Ex.	St.	Dat.
1-53-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.03 (4H, t, J=5.5 Hz), 3.06 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.10 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.56 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.74 (2H, t, J=5.0 Hz), 5.06 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.58 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m)
1-53-2 (KT-473)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.62-1.98 (2H, m), 2.01-2.10 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.42 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.49 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.62 (4H, t, J=5.7 Hz), 3.56-3.96 (4H, m), 7.11 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.8 Hz)
1-54-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.04 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.12-3.27 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.83-4.01 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.7 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.40-7.44 (7H, m)
1-54-2 (KT-459)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.64-1.85 (2H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.52-3.63 (6H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.9 Hz), 7.47-7.59 (6H, m)
1-55-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.50-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 2.92-3.30 (4H, m), 3.04 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.40-3.70 (2H, m), 3.74-4.01 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.6 Hz), 6.60 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, dd, J=each 8.7 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m)
1-55-2 (KT-474)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.61-1.98 (2H, m), 2.01-2.14 (4H, m), 3.54-3.70 (4H, n), 3.65 (4H, t, J=5.6 Hz), 3.81-4.21 (4H, m), 7.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.25 (2H, dd, J=each 8.8 Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=2.7 Hz)

【 0 1 7 4 】

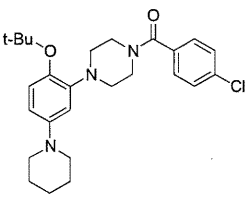
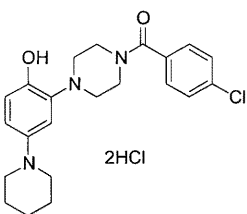
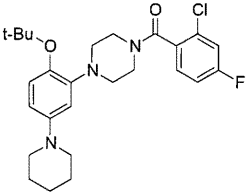
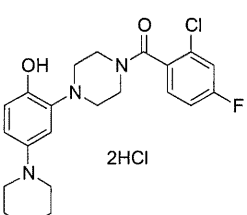
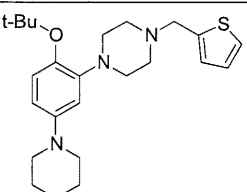
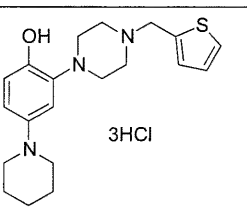
【表 2 - 2 2】

Ex.	St.	Dat.
1-56-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 3.04 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.16 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.86-3.99 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=1.8 Hz, 3.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.7 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.00 (1H, dd, J=0.8 Hz, 3.4 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=0.8 Hz, 1.8 Hz)
1-56-2 (KT-477)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.68-1.92 (2H, m), 2.02-2.11 (4H, m), 3.55 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.62 (4H, t, J=5.6 Hz), 4.12-4.23 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=1.7 Hz, 3.5 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J=0.8 Hz, 3.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=0.8 Hz, 1.7 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.8 Hz)
1-57-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.51-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92-3.08 (10H, m), 3.49 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.75 (2H, t, J=5.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.53-6.58 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.17-7.43 (10H, m)
1-57-2 (KT-478)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.64-1.96 (2H, m), 2.03-2.13 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.43-3.49 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.63 (4H, t, J=5.7 Hz), 3.83-3.91 (2H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, J=2.7 Hz)
1-58-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.02 (6H, s), 1.33 (2H, dd, J=1.6 Hz, 3.0 Hz), 1.50-1.57 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 3.03 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.47-3.53 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=9.9 Hz), 4.91 (2H, s), 6.25 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.4 Hz), 6.28 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.60 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.37 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m)
1-58-2 (KT-476)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.18 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64-1.94 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.04-2.14 (4H, m), 3.58-3.70 (6H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.60-7.68 (1H, m), 7.98 (1H, brs)

【表 2 - 2 3】

Ex.	St.	Dat.
1-59-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.38 (9H, s), 1.51-1.59 (2H, m), 1.66-1.74 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, 8.9 Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=3.0$ Hz)
1-59-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.32 (9H, s), 1.51-1.58 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 2.97-3.10 (8H, m), 3.63 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.46-6.50 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30-7.39 (5H, m)
1-59-3 (KT-479)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.62-1.97 (2H, br), 2.01-2.12 (4H, m), 3.43-3.51 (4H, m), 3.62 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.82-3.93 (4H, m), 5.18 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.9 Hz), 7.74 (1H, d, $J=2.8$ Hz)
1-60-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.33 (9H, s), 1.50-1.63 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 2.96-3.11 (12H, m), 6.46 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz)
1-60-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.33 (9H, s), 1.51-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 2.93-3.24 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.29-3.45 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.47-6.53 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m)
1-60-3 (KT-480)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.64-1.98 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.64 (4H, t, $J=5.9$ Hz), 3.66-3.73 (4H, m), 4.10-4.28 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.43-7.55 (4H, m), 7.61 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.91 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

【表 2 - 2 4】

Ex.	St.	Dat.
1-61-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.33 (9H, s), 1.51-1.59 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 2.93-3.23 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.40-3.70 (2H, m), 3.77-4.02 (2H, m), 6.47-6.53 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz)
1-61-2 (KT-481)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.61-1.98 (2H, m), 2.01-2.12 (4H, m), 3.47-3.61 (4H, m), 3.63 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.72-4.24 (4H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.9 Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=2.8$ Hz)
1-62-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.33 (9H, s), 1.51-1.59 (2H, m), 1.66-1.79 (4H, m), 2.93-3.23 (4H, m), 3.07 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.29-3.44 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.48-6.53 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.5 Hz), 7.31 (1H, dd, $J=5.9$ Hz, 8.5 Hz)
1-62-2 (KT-482)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.58-1.90 (2H, m), 1.93-2.06 (4H, m), 3.24 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.33-3.45 (2H, m), 3.53-3.69 (6H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, $J=5.8$ Hz, 8.6 Hz)
1-63-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.31 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 2.54-2.69 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.76 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.6 Hz), 6.52 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 4.5 Hz)
1-63-2 (KT-483)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)} : \delta$ 1.39-1.74 (1H, m), 1.74-2.17 (5H, m), 2.94-3.24 (2H, m), 3.24-3.48 (2H, m), 3.48-3.83 (8H, m), 4.69 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=3.6$ Hz, 5.2 Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.7 Hz), 7.39 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 3.6 Hz), 7.66 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 5.2 Hz)

【 0 1 7 7 】

【表 2 - 2 5】

Ex.	St.	Dat.
1-64-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: \delta$ 1.32 (9H, s), 1.50-1.59 (2H, m), 1.66-1.74 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.52-2.63 (4H, m), 2.99-3.18 (4H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.51 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.7 Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=7.8$ Hz)
1-64-2 (KT-484)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}: \delta$ 1.42-1.76 (1H, m), 1.76-2.13 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.97-3.14 (2H, m), 3.27-3.44 (2H, m), 3.45-3.70 (8H, m), 4.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.0$ Hz)
1-65-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: \delta$ 1.32 (9H, s), 1.50-1.58 (2H, m), 1.66-1.75 (4H, m), 2.51-2.61 (4H, m), 3.02-3.16 (4H, m), 3.06 (4H, t, $J=5.5$ Hz), 3.51 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.7 Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.01 (2H, dd, $J=\text{each } 8.8$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J=5.6$ Hz, 8.8 Hz)
1-65-2 (KT-485)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}: \delta$ 1.34-1.66 (1H, m), 1.66-2.05 (5H, m), 2.88-3.05 (2H, m), 3.20-3.37 (2H, m), 3.39-3.61 (8H, m), 4.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.19 (2H, dd, $J=\text{each } 8.7$ Hz), 7.48 (2H, dd, $J=5.3$ Hz, 8.7 Hz)
1-66-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: \delta$ 1.36 (9H, s), 1.50-1.58 (2H, m), 1.66-1.74 (4H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 3.01-3.08 (6H, m), 3.15 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 6.34 (1H, s), 6.45 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m)
1-66-2 (KT-486)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}: \delta$ 1.66-1.84 (2H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.61 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.66 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.78 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.32-7.38 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【 0 1 7 8 】

[実施例 2]

次に、下記に示すように化合物を合成した。

[実施例 2 1] 2 アミノ 4 (シクロヘキシルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 404)の合成

(実施例 2 1 1) 4 (シクロヘキシルアミノ) 2 ニトロフェノールの合成

4 アミノ 2 ニトロフェノール 1.0 g に CH_2Cl_2 20.0 mL、シクロヘキサノン 0.81 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した懸濁液を氷冷し $\text{NaBH}(\text{OAc})$ 1.93 g を添加した後、室温に戻し 16 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO_3 aq. に添加し AcOEt にて抽出した。得られた抽出液をブラインにて洗浄、 MgSO_4 乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(ヘキサノール AcOEt 系) することにより題化合物 1.24 g (収率 81%) を得た。

(実施例 2 1 2) 2 アミノ 4 (シクロヘキシルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

4 (シクロヘキシルアミノ) 2 ニトロフェノール 300 mg をメタノール 9.0 mL、4M HCl/DOX 0.95 mL に溶解し、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2 \text{C}$ 100 mg を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて 3 時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮した。得られた残渣を AcOEt にて粉末化することにより、表題化合物 345 mg (収率 97%) を得た。

10

[実施例 2 2] 2 アミノ 4 (イソペンチルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 396) の合成

(実施例 2 2 1) 4 (イソペンチルアミノ) 2 ニトロフェノールの合成

表題化合物は、実施例 2 1 1 と同様の方法で得られた (収率 59%)。

(実施例 2 2 2) 2 アミノ 4 (イソペンチルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

4 (イソペンチルアミノ) 2 ニトロフェノール 450 mg をメタノール 13.5 mL、4M HCl/DOX 1.5 mL に溶解し、10% Pd C 300 mg を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて 3 時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮した。得られた残渣を エタノール 10 mL、 Et_2O 40 mL の混合液にて粉末化することにより、表題化合物 440 mg (収率 82%) を得た。

[実施例 2 3] 4 アミノ 2 (イソプロピルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 397) の合成

(実施例 2 3 1) 2 (イソプロピルアミノ) 4 ニトロフェノールの合成

表題化合物は、実施例 2 1 1 と同様の方法で得られた (収率 91%)。

20

(実施例 2 3 2) 4 アミノ 2 (イソプロピルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 2 2 2 と同様の方法で得られた (収率 98%)。

[実施例 2 4] 4 アミノ 2 (シクロヘキシルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 398) の合成

(実施例 2 4 1) 2 (シクロヘキシルアミノ) 4 ニトロフェノールの合成

表題化合物は、実施例 2 1 1 と同様の方法で得られた (収率 96%)。

(実施例 2 4 2) 4 アミノ 2 (シクロヘキシルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 2 2 2 と同様の方法で得られた (収率 97%)。

[実施例 2 5] 4 アミノ 2 (イソペンチルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 395) の合成

30

(実施例 2 5 1) 2 (イソペンチルアミノ) 4 ニトロフェノールの合成

表題化合物は、実施例 2 1 1 と同様の方法で得られた (収率 73%)。

(実施例 2 5 2) 4 アミノ 2 (イソペンチルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 2 2 2 と同様の方法で得られた (収率 49%)。

[実施例 2 6] 4 アミノ 2 (2 フェニルエチルアミノ)フェノール二塩酸塩 (KT 400) の合成

(実施例 2 6 1) 4 ニトロ 2 (2 フェニルエチルアミノ)フェノールの合成

表題化合物は、実施例 2 1 1 と同様の方法で得られた (収率 16%)。

(実施例 2 6 2) 4 アミノ 2 (2 フェニルエチルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 2 2 2 と同様の方法で得られた (収率 90%)。

40

[実施例 2 7] 2,4 ビス(1 ピペリジル)フェノール二塩酸塩 (KT 401) の合成

(実施例 2 7 1) 1 [2 ベンジルオキシ 5 (1 ピペリジル)フェニル]ピペリジンの合成

アルゴンガス気流下、1 ベンジルオキシ 2,4 ジプロモベンゼン 2.0 g に 1,4 ジオキサン 40.0 mL、ピペリジン 1.73 mL、 $t\text{-BuONa}$ 1.4 g、 rac BINAP 583 mg 及び $\text{Pd}:(\text{dba})_3$ 8 mg を加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて 15 分間攪拌した後、90 ° に加熱し 20 時間攪拌した。反応液を室温に戻し Et_2O 、水の各 100 mL 混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、 MgSO_4 にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (CHCl_3) により精製した。得られたオイル状物に CH_2Cl_2 20 mL、1 規定塩酸 40 mL を添加し攪拌した後、水層を分取した。得られた水層を炭酸水素ナトリウムにより pH 7.5 とし AcOEt 抽出した。抽出液をブラインにて

50

洗浄、MgSO₄ 乾燥後、濃縮することにより表題化合物 720 mg (収率35%)を得た。

(実施例272) 2,4ビス(1ピペリジル)フェノールの合成

1 [2ベンジルオキシ 5(1ピペリジル)フェニル]ピペリジン1.5 gをメタノール 15 mL、THF 7.5 mL に溶解し 20% Pd(OH)₂C 0.5 g を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて3時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (ヘキサン AcOEt 系) することにより題化合物 1.05 g (収率94%)を得た。

(実施例273) 2,4ビス(1ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

2,4ビス(1ピペリジル)フェノール 100 mgをAcOEt 4.0 mLに溶解し、室温攪拌下4M HCl/AcOEt 0.25 mLを添加した。室温にて2時間攪拌し、析出物を濾取することにより表題化合物 115 mg (収率90%)を得た。

[実施例28] 4アミノ 2(1ピペリジル)フェノール二塩酸塩(KT 402)の合成

(実施例281) 1(2ベンジルオキシ 5ニトロフェニル)ピペリジンの合成

アルゴンガス気流下、1ベンジルオキシ 2プロモ 4ニトロベンゼン1.0 gに1,4ジオキササン10.0 mL、ピペリジン0.40 mL、炭酸セシウム1.48 g、rac BINAP 323 mg及びPd₂(dba)₃238 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて15分間攪拌した後、90 °Cに加熱し20時間攪拌した。反応液を室温に戻しAcOEt、水の混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン CHCl₃系) により精製することにより表題化合物 260 mg (収率26%)を得た。

(実施例282) 4アミノ 2(1ピペリジル)フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例222と同様の方法で得られた(収率85%)。

[実施例29] 2(ジメチルアミノ) 4(イソプロピルアミノ)フェノール二塩酸塩(KT 407)の合成

(実施例291) 2(メトキシメトキシ) N,Nジメチル 5ニトロアニリンの合成

2(ジメチルアミノ) 4ニトロフェノール 2.5 gにCH₂Cl₂ 50 mL、DIPEA 4.78 mLを加え、氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル1.13 mLのCH₂Cl₂ 2.5 mL溶液を滴下した後、同温にて15分間攪拌した。反応液を氷水100 mLに注入し10% クエン酸水溶液にてpH 7とした。CH₂Cl₂層を分取し水洗、MgSO₄乾燥後、濃縮することにより表題化合物3.07 g (収率99%)を得た。

(実施例292) 4(メトキシメトキシ) N¹,N³ジメチル ベンゼン 1,3ジアミンの合成

2(メトキシメトキシ) N,Nジメチル 5ニトロアニリン3.0 gをメタノール 45 mL、THF 7.5 mL に溶解し 10% Pd C 0.6 g を加えた。水素を添加し大気圧下、室温にて2.5時間、接触還元を行った。触媒を濾別し母液を濃縮することにより題化合物 2.55 g (収率98%)を得た。

(実施例293) N¹イソプロピル 4(メトキシメトキシ) N³,N³ジメチルベンゼン 1,3ジアミンの合成

表題化合物は、実施例211と同様の方法で得られた(収率69%)。

(実施例294) 2(ジメチルアミノ) 4(イソプロピルアミノ)フェノール二塩酸塩の合成

N¹イソプロピル 4(メトキシメトキシ) N³,N³ジメチルベンゼン 1,3ジアミン 400 mgをiPA 4.0 mLに溶解し、4M HCl/DOX 4.2 mLを添加した。室温にて5時間攪拌した後、AcOEt、Et₂Oを添加し析出物を濾取することにより表題化合物 388 mg (収率87%)を得た。

[実施例210] 4アミノ 2(3,4ジヒドロ 1Hイソキノリン 2イル)フェノール二塩酸塩(KT 383)の合成

(実施例2101) 3(3,4ジヒドロ 1Hイソキノリン 2イル) 4(メトキシメトキシ)アニリンの合成

アルゴンガス気流下、2プロモ 1(メトキシメトキシ) 4ニトロベンゼン 2.0 gに1,4ジオキササン 20.0 mL、1,2,3,4テトラヒドロイソキノリン 1.21 mL、炭酸セシウム 3.48 g、rac BINAP 713 mg 及びPd₂(dba)₃559 mgを加えアルゴンガス雰囲気下、室温にて1

5 分間攪拌した後、80 85 に加熱し 20 時間攪拌した。反応液を室温に戻し AcOEt、水の混合液に注入し攪拌後、不溶物を濾別した。得られた母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄にて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (トルエン) することにより 2 [2 (メトキシメトキシ) 5 ニトロフェニル] 3,4 ジヒドロ 1H イソキノリン 1.72 g (中間体、収率 72%) を得た。得られた中間体 320 mg にエタノール 3.2 mL、水 3.2 mL、メタノール 6.4 mL、塩化アンモニウム 218 mg、及び鉄粉 227 mg を添加し 70 にて 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に AcOEt 20 mL、THF 10 mL、水 20 mL を加え攪拌し不溶物を濾別した。母液より有機層を分取しブラインにて洗浄、MgSO₄ 乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (ヘキサン AcOEt 系) することにより 題化合物 170 mg (中間体からの収率 59%) を得た。

10

(実施例 2 10 2) 4 アミノ 2 (3,4 ジヒドロ 1H イソキノリン 2 イル) フェノール二塩酸塩の合成

表題化合物は、実施例 2 9 4 と同様の方法で得られた (収率 66%)。

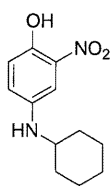
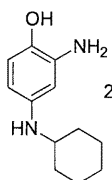
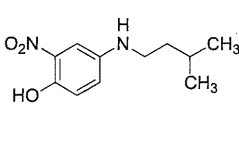
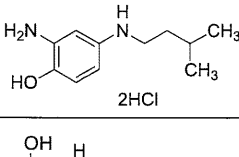
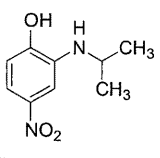
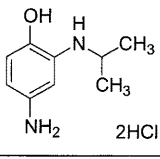
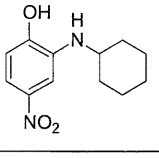
【 0 1 7 9 】

前記、合成実施例 2 1 から 2 10 で得られた各化合物に関し、構造式及び分析データを下表に示す。

Ex. : 実施例番号 ; St. : 化学構造 ; Dat. : 分析データ

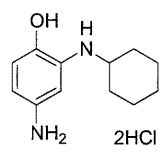
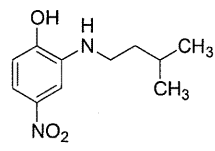
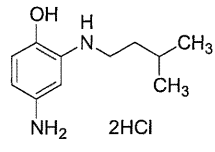
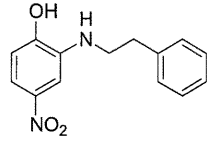
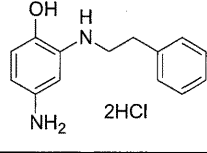
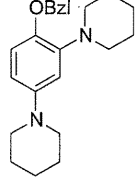
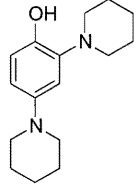
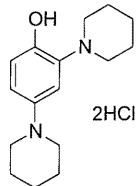
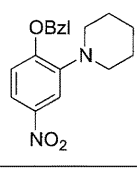
【 0 1 8 0 】

【表 3 - 1】

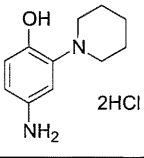
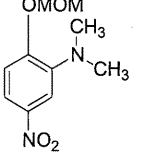
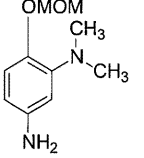
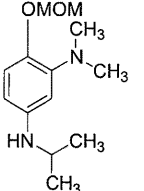
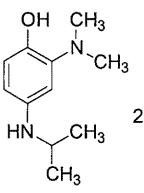
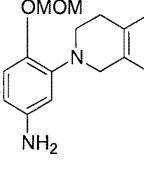
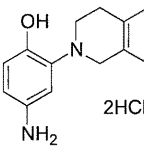
Ex.	St.	Dat.
2-1-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.09-1.29 (3H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 3.47 (1H, brs), 6.90 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 9.0 Hz), 6.98 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.17 (1H, s)
2-1-2 (KT-404)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.21-1.52 (5H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
2-2-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.96 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.49-1.56 (2H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, br), 6.92 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.21 (1H, s)
2-2-2 (KT-396)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 0.97 (6H, d, $J=6.5$ Hz), 1.60-1.78 (3H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
2-3-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.27 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.62-3.73 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.6 Hz)
2-3-2 (KT-397)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)} : \delta$ 1.38 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.81-3.92 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
2-4-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.15-1.48 (5H, m), 1.63-1.84 (3H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, brs), 7.53 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

【 0 1 8 1 】

【表 3 - 2】

Ex.	St.	Dat.
2-4-2 (KT-398)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.22-1.41 (3H, m), 1.46-1.58 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
2-5-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.98 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.54-1.62 (2H, m), 1.69-1.82 (1H, m), 3.13-3.24 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=7.6$ Hz)
2-5-2 (KT-395)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 0.97 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.61-1.79 (3H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.6$ Hz)
2-6-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.98 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.48 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.89-5.86 (2H, br), 6.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.6 Hz)
2-6-2 (KT-400)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 3.05 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.59 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.7 Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m)
2-7-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.51-1.59 (4H, m), 1.68-1.76 (8H, m), 3.00-3.08 (8H, m), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m)
2-7-2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.42-1.52 (4H, m), 1.55-1.67 (8H, m), 2.83 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.90 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.5 Hz), 6.50 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.13 (1H, s)
2-7-3 (KT-401)		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.70-1.94 (4H, br), 2.04-2.15 (8H, m), 3.67 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.75 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.7$ Hz)
2-8-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.56-1.64 (2H, m), 1.70-1.78 (4H, m), 3.08 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.9 Hz)

【表 3 - 3】

Ex.	St.	Dat.
2-8-2 (KT-402)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}$: δ 1.69-1.93 (2H, br), 2.04-2.13 (4H, m), 3.73 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, $J=2.5$ Hz)
2-9-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 2.87 (6H, s), 3.54 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=2.68$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz)
2-9-2		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 2.89 (6H, s), 3.30-4.20 (2H, br), 3.51 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.6 Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz)
2-9-3		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 1.19 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.77 (6H, s), 3.50-3.59 (1H, m), 3.51 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.16 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 6.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.6$ Hz)
2-9-4 (KT-407)		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}$: δ 1.38 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.33 (6H, s), 3.76-3.85 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.5$ Hz)
2-10-1		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$: δ 2.97 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.41 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.46 (2H, brs), 3.50 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.30 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 8.4 Hz), 6.38 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07-7.18 (4H, m)
2-10-2 (KT-383)		$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 3.30 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.03 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.88 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【 0 1 8 3 】

[実施例 3]

下記に示すようにタウ凝集阻害活性を測定した。はじめに大腸菌 BL21(DE3)株にヒト型タウ ON4R アイソフォーム(383 アミノ酸)を発現させるプラスミドを導入し、リコンビナントタウを精製した。精製方法は谷口らの方法(Taniguchi et al,2008, JBC, 280, 7614)を改変した。イソプロピル チオガラクトピラノシドにてタウの発現を誘導後の大腸菌から可溶性画分を調整し、ホスホセルロースカラム(Whatman 社、P11カラム)による分画を行った。NaCl 0.1~0.3 Mの濃度で溶出される画分を回収し、硫酸アンモニウムによる沈殿濃縮を行った。得られた沈殿を0.5M NaCl, 2% 2-メルカプトエタノール含有緩衝液で溶解し、100 で5分間加熱した。15,000 xg, 15分遠心後の上清を回収し、硫酸アンモニウムによる沈殿濃縮を行った。得られた沈殿を20%アセトニトリル, 0.1% ギ酸溶液で

溶解し、逆相 HPLC(ナカライテスク社、Cosmosil protein R カラム)による精製を行った。全長リコンビナントタウを含む画分を混合し、凍結乾燥器で乾燥させ、乾燥精製リコンビナントタウ標品とした。得られたタウの収量、濃度は10% ポリアクリルアミドゲルにより電気泳動後、クーマシーブリリアントブルー(CBB)染色により解析した。

【0184】

乾燥精製リコンビナントタウ標品は0.9 mg/mlの濃度で精製水に溶解した。これを終濃度10 μM チオフラビンT(以下Th Tとも表記される)、0.1M NaCl, 0.45 mg/ml リコンビナントタウ、10 mM HEPES pH7.4、及び各種化合物を目的の濃度となるように希釈し、蛍光プレートリーダー(TECAN社、infinite F200)により蛍光値(励起光 360 nm / 蛍光 465 nm)を測定した。その後、60 μg/mlとなるようにヘパリンを加え、保湿箱中37 °Cでインキュベーションし、時間に伴う蛍光値の変化を測定した。

10

【0185】

各種2,4 ジアミノフェノール誘導体及びイソプロテレノールの1 μMの濃度におけるタウ凝集阻害効果について、各化合物添加時の72時間インキュベーション時におけるTh T蛍光値をもとに、以下の式1で導いた。タウ凝集阻害効果の高い化合物ほどタウ凝集阻害率は高値となる。

【式1】

【0186】

$$\text{タウ凝集阻害率(\%)} = 100 \times \frac{\text{vehicle 72 hr 時の Th-T 値} - \text{各化合物 72 hr 時の Th-T 値}}{\text{vehicle 72 hr 時の Th-T 値} - \text{vehicle 0 hr 時の Th-T 値}}$$

【0187】

結果を下記表4に示す。各種2,4 ジアミノフェノール誘導体はイソプロテレノールよりも有意にタウ凝集を阻害する化合物であることが示された。

【0188】

【表 4 - 1】

実施例番号	KT-No.	タウ凝集阻害率(%)
1-1	KT-410	89.52
1-2	KT-409	52.29
1-3	KT-413	28.80
1-4	KT-417	93.60
1-5	KT-414	3.90
1-6	KT-415	37.86
1-7	KT-416	13.37
1-8	KT-426	78.28
1-9	KT-427	72.34
1-10	KT-419	51.18
1-11	KT-424	68.17
1-12	KT-425	55.45
1-13	KT-431	70.45
1-14	KT-434	47.48
1-15	KT-432	89.36
1-16	KT-435	90.47
1-17	KT-429	78.11
1-18	KT-439	86.20
1-19	KT-445	94.09
1-20	KT-450	94.56
1-21	KT-453	92.65
1-22	KT-466	92.88
1-23	KT-471	96.89
1-24	KT-472	93.53
1-25	KT-470	99.27
1-26	KT-442	92.58
1-27	KT-451	92.95
1-28	KT-440	92.76
1-29	KT-448	94.65
1-30	KT-467	99.69

【 0 1 8 9 】

【表 4 - 2】

実施例番号	KT-No.	夕ウ凝集阻害率 (%)
1-31	KT-468	95.27
1-32	KT-469	91.13
1-33	KT-436	98.46
1-34	KT-449	92.25
1-35	KT-454	91.57
1-36	KT-446	85.89
1-37	KT-437	96.21
1-38	KT-438	97.66
1-39	KT-475	97.39
1-40	KT-462	74.32
1-41	KT-464	47.85
1-42	KT-433	97.74
1-43	KT-444	93.55
1-44	KT-447	95.23
1-45	KT-441	81.82
1-46	KT-452	87.78
1-47	KT-430	95.45
1-48	KT-457	58.20
1-49	KT-458	68.82
1-50	KT-456	54.71
1-51	KT-465	56.48
1-52	KT-460	83.91
1-53	KT-473	94.09
1-54	KT-459	93.09
1-55	KT-474	96.47
1-56	KT-477	94.73
1-57	KT-478	99.69
1-58	KT-476	97.04
1-59	KT-479	97.99
1-60	KT-480	85.82

【 0 1 9 0 】

【表 4 - 3】

実施例番号	KT-No.	タウ凝集阻害率(%)
1-61	KT-481	84.88
1-62	KT-482	84.93
1-63	KT-483	91.39
1-64	KT-484	80.20
1-65	KT-485	91.18
1-66	KT-486	82.56
2-1	KT-404	83.02
2-2	KT-396	88.60
2-3	KT-397	81.86
2-4	KT-398	89.11
2-5	KT-395	81.26
2-6	KT-400	85.19
2-7	KT-401	65.95
2-8	KT-402	88.07
2-9	KT-407	76.88
2-10	KT-383	54.60
	KT-366	83.29
	KT-399	84.87
	KT-405	56.77
対照薬	Isoproterenol	10.96

【0191】

次に、タウ凝集阻害活性の濃度依存性を調べた。図1は、KT 401及びKT 417のタウ凝集阻害活性についての濃度依存性を示す。図1に示されるように、各化合物の IC_{50} 値はIso(イソプロテレノール)が $10.16 \mu\text{M}$ であり、KT 401が $0.77 \mu\text{M}$ であり、KT 417が $0.43 \mu\text{M}$ であった。このように、KT 401及びKT 417は、ともに、イソプロテレノールよりも低濃度にてタウ凝集阻害効果を有する化合物であることが示された。

【実施例4】

下記に示すようにAの凝集阻害活性を測定した。A 142(ペプチド研究所)を0.1%アンモニア水で0.5 mMとなるように溶解した後、リン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)(以下、PBSとも表記される)で $20 \mu\text{M}$ に希釈した。試験化合物は最終濃度の2倍の濃度に溶解した2%メタノールを含有するPBS溶液を調製した。これらの試験化合物溶液とA 142溶液を等量混合して37℃で24時間静置した。その後100 mM トリス-グリシン緩衝液(pH 8.5)で $6 \mu\text{M}$ に調製したTh T溶液を等量添加し、蛍光プレートリーダーで蛍光強度を測定した(励起波長440 nm、蛍光波長486 nm)。

【0192】

各化合物の測定時における最終濃度は0.1、0.3、1、3、 $10 \mu\text{M}$ とした。陰性対照として、試験化合物を含まない状態で測定した蛍光強度を阻害作用0%とし、各化合物の50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。これにより各化合物のA阻害作用を評価した。

【0193】

結果を下記表5に示す。各種2,4ジアミノフェノール誘導体はAの凝集を阻害する化合物であることが示された。

【0194】

【表 5】

実施例番号	KT-No.	A β 凝集阻害作用 IC ₅₀ (μ M)
1-4	KT-417	2.5
1-6	KT-415	1.6
1-26	KT-442	3.6
1-28	KT-440	0.70
1-33	KT-436	1.6
1-34	KT-449	1.4
1-37	KT-437	1.3
1-38	KT-438	1.8
1-42	KT-433	2.2
1-44	KT-447	1.2
1-47	KT-430	0.69
1-53	KT-473	6.0
1-54	KT-459	1.9
2-7	KT-401	2.1
対照薬	Methylene blue	0.41

【0195】

[実施例5]

[実施例27]の化合物を経口投与したマウスより得られた血漿及び脳ホモジネートをメタノールで除蛋白後遠心分離し、その上清をLC MS/MSを用いて定量することにより、血漿及び脳内濃度を求めた。その結果、本化合物の脳内濃度/血漿中濃度比は0.35であった。

【0196】

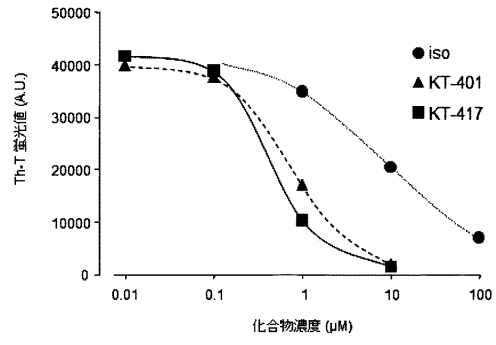
これにより、[実施例27]の化合物が血漿及び脳内への移行において、優れていることが示された。

【産業上の利用可能性】

【0197】

タウオパチー及びノ又はA の凝集に起因するアミロイドーシスの治療に有益である。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/4453	(2006.01)	A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/472	(2006.01)	A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
C 0 7 D	209/52	(2006.01)	C 0 7 D	209/52	
C 0 7 D	211/22	(2006.01)	C 0 7 D	211/22	
C 0 7 D	211/32	(2006.01)	C 0 7 D	211/32	
C 0 7 D	213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	239/42	(2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	243/08	(2006.01)	C 0 7 D	243/08	5 0 6
C 0 7 D	295/135	(2006.01)	C 0 7 D	295/135	
C 0 7 D	295/185	(2006.01)	C 0 7 D	295/185	
C 0 7 D	295/192	(2006.01)	C 0 7 D	295/192	
C 0 7 D	295/205	(2006.01)	C 0 7 D	295/205	
C 0 7 D	295/215	(2006.01)	C 0 7 D	295/215	
C 0 7 D	307/68	(2006.01)	C 0 7 D	307/68	
C 0 7 D	333/20	(2006.01)	C 0 7 D	333/20	
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D	217/04	(2006.01)	C 0 7 D	217/04	

(72)発明者 井原 康夫
京都府木津川市木津川台4丁目1-1 同志社大学内

(72)発明者 高見 真子
京都府木津川市木津川台4丁目1-1 同志社大学内

(72)発明者 延原 美香
奈良県大和郡山市九条町1027-10

(72)発明者 藤田 有紀
滋賀県大津市朝日が丘1丁目24-20-202

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2011-518119(JP,A)
国際公開第1998/020864(WO,A1)
西独国特許出願公告第01058514(DE,B)
HUIJBREGTS, M. A. J. ET AL., Human Toxicological Effect and Damage Factors of Carcinogenic and Noncarcinogenic Chemicals for Life Cycle Impact Assessment, INTEGRATED ENVIRONMENTAL ASSESSMENT AND MANAGEMENT, 2005年, vol. 1, no. 3, pages 181-244
REGISTRY[online], 1988年01月23日, [retrieved on 2020.12.11], Retrieved from:STN, CAS登録番号 112441 21 1
REGISTRY[online], 1984年11月16日, [retrieved on 2020.12.11], Retrieved from:STN, CAS登録番号 53013 44 8

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)