

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4113602号
(P4113602)

(45) 発行日 平成20年7月9日(2008.7.9)

(24) 登録日 平成20年4月18日(2008.4.18)

(51) Int. Cl.		F I
C 0 7 D 207/09	(2006.01)	C O 7 D 207/09
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04

請求項の数 11 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-102630
(22) 出願日	平成9年4月4日(1997.4.4)
(65) 公開番号	特開平10-279556
(43) 公開日	平成10年10月20日(1998.10.20)
審査請求日	平成16年3月5日(2004.3.5)

(73) 特許権者	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(74) 代理人	100092901 弁理士 岩橋 祐司
(72) 発明者	西野 親生 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社 資生堂 第二リサーチセンター 内
(72) 発明者	植竹 智宏 東京都千代田区外神田4-10-2
審査官	早乙女 智美

最終頁に続く

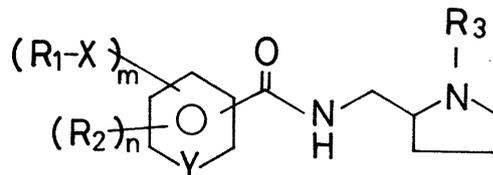
(54) 【発明の名称】ピロリジン誘導体及び抗潰瘍剤、抗菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式化1で示されることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【化1】

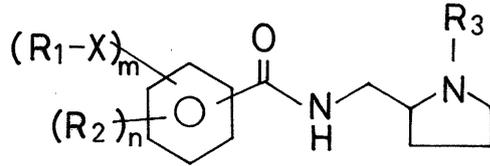


(化1中、 R_1 は二重結合が1つ以上含まれる炭素数2～20の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、 R_2 は炭素数1～6のアルコキシ基又はハロゲン原子である。 R_3 は炭素数1～6のアルキル基である。 X は - O - 又は - S - で示される基であり、 Y は炭素原子又は窒素原子である。 m は1～3の整数、 n は0～2の整数である。)

【請求項2】

請求項1記載の化合物において、下記一般式化2で示されることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【化 2】



(化 2 中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 m 及び n は前記化 1 の定義と同じである。)

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の化合物において、 n が 0 であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

10

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 記載の化合物において、 n が 1 又は 2 であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【請求項 5】

請求項 4 記載の化合物において、 m が 1 であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【請求項 6】

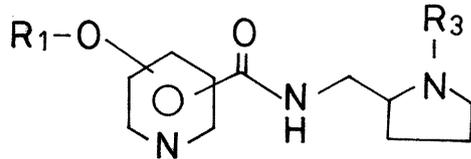
請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の化合物において、 X が $-O-$ であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物において、下記一般式化 3 で示されることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

20

【化 3】



(化 3 中、 R_1 、 R_3 は前記化 1 の定義と同じである。)

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物において、 R_1 がプレニル基、ゲラニル基、ネリル基又はファルネシル基であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の化合物において、 R_3 がエチル基であることを特徴とするピロリジン誘導体又はその塩。

【請求項 10】

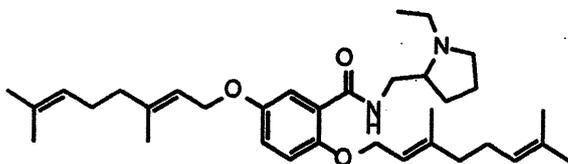
請求項 1 ~ 9 何れかに記載のピロリジン誘導体ないしその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

【請求項 11】

下記化 3 a で示されるピロリジン誘導体ないしその薬理的に許容できる塩を有効成分とするヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤。

40

【化 3 a】



【発明の詳細な説明】

【0001】

50

【産業上の利用分野】

本発明はピロリジン誘導体、特にヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用ないし抗潰瘍作用を有するピロリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

人間における潰瘍の発生原因としては各種の説が考えられている。特にストレス、及びリウマチ疾患などの治療のための非ステロイド性抗炎症剤の服用などが潰瘍の発生に密接に関連していることが解明されており、これらは胃や十二指腸への過剰な酸分泌を誘発することが大きな原因といわれている。このため、酸分泌を抑制することで、潰瘍の発生予防及び治療を行うことが重要である。

10

【0003】

一方、胃に常在する桿菌であるヘリコバクター・ピロリは、これが持つ強いウレアーゼ活性によりアンモニアを発生し、潰瘍を誘発するとともに、粘液や粘膜内にしつこく生存するために潰瘍再発の最大の要因と考えられるようになってきた。従って、この菌を殺菌することができれば、潰瘍の再発を防止できると考えられている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

従来より各種潰瘍治療薬が開発されているが、ストレス性潰瘍の発生防止効果あるいはヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を持つ薬剤は少ない。

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は潰瘍の発生防止効果に優れたピロリジン誘導体及びそれを主成分とするヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤、抗潰瘍剤を提供することにある。

20

【0005】

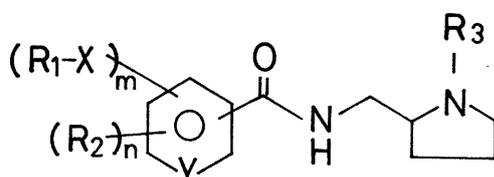
【課題を解決するための手段】

前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を行った結果、特定のピロリジン誘導体が、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌性ないし酸分泌抑制を主作用機序として各種潰瘍に有効であることを見だし、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明にかかるピロリジン誘導体及びその塩は、下記一般式化4で示されることを特徴とする。

【0006】

【化4】



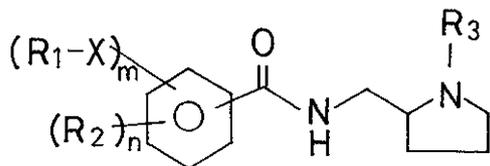
(化4中、 R_1 は二重結合が1つ以上含まれる炭素数2～20の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、 R_2 は炭素数1～6のアルコキシ基又はハロゲン原子である。 R_3 は炭素数1～6のアルキル基である。Xは-O-又は-S-で示される基であり、Yは炭素原子又は窒素原子である。mは1～3の整数、nは0～2の整数である。)

40

また、本発明の化合物において、下記一般式化5で示されるピロリジン誘導体及びその塩が好適である。

【0007】

【化5】



(化5中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 m 及び n は前記化4の定義と同じである。)

また、前記化4又は化5において、 n が0であることが好適である。

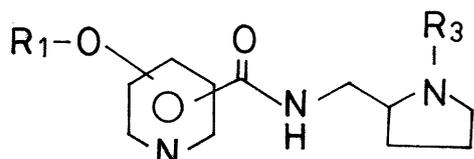
また、前記化4又は化5において、 n が1又は2であることが好適であり、さらには、 n が1又は2で且つ m が1であることが好適である。

また、前記化4又は化5において、 X が $-O-$ であることが好適である。

また、本発明の化合物において、下記一般式化6で示されるピロリジン誘導体及びその塩が好適である。

【0008】

【化6】



(化6中、 R_1 、 R_3 は前記化4の定義と同じである。)

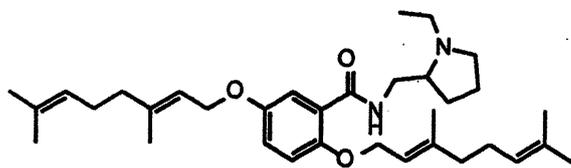
また、本発明にかかる化合物において、 R_1 がプレニル基、ゲラニル基、ネリル基又はファルネシル基であることが好適である。

また、本発明にかかる化合物において、 R_3 がエチル基であることが好適である。

また、本発明にかかる抗潰瘍剤は、前記ピロリジン誘導体ないしその薬理的に許容できる塩を有効成分とすることを特徴とする。

また、本発明にかかるヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤は、下記化6aで示されるピロリジン誘導体ないしその薬理的に許容できる塩を有効成分とすることを特徴する。

【化6a】



【0009】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について説明する。

本発明化合物において、 R_1 に見られるアルケニル基とは、二重結合が1つ以上含まれる炭素数2～20の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味する。なお、二重結合の立体配置についてはシス(cis)、トランス(trans)の二種が存在するが、アルケニル基中のそれぞれの二重結合の立体配置はこの何れであってもよい。このようなアルケニル基のうち、好ましくは分岐アルケニル基であり、特に好ましくはプレニル基、ゲラニル基、ネリル基、ファルネシル基である。

本発明化合物において、 R_2 は低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。このような低級アルコキシ基とは、後述する R_3 の低級アルキル基から誘導されるアルコキシ基を意味するが、好ましい例はメトキシ基である。また、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、好ましくはフッ素原子である

10

20

30

40

50

。R₃に見られる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどを挙げることができるが、好ましくはエチル基である。

【0010】

本発明化合物において、Xは-O-又は-S-で示される基を意味するが、好ましくは-O-である。

以下、本発明化合物の一般的な製法を説明するが、特にこれに限定されるものではない

【0011】

まず、前記化4で示される本発明化合物(1)は、図1に示す反応式Aによって製造することができる。

反応式Aにおいて、カルボン酸(II)とアミン(III)から、混合酸無水物法、酸塩化物法、DCC法、CDI法あるいはアジド法等の公知のアミド結合形成反応を用いることにより、本発明化合物であるピロリジン誘導体(I)が得られる。なお、反応式A中、R₁、R₂、R₃、X、Y、m及びnは上記化4の定義のとおりである。

【0012】

混合酸無水物法の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスフィニッククロライド、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート、ピバロイルクロライド等を用いて、カルボン酸(II)をその対応する酸無水物へと変換した後、アミン(III)と反応させる。添加剤として例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等が用いられる。溶媒として例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが通常、-15 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0013】

酸塩化物法の場合には、活性化剤として例えば、五塩化リン、三塩化リン、塩化チオニル等を用いて、カルボン酸(II)をその対応する酸塩化物へと変換した後、アミン(III)と反応させる。添加剤として例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等が用いられる。溶媒として例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが通常、0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0014】

DCC法の場合には、縮合剤として例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCI)等が用いられる。溶媒として例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が用いられる。本反応は必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)やN-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)を添加して行っても良い。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが通常、0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0015】

CDI法の場合には、活性化剤として例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール等を用いてカルボン酸(II)をその対応するN-アシル誘導体へと変換した後、アミン(III)と反応させる。添加剤として例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等が、無機塩基である水素化ナトリウム、水素化カリウム等が用いられ

10

20

30

40

50

る。溶媒として例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが通常、0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0016】

アジド法の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスホリルアジド等を用いてカルボン酸(II)をその対応するアジドへと変換した後、アミン(III)と反応させる。添加剤として例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等が用いられる。溶媒として例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが通常、0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

10

【0017】

具体的には、例えば混合酸無水物法の活性化剤として、ジフェニルホスフィニッククロライド、ピバロイルクロライド等を用い、添加剤としてはトリエチルアミンを用いてクロロホルムまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中にて、-15 から室温の範囲で反応を行なうことにより目的を達する。

【0018】

前記反応式Aで用いる原料化合物(II)は、例えば図2に示す反応式Bのようにして合成することができる。反応式B中、 R_1 、 R_2 、X、Y、m及びnは上記化4の定義のとおりである。Raはカルボキシル保護基を表し、以後の反応において問題を起ささない限りメチル基、エチル基、第3ブチル基等の低級アルキル基、フェニル基あるいはトリクロロエチル基等を用いることができる。Zはハロゲン原子を表す。

20

【0019】

反応式Bにおいて、アルケニルハライド(V)を、塩基存在下で化合物(IV)と反応させ、ついで加水分解することによりカルボン酸(II)を合成することができる。本反応の一段階めは塩基の存在下に行うことができ、ナトリウムアミド、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、酸化バリウム、酸化銀などが用いられる。また、触媒量のヨウ化カリウムを加えることもできる。溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシド、アセトンなどのケトン類などが使用される。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

30

【0020】

具体的には例えば化合物(IV)をテトラヒドロフラン、N,N'-ジメチルホルムアミド等に溶解し、塩基として水素化ナトリウム等を加えて攪拌した後、アルケニルハライド(V)を加えて室温から溶媒の還流温度の範囲で反応を行なうことにより目的を達する。

40

【0021】

また、2段階めの反応では、エステル化合物(VI)を酸あるいは塩基の存在下で加水分解することにより、カルボン酸(II)を合成することができる。酸としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸など、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムt-ブトキシドなどが用いられる。溶媒としてはギ酸、酢酸などのカルボン酸類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水あるいはこれらの混合溶媒などが使用される。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0022】

50

具体的には、例えばエステル化合物(VI)をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウム水溶液を加え、室温から還流温度で反応を行うことにより目的を達する。

【0023】

なお、反応式Bで用いた原料化合物(V)は、例えば図3に示す反応式Cのようにして合成することができる。

反応式C中、 R_1 及びZは上記反応式Bにおける定義のとおりである。本反応においてアルコール(VII)をハロゲン化することによりアルケニルハライド(V)を得ることができる。

【0024】

本反応は水酸基のハロゲン化反応として一般的な方法を用いることができる。例えば、ハロゲン化の試薬として塩酸や臭化水素酸などの強酸、三臭化リン、三塩化リン、五塩化リンなどのリン化合物、塩化チオニル、N-ハロゲノスクシンイミドとジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィンとハロゲン化炭化水素、塩化メタンスルホニルトリチウムハライドなどを用いて実施することができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0 から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

10

【0025】

具体的には例えば塩化リチウムとトリエチルアミンの存在下でメタンスルホニルクロリド等を用い、アセトン等の溶媒中において0 から室温の範囲で反応を行うことにより目的を達する。

20

なお、上記の各反応式において用いられている原料化合物で、製造法を記述していない化合物は商業上入手可能であるか、あるいは公知の方法を用いて容易に合成することができる。

【0026】

また、本発明のピロリジン誘導体(I)の酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。これらの塩は通常の方法により容易に製造することができる。

30

【0027】

本発明にかかるピロリジン誘導体は、強力な抗ストレス性潰瘍作用や優れた胃酸分泌抑制作用を有し、さらに潰瘍再発の原因とされるヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を有し、しかも安全性が高い。このため、人または動物の消化性潰瘍の治療・予防剤として有用である。このように、胃酸分泌抑制作用及びヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を共に有する化合物は従来殆ど認められておらず、本発明化合物が潰瘍の予防、治療のみならず、再発防止にも有効であることが示される。

【0028】

本発明化合物を消化性潰瘍の治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、個人差、年齢、潰瘍の種類などにより下記範囲外の量を投与することもあり得るが、勿論それぞれの特定の場合における個々の状況に適合するように調節しなければならない。通常成人1日あたり約0.01~200mg/kg、好ましくは0.05~50mg/kg、さらに好ましくは0.1~10mg/kgを1日1~数回に分けて投与する。

40

【0029】

製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造するが、必要により薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えてもよい。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合

50

剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0030】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが、着色剤としては医薬品に添加することが許されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末などが用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることが可能である。

10

【0031】

注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

以下、具体例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

まず、各実施例の抗潰瘍剤としての評価に用いた試験方法について説明する。

20

【0032】

WIS：水浸拘束ストレス潰瘍抑制試験

<意義>

ストレスによる潰瘍発生の抑制度を検証する。

<方法>

6～7週齢Crj：SD系雄性ラットまたはSlc：SD系雄性ラットを一晩絶食し（摂水は自由）、一群あたり5～8匹として0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは0.05%Tween80水溶液に溶解または懸濁した被験薬物（100mg/10ml/kg）を経口投与した。なお、対象には基剤のみを投与した。10分後にラットをストレスケージに入れ、21の恒温水槽内に剣状突起まで浸した。水浸開始より7時間後にラットを水槽より引き上げ、直ちにエーテルまたは炭酸ガスで屠殺して胃を摘出した。5%中性ホルマリン緩衝液10mlを胃内に注入し、そのまま1%中性ホルマリン緩衝液中に30分以上浸して固定したのち、胃の大彎に沿って切開し腺胃部に発生している糜爛の長さを解剖顕微鏡下で測定した。胃一つあたりの糜爛の長さの総和を潰瘍係数とした。

30

【0033】

<判定基準>

被験薬物100mg/kg投与時の効果を、潰瘍発生抑制率(%)として表した。

潰瘍発生抑制率(%)=(1-(被験薬物群の潰瘍係数/対象群の潰瘍係数))×100

【0034】

CAP：酸分泌抑制試験(in vitro)

40

<意義>

細胞レベルでの酸分泌抑制能を検討する。また作用機序の検討に用いることができる。

<方法>

まず遊離胃底腺膜標本作製した。雄性日本白色種家兔(2.5-3kg)をネンプターTMで麻酔死させ、正中切開して直ちに胃を摘出し、幽門・噴門部を切除して大彎部に沿って切開して2枚に分けた。粘膜面に付着している胃内容物を氷冷PBS(-)で洗い流したのち、氷冷PBS(-)中で丁寧に洗い去った。胃壁を粘膜面を上にしてコルク板上に広げ、滅菌ガーゼで餌・粘液を完全に除去した。スパチラで粘膜を剥離し、氷冷PBS(-)に集めた。PBS(-)で2回洗浄後、はさみで2～3mm³に細切した。さらに栄養液で2回洗浄した。栄養液の組成は、NaCl 132.4mM, KCl 5.4mM

50

, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 5 mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1 mM, MgSO_4 1.2 mM, CaCl_2 1 mM, HEPES 25 mM, glucose 2 mg/ml, BSA 1 mg/ml である。コラゲナーゼ 1 mg/ml を含む栄養液 70 ml に細切した粘膜片を分散させ、三角フラスコに入れて 37 で 40 - 60 分間スターラーで激しく攪拌した。この間、100% O_2 を栄養液表面に吹き付けておき、また pH を適宜測定して、低下していたら直ちにアルカリで pH 7.4 に調整した。反応液に栄養液を加えて約 200 ml とし、メッシュでろ過して 50 ml の遠沈管に分注し、15 分間静置して胃底腺を沈殿させた。上清をアスピレーターで除去・栄養液に分散・静置、を繰り返して胃底腺を 3 回洗浄した。この時、ピペティングではなく、遠沈管 2 本に交互に繰り返し注ぎ入れるかたちで分散させた。顕微鏡下で細胞数をカウントし、 1.6×10^6 cells/ml に調整した。

10

【0035】

次に [^{14}C] - アミノピリンの取り込み実験を行なった。エッペンドルフチューブを秤量したのち、上述した栄養液に溶解したヒスタミン 10 μl (最終濃度 10^{-5}M)、DMSO に溶解した被験薬物 10 μl (最終濃度 10^{-5}M)、栄養液で希釈した [^{14}C] - アミノピリン 10 μl (最終濃度 0.05 $\mu\text{Ci/ml}$) を入れ、上で調製した遊離胃底腺分散液 970 μl を加え、37 で 40 分間 125 回/分で振盪させた。30 秒間遠心し、上清 200 μl をミニバイアルにとり、残りはアスピレーターで除去した。沈澱はチューブの蓋を開けた状態で 80 の乾燥機に一晩入れて完全に乾固させたのち、蓋を閉めて室温に戻して秤量した。次いで 1N KOH 100 μl を加え、蓋をして 60 で 1 - 2 時間処理して溶解し、ミニバイアルに移した。上清または沈澱の入ったミニバイアルに アトムライトTM 4 ml を加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。なお、20 mM NaSCN を加えて水素イオン濃度勾配をキャンセルさせたものを用いて沈澱の放射活性の補正を行なったのち、沈澱に特異的にトラップされたアミノピリンの集積率を算出した。なお、本実験は duplicate で実施した。

20

【0036】

ここで、原理について簡単に説明する。遊離胃底腺では酸は分泌小管から腺腔にかけての空間に蓄積する。アミノピリンは弱塩基 ($\text{pKa} = 5.0$) で中性溶液中では非イオン型で細胞膜を自由に通過し、酸性溶液中ではイオン化して電荷のため細胞膜を通過できなくなることから、遊離胃底腺の閉じられた酸性空間にアミノピリンが蓄積する性質を利用している。アミノピリンの集積率 (R) は以下の式で算出される。

30

$$R = ((\text{補正した沈澱の放射活性}) / (\text{上清の放射活性})) \times (200 / (\text{沈澱の mg 乾燥重量}))$$

< 判定基準 >

最終濃度 10^{-5}M における被験薬物の効果は、酸分泌抑制率 (%) で表した。

$$\text{酸分泌抑制率} (\%) = (1 - (\text{被験薬物の R} / \text{対照群の R})) \times 100$$

【0037】

AHP: ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌性試験

< 意義 >

潰瘍の発生及び再燃・再発に深く関与するといわれているヘリコバクター・ピロリ (微好気性のグラム陰性菌; 以下、HP) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する化合物を見出す。

40

【0038】

< 方法 >

MIC は寒天希釈法にて測定した。すなわち、*Helicobacter pylori* NCTC 11637 株の凍結菌株 (- 80) を市販の 5% 羊血液加トリブチケースソイ寒天培地で復元させ、さらに同培地で継代し、3 日間前培養した。なお、培養条件は、37 , 5% O_2 · 10% CO_2 · 85% N_2 で行った。

【0039】

次に被験薬物の 1000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液を 25% 以下の DMSO 溶液にて調製し、これを

50

滅菌清製水で種々の濃度となるように希釈し、各濃度の溶液各々100 μ lを24ウエルプレートにとり、5%馬血液加ブルセラ寒天培地900 μ lを加えて混合し固化させ、MIC測定用培地を調製した。

前培養で生育したコロニーは適量とり、Mueller Hinton Brothに、肉眼で濁りが確認できる程度まで懸濁し、約 10^7 cfu/mlの菌懸濁原液とした。この菌懸濁原液をMueller Hinton Brothで 10^2 希釈し、接種用菌液(10⁵cfu/ml)とした。菌の接種は、接種用菌液10 μ l(約 10^3 cfu)を分注器にてMIC測定用培地上に滴下して行った。菌を接種したMIC測定用培地は、前培養と同条件下で7日間培養し、培養終了後に菌の生育の有無を判定した。

【0040】

<判定基準>

HPのコロニーを認めないか、認めても数個(5個以内)の被験薬物の最小濃度をMIC値(μ g/ml)として数値で表示した。

【0041】

AT：単回投与毒性予備試験

<方法>

5週齢のSlc：ICR系雄性マウスを一群3~5匹で用いた。試験当日朝9時より4~5時間絶食(摂水は自由)し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に溶解または懸濁した被験薬物2000mg/10ml/kgを経口投与した。なお、対照には基剤のみを投与した。投与後15分、30分、1時間、2時間、3時間の各時点で行動・症状観察を行い、一週間後まで毎日経過観察した。体重は、絶食前・絶食後毎日同じ時刻に測定した。死亡例については直ちに剖検し、臓器の肉眼的観察を行った。生存例についても、投与一週間後にエーテルまたは炭酸ガスで屠殺し、臓器の肉眼的観察を行った。

【0042】

<判定基準>

被験薬物2000mg/kg単回投与時の毒性を5段階に分類して表した。

5：死亡率0%、行動・臓器とも全く毒性を認めない。

4：死亡率0%、臓器には毒性を認めないが、行動ないし体重増加に若干の毒性を認める。

。

3：死亡例がある(全例死亡ではない)が臓器には毒性を認めない。

2：死亡例の有無に関わらず、臓器に毒性を認める。

1：全例死亡

【0043】

MTT：細胞障害・保護作用試験

<意義>

細胞レベルでの毒性がないことを確認する。細胞レベルでの毒性があるものも、抗潰瘍剤としては不相当である。また、他の細胞レベルの試験における被験薬物の作用が毒性によるものではないことを確認することができる。

【0044】

<方法>

雄性日本白色種家兔(2.5~3kg)をネンブータル^{T M}で麻酔死させ、直ちに胃を摘出した。胃大彎を切開して胃内容物を除去し、粘膜表面をHBSS(Hanks'balanced salt solution)で洗浄したのち、氷冷したHBSS中で実験室へ運搬した。幽門前庭部を取り除き、胃体部粘膜をスパチラではがし、BME(Basal Medium Eagle)中で2~3mm³に細切した後、ディスパーゼ280U/ml及びコラゲナーゼ30~50U/ml(メディウム：BME60ml)にて37 $^{\circ}$ Cで15分間120~130回/分振盪した。なお、コラゲナーゼ濃度はロットが変わるごとに、細胞の状態を見て適宜変更した。1mMEDTA含有EBSS(Earle's Balanced Salt Solution)で2回洗浄した後、1mMEDTA含有MEM(Minimum Essential Medium)で5分間37 $^{\circ}$ Cで振盪した。次に、前述と同濃度のディスパーゼ・コラゲナーゼで15分振盪させて上清を除去し、さらに50~60分間、37 $^{\circ}$ C・1

10

20

30

40

50

20 ~ 130回 / 分振盪した。その後、HBSSで2回洗浄した後、2% Ultracerr GTMを含むHam F12にて 1×10^6 Cells/mlとし、96穴プレートに200 μ lづつ分注した。37 \cdot 5% CO₂ \cdot 95% airで3日間インキュベートしてコンフルエントに達した状態で、MTTアッセイに用いた。

【0045】

被験薬物は 10^{-2} MとなるようにDMSOに溶解し、最終濃度 10^{-4} Mとなるように2% Ultracerr GTM含有HBSSで希釈した。8well/群とし、メディウム100 μ lと交換後直ちにMTT試薬10 μ lを加えた。37 \cdot 5% CO₂ \cdot 95% airで4時間インキュベート後、遠心して上清を捨て、100%エタノール100 μ lを加えてMTTホルマザンを溶解し、マイクロプレートリーダーで吸光度(OD570 - 630)を測定した。これは生細胞のミトコンドリアのみによってMTTがMTTホルマザンに変化し、色が変わる現象を利用した方法である。

10

【0046】

< 判定基準 >

最終濃度 10^{-4} Mにおける被験薬物の細胞障害作用または細胞保護作用を細胞障害率(%)として表した。

細胞障害率(%) = (1 - (被験薬物群の吸光度 / 対照群の吸光度)) \times 100

従って、数字が小さい方が好ましい。

【0047】

以上の効果試験及び安全性試験に基づき、本発明の実施例にかかる化合物を試験した。

20

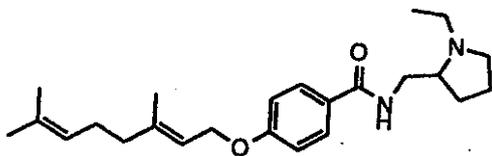
化合物群 1

本化合物群1のピロリジン誘導体は前記化5に相当する化合物のうち、n = 0の化合物である。本化合物群1のピロリジン誘導体として、下記実施例1 ~ 14の化合物を試験した。

【0048】

[実施例 1]

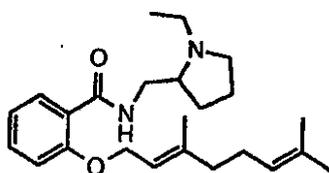
【化7】



30

[実施例 2]

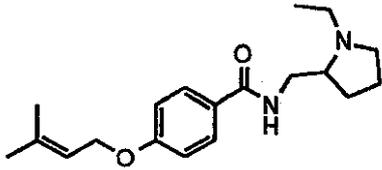
【化8】



40

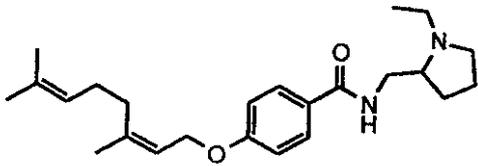
50

[实施例 3]
【化 9】



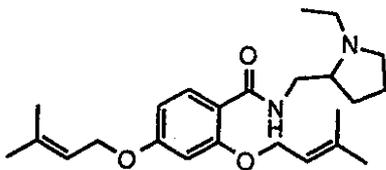
10

[实施例 4]
【化 10】



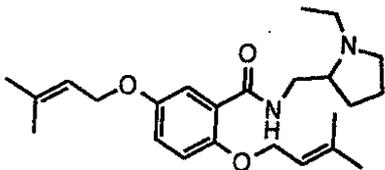
20

【0049】
[实施例 5]
【化 11】



30

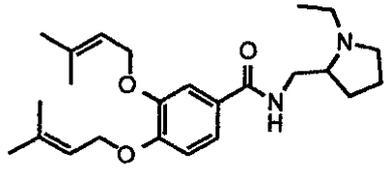
[实施例 6]
【化 12】



40

[实施例 7]
【化 13】

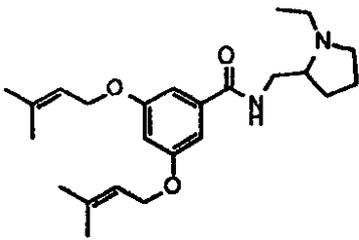
50



10

[实施例 8]

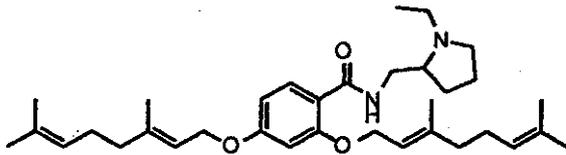
【化 1 4】



20

[实施例 9]

【化 1 5】

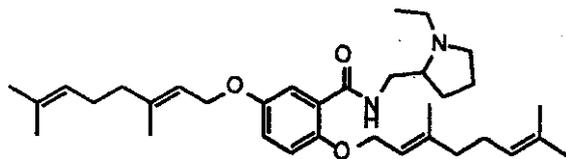


30

【 0 0 5 0 】

[实施例 1 0]

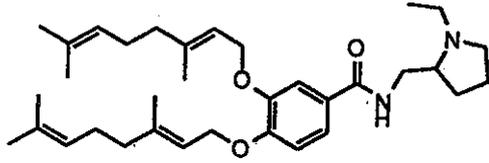
【化 1 6】



40

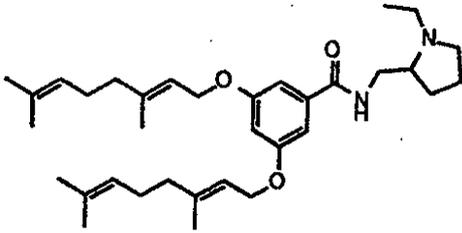
[实施例 1 1]

【化 1 7】



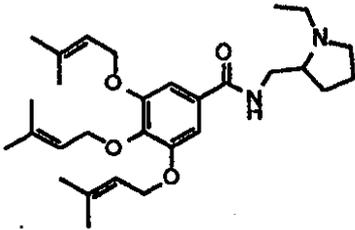
[实施例 1 2]
【化 1 8】

10



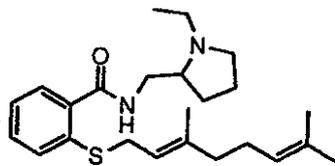
20

[实施例 1 3]
【化 1 9】



30

[实施例 1 4]
【化 2 0】



40

【 0 0 5 1 】
【表 1】

実施例	抗潰瘍試験		抗アレルギー試験	安全性		
	WIS	CAP	AHP	MTT	AT	
1	80					
2	85	99.7		19		10
3	86	61.0		-14		
4	68	100.3			5	
5	70	100.1		9		20
6	84	100.2		34	3	
7	92	99.7		28	3	
8	81	100.3			5	
9	66					30
10	74	100.5	<3.13	15	3	
11	75					
12	82	100.4		29		40
13	57					
14	81	98.1		27		

【 0 0 5 2 】

上記表 1 より明らかなように、本化合物群 1 の化合物は優れた抗潰瘍作用、酸分泌抑制作

用を有しており、ヘリコバクター・ピコリに対する高い抗菌性を併有するものもある。また、安全性も高いことが理解される。

なお、本化合物群 1 において、X は - O - であることが好ましいが、実施例 14 のように X を - S - とした場合にもその効果は維持される。

【0053】

化合物群 2

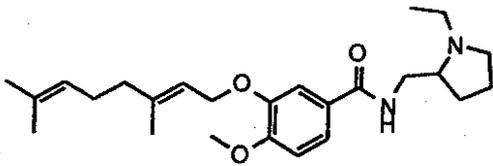
本化合物群 2 にかかるピロリジン誘導体は、前記化 5 に相当する化合物のうち、n が 1 または 2 である化合物である。本化合物群 2 のピロリジン誘導体として、下記実施例 15 ~ 24 の化合物を試験した。

【0054】

10

[実施例 15]

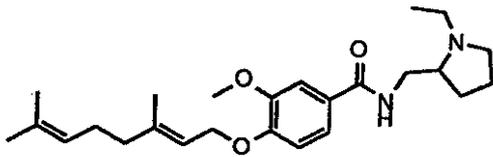
【化 2 1】



20

[実施例 16]

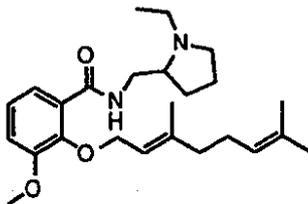
【化 2 2】



30

[実施例 17]

【化 2 3】

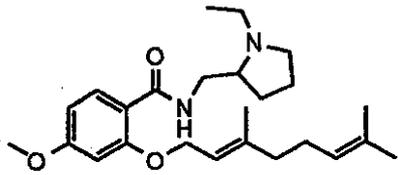


40

【0055】

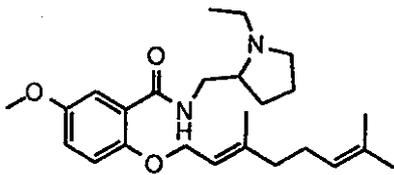
[実施例 18]

【化 2 4】



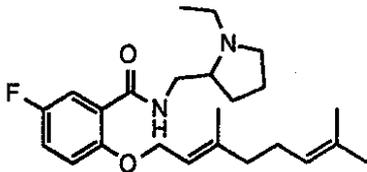
10

[实施例 19]
【化 25】



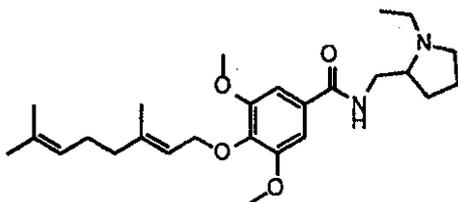
20

[实施例 20]
【化 26】



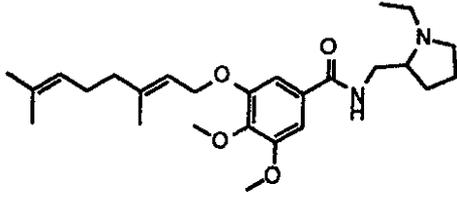
30

[实施例 21]
【化 27】



40

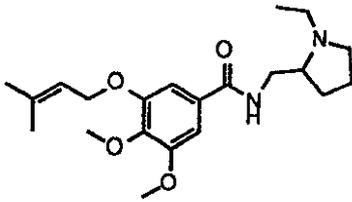
【 0 0 5 6 】
[实施例 22]
【化 28】



10

[实施例 2 3]

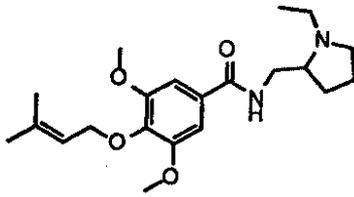
【化 2 9】



20

[实施例 2 4]

【化 3 0】



30

【 0 0 5 7 】

【表 2】

40

実施例	抗潰瘍試験		安全性		
	WIS	CAP	MTT	AT	
15	91		2		
16	72	99.8		4	10
17	82	100.2	22		
18	76		4		
19	89		21		20
20	89		23		
21	76				
22	80				
23	79	73.1	-3		30
24	79		12		

【0058】

上記表2より明らかのように、前記化合物群1のピロリジン誘導体に低級アルキル基やハロゲン原子を導入した場合にも、高い抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用が発揮される。また、安全性も高いことが理解される。

【0059】

化合物群3

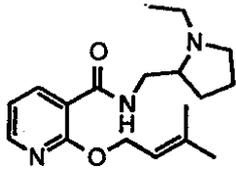
本化合物群3にかかるピロリジン誘導体は、前記化6に相当する化合物である。
本化合物群3のピロリジン誘導体として、下記実施例25～27の化合物を試験した。

【0060】

[実施例25]

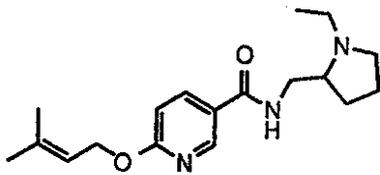
【化31】

40



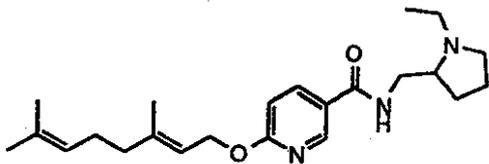
[实施例 2 6]
 【化 3 2】

10



[实施例 2 7]
 【化 3 3】

20



30

【 0 0 6 1 】
 【表 3】

実施例	抗潰瘍試験		安全性
	WIS	CAP	MTT
25	90		-15
26	48		-8
27	88	81.0	

40

50

【 0 0 6 2 】

上記表 3 より明らかなように、本化合物群 3 のピロリジン誘導体も高い抗潰瘍作用及び酸分泌抑制作用を有し、また、安全性も高いことが示された。

【 0 0 6 3 】

【実施例】

以下に本発明の実施例の製造方法を示す。

まず、本発明の化合物を合成するために用いられた原料化合物の合成法を参考例 1 ~ 2 9 として示す。

【 0 0 6 4 】

参考例 1

10

4 - ゲラニルオキシ安息香酸の合成

4 - ヒドロキシ安息香酸メチル 7.61g のアセトン溶液 80ml に、ゲラニルプロマイド 10.9g および炭酸カリウム 13.8g を加えて、6 時間加熱還流した。反応終了後、水 150ml を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1）で精製して、4 - ゲラニルオキシ安息香酸メチル 13.00g を得た。

4 - ゲラニルオキシ安息香酸メチル 13.00g のメタノール溶液 50ml に、水酸化カリウム 3.90g の水溶液 10ml を加えた。室温で一晩攪拌した後、1 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸を加えて溶液を酸性としたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して標題化合物 9.77g (71%) を得た。

20

【 0 0 6 5 】

参考例 2

4 - プレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル 7.61g とプレニルプロマイド 7.45g から、4 - プレニルオキシ安息香酸 5.86g (57%) を得た。

【 0 0 6 6 】

参考例 3

2 - ゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、2 - ヒドロキシ安息香酸メチル 7.61g とゲラニルプロマイド 10.86g から、2 - ゲラニルオキシ安息香酸 10.23g (75%) を得た。

30

【 0 0 6 7 】

参考例 4

4 - ファルネシルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル 5.33g とファルネシルプロマイド 10.00g から、4 - ファルネシルオキシ安息香酸 7.58g (63%) を得た。

【 0 0 6 8 】

参考例 5

2 - ゲラニルチオ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、2 - メルカプト安息香酸メチル 8.36g とゲラニルプロマイド 10.86g から、2 - ゲラニルチオ安息香酸 10.97g (76%) を得た。

40

【 0 0 6 9 】

参考例 6

2 - ゲラニルオキシ - 5 - メトキシ安息香酸の合成

2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ安息香酸 8.40g のエタノール溶液 100ml に硫酸 5ml を加え、3 時間加熱還流した。反応終了後、濃縮し、水 100ml 及び炭酸水素ナトリウムを加えた。クロロホルムで抽出した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ安息香酸エチルを得た。得られた化合物 9.10g 及びゲラニルプロマイド 10.86g から、参考例 1 と同様にして 2 - ゲラニルオキシ - 5 - メトキシ安息香酸 7.34g (48%) を得た。

50

【 0 0 7 0 】

参考例 7

3, 4-ジブレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル9.10g とブレニルプロマイド14.90g から、3, 4-ジブレニルオキシ安息香酸11.61g (67%) を得た。

【 0 0 7 1 】

参考例 8

3, 4-ジゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル9.10g とゲラニルプロマイド21.70g から、3, 4-ジゲラニルオキシ安息香酸13.1g (62%) を得た。

10

【 0 0 7 2 】

参考例 9

2, 4-ジゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 6 と同様にして、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸9.10g とゲラニルプロマイド21.70g から、2, 4-ジゲラニルオキシ安息香酸8.34g (52%) を得た。

【 0 0 7 3 】

参考例 10

3, 4-ジメトキシ-5-ゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3, 4-ジメトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル7.00g とゲラニルプロマイド10.30g から、3, 4-ジメトキシ-5-ゲラニルオキシ安息香酸5.62g (51%) を得た。

20

【 0 0 7 4 】

参考例 11

3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルの合成

参考例 6 と同様にしてシリルギン酸17.03g及びメタノールから3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル13.85g (76%) を得た。

【 0 0 7 5 】

参考例 12

3, 5-ジメトキシ-4-ブレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル7.89g とブレニルクロライド5.73g から、3, 5-ジメトキシ-4-ブレニルオキシ安息香酸5.40g (55%) を得た。

30

【 0 0 7 6 】

参考例 13

3, 5-ジメトキシ-4-ゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル5.44g とゲラニルプロマイド8.04g から、3, 5-ジメトキシ-4-ゲラニルオキシ安息香酸5.71g (67%) を得た。

【 0 0 7 7 】

参考例 14

4-ネリルオキシ安息香酸の合成

ネロール7.71gのジクロロメタン溶液200mlにN-クロロスクシンイミド10.01g及びジメチルスルフィド6.56mlを加え氷冷中4時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、得られたネリルクロライドと4-ヒドロキシ安息香酸メチル7.61gから参考例 1 と同様にして4-ネリルオキシ安息香酸7.47g (54%) を得た。

40

【 0 0 7 8 】

参考例 15

3, 4, 5-トリプレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして3, 4, 5-トリヒドロキシ安息香酸エチル4.95g及びブレニルブ

50

ロマイド14.90 g から 3 , 4 , 5 -トリプレニルオキシ安息香酸5.43 g (58%) を得た。

【 0 0 7 9 】

参考例 1 6

2 -ゲラニルオキシ-4 -メトキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、2 -ヒドロキシ-4 -メトキシ安息香酸メチル9.1g 及びゲラニルプロマイド10.86 g から 2 -ゲラニルオキシ-4 -メトキシ安息香酸7.73g (51%) を得た。

【 0 0 8 0 】

参考例 1 7

4 -ゲラニルオキシ-3 -メトキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、4 -ヒドロキシ-3 -メトキシ安息香酸メチル9.1g 及びゲラニルプロマイド10.86 g から 4 -ゲラニルオキシ-3 -メトキシ安息香酸7.59g (63%) を得た。 10

【 0 0 8 1 】

参考例 1 8

2 -ゲラニルオキシ-3 -メトキシ安息香酸の合成

参考例 6 と同様にして、2 -ヒドロキシ-3 -メトキシ安息香酸16.80g 及びゲラニルプロマイド10.86 g から 2 -ゲラニルオキシ-3 -メトキシ安息香酸11.54g (64%) を得た。

【 0 0 8 2 】

参考例 1 9

3 -ゲラニルオキシ-4 -メトキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3 -ヒドロキシ-4 -メトキシ安息香酸メチル8.40g 及びゲラニルプロマイド10.36 g から 3 -ゲラニルオキシ-4 -メトキシ安息香酸3.60g (24%) を得た。 20

【 0 0 8 3 】

参考例 2 0

3 , 5 -ジプレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3 , 5 -ジヒドロキシ安息香酸メチル8.40g 及びプレニルプロマイド14.90 g から 3 , 5 -ジプレニルオキシ安息香酸10.06g (69%) を得た。

【 0 0 8 4 】

参考例 2 1

2 , 4 -ジプレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、2 , 4 -ジヒドロキシ安息香酸メチル8.40g 及びプレニルプロマイド14.90 g から 2 , 4 -ジプレニルオキシ安息香酸8.86g (61%) を得た。 30

【 0 0 8 5 】

参考例 2 2

2 , 5 -ジプレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 6 と同様にして、2 , 5 -ジヒドロキシ安息香酸23.10g 及びプレニルプロマイド14.90 g から 2 , 5 -ジプレニルオキシ安息香酸9.74g (84%) を得た。

【 0 0 8 6 】

参考例 2 3

3 , 5 -ジゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、3 , 5 -ジヒドロキシ安息香酸メチル8.40g 及びゲラニルプロマイド21.72 g から 3 , 5 -ジゲラニルオキシ安息香酸10.09g (47%) を得た。 40

【 0 0 8 7 】

参考例 2 4

2 , 5 -ジゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 1 と同様にして、2 , 5 -ジヒドロキシ安息香酸メチル7.12g 及びゲラニルプロマイド21.72 g から 2 , 5 -ジゲラニルオキシ安息香酸2.17g (10%) を得た。

【 0 0 8 8 】

参考例 2 5

3 -フルオロ-6 -ゲラニルオキシ安息香酸の合成

参考例 6 と同様にして、3 -フルオロ-6 -ヒドロキシ安息香酸10.00g 及びゲラニルプロマイド 50

イド10.86 g から 3-フルオロ-6-ゲラニルオキシ安息香酸11.57g (79%) を得た。

【0089】

参考例 26

3, 4-ジメトキシ-5-プレニルオキシ安息香酸の合成

参考例 6 と同様に 3, 4-ジメトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸及びメタノールから 3, 4-ジメトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルを得た。

参考例 1 と同様に 3, 4-ジメトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルとプレニルクロライドから、3, 4-ジメトキシ-5-プレニルオキシ安息香酸を得た。

【0090】

参考例 27

6-プレニルオキシニコチン酸の合成

参考例 1 と同様に 6-ヒドロキシニコチン酸6g及びプレニルプロマイド13.5 g から 6-プレニルオキシニコチン酸プレニルエステルを得た。

得られた化合物を参考例 1 と同様に加水分解し、6-プレニルオキシニコチン酸3.59 gを得た。

【0091】

参考例 28

2-プレニルオキシニコチン酸の合成

参考例 1 と同様に 2-ヒドロキシニコチン酸及びプレニルプロマイドから 2-プレニルオキシニコチン酸プレニルエステルを得た。

得られた化合物を参考例 1 と同様に加水分解し、2-プレニルオキシニコチン酸を得た。

【0092】

参考例 29

6-ゲラニルオキシニコチン酸の合成

参考例 1 と同様に 6-ヒドロキシニコチン酸及びゲラニルプロマイドから 6-ゲラニルオキシニコチン酸ゲラニルエステルを得た。

得られた化合物を参考例 1 と同様に加水分解し、6-ゲラニルオキシニコチン酸を得た。

【0093】

実施例 1

1-エチル-2-(4-ゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様に 4-ゲラニルオキシ安息香酸 1.45 g を 2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.96g (98%) を得た。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95(1H, bs), 6.91(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.47(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.13-5.05(1H, m), 4.57(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【0095】

実施例 2

1-エチル-2-(2-ゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様に 2-ゲラニルオキシ安息香酸 1.37 g を 2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.53g (80%) を得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.34(1H, bs), 8.21(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.40(1H, dt, $J=2.0\text{Hz}$, 8.3Hz), 7.05(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.50(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.11-5.02(1H, m), 4.72(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

実施例 3

1-エチル-2-(4-プレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、4-プレニルオキシ安息香酸 1.44 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 1.0ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.02g (46%) を得た。

【 0 0 9 8 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, bs), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 5.54-5.44(1H, m), 4.55(2H, d, J=6.4Hz), 3.69-3.64(1H, m), 3.38-3.22(2H, m), 2.90-2.70(2H, m), 2.37-2.19(2H, m), 1.97-1.87(1H, m), 1.80(3H, s), 1.75(3H, s), 1.69-1.63(3H, m), 1.14(3H, t, J=6.8Hz).

10

【 0 0 9 9 】

実施例 4

1-エチル-2-(4-ネリルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、4-ネリルオキシ安息香酸 1.64 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.84ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.69g (30%) を得た。

【 0 1 0 0 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 6.29(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, bs), 5.50(1H, t, J=6.8Hz), 5.11(1H, t, J=5.8Hz), 4.54(2H, d, J=6.8Hz), 3.74-3.66(1H, m), 3.38-3.20(2H, m), 2.92-2.70(2H, m), 2.19-2.09(4H, m), 1.97-1.87(1H, m), 1.80(3H, s), 1.68(3H, s), 1.60(3H, s), 1.14(3H, t, J=6.8Hz).

20

【 0 1 0 1 】

実施例 5

1-エチル-2-(2,4-ジプレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2,4-ジプレニルオキシ安息香酸 1.45 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.96g (98%) を得た。

【 0 1 0 2 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.19-8.15(2H, m), 6.59(1H, d, J=2.4Hz), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 5.52-5.48(2H, m), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 4.54(2H, d, J=6.3Hz), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.80(6H, s), 1.75(6H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

30

【 0 1 0 3 】

実施例 6

1-エチル-2-(2,5-ジプレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2,5-ジプレニルオキシ安息香酸 1.45 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.40g (70%) を得た。

【 0 1 0 4 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.44(1H, bs), 7.77(1H, d, J=3.4Hz), 6.98(1H, dd, J=3.4Hz, 8.8Hz), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 5.52-4.94(2H, m), 4.63(2H, d, J=6.4Hz), 4.52(2H, d, J=6.4Hz), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.79(6H, s), 1.74(6H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

40

【 0 1 0 5 】

実施例 7

1-エチル-2-(3,4-ジプレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、3,4-ジプレニルオキシ安息香酸 1.45 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.09g (55%) を得た。

【 0 1 0 6 】

50

m.p. 80.0-81.5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44(1H, s), 6.86(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.50-5.45(1H, m), 4.64(4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.27-3.14(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.15-2.55(1H, m), 2.32-2.23(1H, m), 2.20-1.98(4H, m), 1.96-1.84(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(6H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 0 7 】

実施例 8

1-エチル-2-(3,5-ジプレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、3,5-ジプレニルオキシ安息香酸 1.45 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.78g (39%) を得た

10

【 0 1 0 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.94(2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 5.49(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.51(4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.79(6H, s), 1.74(6H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 0 9 】

実施例 9

1-エチル-2-(2,4-ジゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2,4-ジゲラニルオキシ安息香酸 2.13 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 2.03g (76%) を得た

20

【 0 1 1 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.20(1H, bs), 8.15(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 6.8Hz), 6.49(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.52-5.46(2H, m), 5.09-5.07(2H, m), 4.67(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.56(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(8H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(6H, s), 1.68-1.67(6H, m), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 1 1 】

実施例 10

1-エチル-2-(2,5-ジゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2,5-ジゲラニルオキシ安息香酸 2.13 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.47g (55%) を得た

30

【 0 1 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.44(1H, bs), 7.77(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=3.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.90(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.53-5.42(2H, m), 5.11-5.02(2H, m), 4.63(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.52(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.72(6H, s), 1.67(6H, s), 1.60(6H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

40

【 0 1 1 3 】

実施例 11

1-エチル-2-(3,4-ジゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、3,4-ジゲラニルオキシ安息香酸 2.13 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.93g (72%) を得た

【 0 1 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.46(1H, bs), 7.76(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82(2H, m), 5.50-5.45(2H, m), 5.08-5.02(2H, m), 4.64(4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.27-3.14(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.15-2.55(1H, m), 2.32-2.23(1H, m), 2.20-1.98(4H, m), 1.96-1.84(1H, m), 1

50

.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(6H, s), 1.59(6H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

【 0 1 1 5 】

実施例 1 2

1-エチル-2-(3,5-ジゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 1 5 と同様にして、3,5-ジゲラニルオキシ安息香酸 2.13 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 2.14g (82%) を得た。

【 0 1 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.94(2H, d, J=2.4Hz), 6.61(1H, d, J=2.4Hz), 5.49(2H, t, J=5.4Hz), 5.12-5.04(2H, m), 4.51(4H, d, J=6.8Hz), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.73(6H, s), 1.68(6H, s), 1.60(6H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

10

【 0 1 1 7 】

実施例 1 3

1-エチル-2-(3,4,5-トリプレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 1 5 と同様にして、3,4,5-トリプレニルオキシ安息香酸 0.94 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.35g との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.21g (79%) を得た。

【 0 1 1 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.01(2H, s), 6.73(1H, s), 5.58-5.47(3H, m), 4.59(4H, d, J=5.9Hz), 4.54(2H, d, J=6.8Hz), 3.71-3.63(1H, m), 3.34-3.25(1H, m), 3.24-3.16(1H, m), 2.90-2.76(1H, m), 2.75-2.65(1H, m), 2.32-2.18(2H, m), 1.95-1.85(1H, m), 1.77(6H, s), 1.73(9H, s), 1.66(3H, s), 1.12(3H, t, J=7.8Hz).

20

【 0 1 1 9 】

実施例 1 4

1-エチル-2-(2-ゲラニルチオベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 1 5 と同様にして、2-ゲラニルチオ安息香酸 2.03 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 1.0ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.52g (54%) を得た。

【 0 1 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.63(1H, d, J=7.8Hz), 7.48(1H, bs), 7.38-7.19(3H, m), 5.28(1H, t, J=7.8Hz), 5.05(1H, t, J=6.4Hz), 4.72(2H, d, J=6.4Hz), 3.80-3.74(1H, m), 3.54(2H, d, J=7.8Hz), 3.47-3.29(2H, m), 3.00-2.90(1H, m), 2.40-2.26(2H, m), 2.10-1.95(4H, m), 1.84-1.69(4H, m), 1.66(3H, s), 1.59(3H, s), 1.14(3H, t, J=6.8Hz).

30

【 0 1 2 1 】

実施例 1 5

1-エチル-2-(3-ゲラニルオキシ-4-メトキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

3-ゲラニルオキシ-4-メトキシ安息香酸 1.52 g を、クロロホルム50ml、トリエチルアミン 1.4ml に溶解し、氷冷下ジフェニルフォスフィニッククロライド1.0mlを加えた。15分攪拌後、2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 15:1)で精製することにより、標題化合物 1.47g (71%) を得た。

40

【 0 1 2 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 6.88(1H, d, J=8.3Hz), 6.66(1H, bs), 5.53(1H, t, J=6.4Hz), 5.09(1H, t, J=6.4Hz), 4.67(2H, d, J=6.4Hz), 3.91(3H, s), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

【 0 1 2 3 】

実施例 1 6

1-エチル-2-(4-ゲラニルオキシ-3-メトキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

50

実施例 15 と同様にして、4-ゲラニルオキシ-3-メトキシ安息香酸 1.52 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.63g (79%) を得た。

【 0 1 2 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.45(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.85(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09(1H, bs), 5.50(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.06(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.65(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 2 5 】

実施例 17

1-エチル-2-(2-ゲラニルオキシ-3-メトキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2-ゲラニルオキシ-3-メトキシ安息香酸 1.52 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.84g (89%) を得た。

【 0 1 2 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.38(1H, bs), 7.70(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.12(1H, dt, $J=2.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.00(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.53(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.07-5.02(1H, m), 4.64(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 2 7 】

実施例 18

1-エチル-2-(2-ゲラニルオキシ-4-メトキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2-ゲラニルオキシ-4-メトキシ安息香酸 1.52 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.43g (69%) を得た。

【 0 1 2 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.24(1H, bs), 8.19(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.57(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.55-5.46(1H, m), 5.10-5.02(1H, m), 4.67(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.83(3H, s), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 2 9 】

実施例 19

1-エチル-2-(2-ゲラニルオキシ-5-メトキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、2-ゲラニルオキシ-5-メトキシ安息香酸 1.52 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.78g (86%) を得た。

【 0 1 3 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.46(1H, bs), 7.76(1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82(2H, m), 5.50-5.45(1H, m), 5.08-5.02(1H, m), 4.64(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 3.28-3.13(1H, m), 2.95-2.81(1H, m), 2.16-2.54(1H, m), 2.33-2.22(1H, m), 2.20-2.00(4H, m), 1.98-1.86(1H, m), 1.74(3H, s), 1.71(3H, s), 1.67(3H, s), 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 3 1 】

実施例 20

1-エチル-2-(3-フルオロ-6-ゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、3-フルオロ-6-ゲラニルオキシ安息香酸 1.46 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7ml との縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.68g (84%) を得た。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.38(1H, bs), 7.91(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.00-7.10(1H, m), 6.90-6.83(1H, m), 5.52-5.42(1H, m), 5.00-5.07(1H, m), 4.70(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.72-3.82(1H, m), 3.30-3.12(2H, m), 2.94-2.80(1H, m), 2.65-2.54(1H, m), 2.30-1.55(10H, m), 1.74(3H, s), 1.66(3H, s), 1.59(3H, s), 1.11(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

【 0 1 3 3 】

実施例 2 1

1-エチル-2-(3,5-ジメトキシ-4-ゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン
 実施例 1 5 と同様にして、3,5-ジメトキシ-4-ゲラニルオキシ安息香酸 0.80 g を2-アミノ
 メチル-1-エチルピロリジン 0.31gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.02g (9
 5%) を得た。

10

【 0 1 3 4 】

実施例 2 2

1-エチル-2-(3,4-ジメトキシ-5-ゲラニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン
 実施例 1 5 と同様にして、3,4-ジメトキシ-5-ゲラニルオキシ安息香酸 0.80 g を2-アミノ
 メチル-1-エチルピロリジン 0.31gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.62g (5
 8%) を得た。

【 0 1 3 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.03(1H, s), 7.02(1H, s), 6.78(1H, s), 5.55-5.48(1H, m), 5.1
 1-5.04(1H, m), 4.63(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.88(3H, s), 3.69-3.63(1H, m),
 3.32-3.29(1H, m), 3.24-3.15(1H, m), 2.87-2.82(1H, m), 2.78-2.67(H, m), 2.32-2.2
 0(2H, m), 2.12-2.07(4H, m), 1.95-1.87(2H, m), 1.74-1.70(5H, s), 1.66(3H, s), 1.5
 9(3H, s), 1.13(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

20

【 0 1 3 6 】

実施例 2 3

1-エチル-2-(3,4-ジメトキシ-5-プレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン
 実施例 1 5 と同様にして、3,4-ジメトキシ-5-プレニルオキシ安息香酸 0.80 g を2-アミノ
 メチル-1-エチルピロリジン 0.39gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.78g (6
 9%) を得た。

30

【 0 1 3 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.07(1H, s), 7.06(1H, s), 5.56-5.49(1H, m), 4.62(2H, d, $J=6.$
 3Hz), 3.91(3H, s), 3.89(3H, s), 3.72-3.66(1H, m), 3.38-3.34(1H, m), 3.31-3.20(1H
 , m), 2.93-2.81(2H, m), 2.36-2.28(2H, m), 1.98-1.81(1H, m), 1.78(3H, s), 1.75(3H
 , s), 1.71-1.63(2H, m), 1.16(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 3 8 】

実施例 2 4

1-エチル-2-(3,5-ジメトキシ-4-プレニルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン
 実施例 1 5 と同様にして、3,5-ジメトキシ-4-プレニルオキシ安息香酸 0.80 g を2-アミノ
 メチル-1-エチルピロリジン 0.39gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.01g (8
 9%) を得た。

40

【 0 1 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.05(2H, s), 5.60-5.51(1H, m), 4.55(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.90(6H
 , s), 3.71-3.64(1H, m), 3.37-3.34(1H, m), 3.30-3.21(1H, m), 2.92-2.84(1H, m), 2.
 83-2.75(1H, m), 2.35-2.28(2H, m), 2.00-1.91(1H, m), 1.82-1.76(1H, m), 1.75(3H, s
), 1.67(3H, s), 1.16(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 1 4 0 】

実施例 2 5

1-エチル-2-(2-プレニルオキシニコチノイルアミノメチル)ピロリジン
 実施例 1 5 と同様にして、2-プレニルオキシニコチン酸 1.00 g を2-アミノメチル-1-エチ

50

ルピロリジン 0.63gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.41g (92%) を得た。

【0141】

¹H-NMR (CDCl₃) : 9.92(1H, s), 8.53-8.47(1H, m), 7.55-7.48(1H, m), 6.41-6.34(1H, m), 5.35-5.29(1H, m), 4.70-4.52(2H, m), 3.78-3.71(1H, m), 3.32-3.21(2H, m), 2.99-2.91(1H, m), 2.80-2.60(1H, m), 2.33-2.41(1H, m), 2.27-2.21(1H, m), 2.02-1.92(1H, m), 1.89-1.63(9H, m), 1.16(3H, t, J=7.3Hz).

【0142】

実施例 26

1-エチル-2-(6-プレニルオキシニコチノイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、6-プレニルオキシニコチン酸 0.70 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.90gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.73g (68%) を得た。

【0143】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.09(1H, d, J=2.9Hz), 7.58-7.50(1H, m), 6.72(1H, s), 6.54(1H, d, J=9.8Hz), 5.35-5.28(1H, m), 4.57(2H, d, J=7.3Hz), 3.67-3.01(1H, m), 3.29-3.19(2H, m), 2.75-2.67(1H, m), 2.33-2.20(2H, m), 1.79(6H, s), 1.76-1.67(1H, m), 1.66-1.55(1H, m), 1.13(3H, t, J=7.3Hz).

【0144】

実施例 27

1-エチル-2-(6-ゲラニルオキシニコチノイルアミノメチル)ピロリジン

実施例 15 と同様にして、6-ゲラニルオキシニコチン酸 0.75 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.36gとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 0.95g (90%) を得た。

【0145】

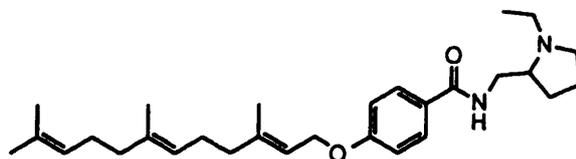
¹H-NMR (CDCl₃) : 8.12(1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.52(1H, m), 6.87(1H, s), 6.55(1H, d, J=9.3Hz), 5.35-5.27(1H, m), 5.10-5.01(1H, m), 4.60(2H, d, J=6.8Hz), 3.68-3.62(1H, m), 3.32-3.26(2H, m), 2.88-2.77(2H, m), 2.35-2.20(2H, m), 2.13-2.02(4H, m), 1.98-1.81(1H, m), 1.79-1.70(6H, m), 1.66(3H, s), 1.59(3H, s), 1.15(3H, t, J=6.8Hz).

【0146】

実施例 28

1-エチル-2-(4-ファルネシルオキシベンゾイルアミノメチル)ピロリジン

【化34】



実施例 15 と同様にして、4-ファルネシルオキシ安息香酸 1.71 g を2-アミノメチル-1-エチルピロリジン 0.7mlとの縮合反応に付すことにより、標題化合物 1.73g (77%) を得た。

【0147】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.74(2H, d, J=8.3Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, bs), 5.48(1H, t, J=5.4Hz), 5.14-5.07(2H, m), 4.57(2H, d, J=6.4Hz), 3.75-3.65(1H, m), 3.32-3.19(2H, m), 2.89-2.80(1H, m), 2.70(1H, bs), 2.33-1.88(12H, m), 1.74(3H, s), 1.67(3H, s), 1.60(6H, s), 1.12(3H, t, J=7.3Hz).

【0148】

【発明の効果】

以上説明したように本発明にかかるピロリジン誘導体は、優れた抗潰瘍効果及びヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用と、高い安全性を有する。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

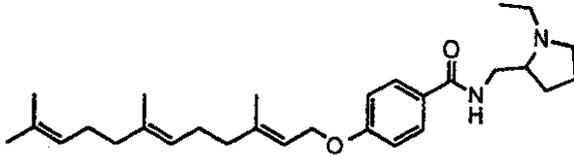
50

【図1】本発明にかかるピロリジン誘導体の製造行程の一例を示す説明図である。

【図2】本発明にかかるピロリジン誘導体の原料化合物の製造行程の一例を示す説明図である。

【図3】本発明にかかるピロリジン誘導体の原料化合物の製造行程の一例を示す説明図である。

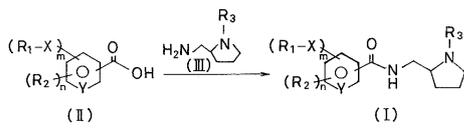
【化34】



10

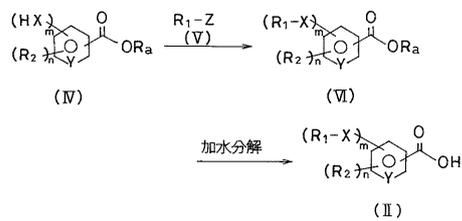
【図1】

反応式A



【図2】

反応式B



【図3】

反応式C



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

- (56)参考文献 特開平08-269013(JP,A)
特開平02-207069(JP,A)
DOSTERT, P., et al., Studies on the neuroleptic benzamides I. - Synthesis and antidopaminergic properties of new pyrimidine derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 1982年, 17(5), pp. 437-444
河島勝良ら, 新規抗潰瘍剤AS-2646の胃粘膜防御因子に及ぼす作用, 日本薬理学雑誌, 1991年, 98, pp. 73-82
Jagruti, K., et al., Gastric and duodenal anti-ulcer activity of sulpiride, a dopamine D2 receptor antagonist, in rats, Agents Actions, 1994年, 42(3/4), pp. 149-153

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/09
C07D 401/12
A61K 31/40
A61K 31/44
A61P 1/00-43/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
PubMed
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)
JSTPlus(JDream2)